

**FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ
ESCOLA NACIONAL DE SAÚDE PÚBLICA SÉRGIO AROUCA
MESTRADO PROFISSIONAL DE GESTÃO DE TECNOLOGIAS DE
SAÚDE**

**TECNOLOGIAS DE PREVENÇÃO SECUNDÁRIA E TRATAMENTO
DA FRATURA DE FÊMUR OSTEOPORÓTICA EM MULHERES NA PÓS-
MENOPAUSA NO BRASIL – ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE COMO
FERRAMENTA DE GESTÃO**

**CLEONICE MOREIRA CORDEIRO
ORIENTADORA: LETÍCIA KRAUSS SILVA**

RIO DE JANEIRO, 2010

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

CLEONICE MOREIRA CORDEIRO

TECNOLOGIAS DE PREVENÇÃO SECUNDÁRIA E
TRATAMENTO DA FRATURA DE FÊMUR OSTEOPORÓTICA EM
MULHERES NA PÓS-MENOPAUSA NO BRASIL – ANÁLISE DE CUSTO-
EFETIVIDADE COMO FERRAMENTA DE GESTÃO

Dissertação de Mestrado apresentada à
Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio
Arouca, Fundação Oswaldo Cruz, como
parte dos requisitos necessários à obtenção
do título de Mestre em Saúde Pública.

BANCA EXAMINADORA:

Prof^a. Dr^a. Rosângela Caetano

Prof^a. Dr^a. Rejane Sobrinho Pinheiro

Prof^a. Dr^a. Letícia Krauss - Orientadora

RIO DE JANEIRO, 2010

**“No study is likely to be completely free of flaws,
so it is important that study users know how to
detect them”**

Drummond e Sculpher, 2005

AGRADECIMENTOS

À Deus, Senhor de todas as coisas;

Ao meu amor, que tem me acompanhado em todo o percurso deste estudo;

Aos meus pais, que me ajudaram a compreender como o processo de envelhecimento é rico, e por acreditarem tanto em mim;

Aos meus familiares e amigos pelo incentivo;

Aos colegas de mestrado, pelo vínculo construído no caminho e pela força em continuar seguindo, meu agradecimento especial à Dolores, Suzana, Lourdes, Misani, Vânia, Corah e Karla pelo incentivo e companherismo;

À minha orientadora Letícia Krauss, pelos ensinamentos e pelas descobertas que proporcionou;

Aos professores do MPGTS, pela generosidade, em especial às professoras Virgínia, Léa, Mônica Martins, Cláudia Travassos, Rejane, Mariane pelos elementos que foram fornecidos para a construção deste trabalho;

À Dra. Verônica e Keiji, pela disponibilidade e por possibilitar uma maior proximidade deste trabalho à realidade do SUS;

Aos profissionais envolvidos no MPGTS, pelo incentivo e ajuda, em especial à Renata e Roberta, pela serenidade, à Camila, ao Istoni e à Jussara;

Aos colegas de trabalho, pela ajuda nas horas difíceis e pela torcida;

Ao Ministério da Saúde e à ANVISA que viabilizaram a minha participação neste curso.

RESUMO

O objetivo deste estudo foi elaborar procedimentos gerenciais para o Sistema Único de Saúde (SUS) relativos à incorporação e difusão de tecnologias dirigidas à atenção ao problema fratura de fêmur osteoporótica (FFO) em mulheres com 65 anos ou mais. Para isso, tomou-se como base as evidências resultantes da comparação entre as razões de custo-efetividade e de custo-utilidade referentes aos processos, mais e menos efetivos, de assistência ao paciente com FFO e referentes à atenção preventiva (com anti-osteoporóticos) *versus* a atenção curativa (atenção à FFO no SUS). O horizonte temporal considerado foi de cinco anos.

Foram estabelecidos dois recortes para análise de custo-efetividade/custo-utilidade (ACE/ACU). O primeiro recorte refere-se à avaliação de tecnologias de prevenção secundária da FFO, considerando como alternativas de intervenção: 1. Tecnologia de rastreamento de densidade mineral óssea seguida de administração de antiosteoporótico; 2. Suplementação de cálcio e vitamina D sem rastreamento; 3. Não adoção de medidas de prevenção (conduta expectante/tradicional). O segundo recorte refere-se ao tratamento da fratura de fêmur osteoporótica, sendo considerado como alternativas tecnológicas: o tratamento tradicional da FFO realizado no âmbito do SUS e o tratamento da FFO realizado em serviços que apresentem alta efetividade técnica, ou seja, em serviços considerados centros de referência de nível internacional pelas inovações tecnológicas e esforços contínuos de melhoria da efetividade.

Nos resultados da análise de custo-efetividade conduzida para o primeiro recorte, observou-se um custo incremental de R\$ 65.700,00 por fratura evitada, considerando a alternativa com melhor relação de custo-efetividade, ou seja, para uma coorte de 1.000 mulheres com idade igual ou superior a 65 anos, a alternativa de prevenção secundária – suplementação de cálcio associado à vitamina D sem a realização de screening, significaria um custo adicional no SUS de R\$ 328.500,00 para evitar 5 fraturas.

Para o segundo recorte, quando comparada à alternativa de baixa efetividade, ou seja, tratamento cirúrgico realizado no SUS, a alternativa de alta efetividade técnica, foi observado um custo incremental de R\$ 362,36 por ano de vida salvo e de R\$ 141,48 por QALY ganho.

Quando comparados os dois recortes, considerando como desfecho anos de vida salvos e QALY ganhos, observou-se que não adotar medida de prevenção secundária e realizar o tratamento da FFO em um serviço de alta efetividade, apresenta-se como mais efetiva e com menor custo. Assim, conclui-se que, considerando as evidências disponíveis e os recortes analisados, o momento mais apropriado para interferir na história natural da fratura de fêmur osteoporótica seria na fase de tratamento e reabilitação.

Palavras-chave: avaliação econômica, custo-efetividade, custo-utilidade, fratura de fêmur, osteoporose, antiosteoporótico, prevenção secundária.

ABSTRACT

The objective of this study was to elaborate strategies to manage Brazilian Public Health System (SUS) related to incorporation and diffusion of technologies that claim attention to osteoporotic hip fractures (FFO), taking as bases the evidences results of ratio between cost-effectiveness analysis (CEA) and cost-utility analysis (CUA) in procedures, more or less effective, of patient with FFO care (with anti-osteoporotic) and the ratios of cost-effectiveness and cost-utility of health care preventive versus healing (FFO care on Brazilian Public Health System – SUS). Two parts were established to analyze cost-effectiveness / cost-utility. The first one refers to the evaluation of secondary prevention technologies, considering as intervention alternatives: 1. Technology of screening bone mineral density (BMD) followed with anti-osteoporotic. 2. Additional calcium and vitamin D without screening. 3. Traditional care. To the second part, related to the treatment of FFO, the technological alternatives considered were: the traditional care of FFO realized on SUS and the treatment of FFO realized in services which present high technical effectiveness, in other words, services which are considered international references because of its technological innovations and continuous efforts to improve effectiveness. The results achieved on the first part of cost-effectiveness analyses we noticed the incremental cost per averted fracture on the alternative with better relation of cost-effectiveness around R\$ 65.700,00, it means that to a cohort of one thousand women on age equal or superior of 65 years old the secondary prevention technology – additional calcium and vitamin D without screening, it would signify an additional cost to the SUS of R\$ 328.618,40 to prevent five fractures. To the second part, if compared the low effectiveness of surgical treatment realized on SUS to the alternative of high technical effectiveness, we observe an incremental cost of R\$ 362,36 per life-years saved and of R\$ 141,48 per quality-adjusted life year saved. Although in Brazil there is no limit value established to spend on quality-adjusted life year saved, the most effective alternative shows a low incremental cost, which could justify its incorporation on SUS. If compared the two parts, considering as outcome life-years saved and quality-adjusted life year saved, we observed that the alternative which implies on a bigger investment on high technological effectiveness treatment, whatever, not realizing screening or realizing FFO treatment on high technological effectiveness, presents a better effectiveness and lower cost, therefore, the dominant strategy. The results point that the best moment to interfere on the natural history of the disease would be on the phase of treatment and rehabilitation.

Keywords: economic evaluation; cost-utility, cost-effectiveness, hip fracture, osteoporosis, secondary prevention.

SUMÁRIO

Lista de Tabelas	11
Lista de Quadros	14
Lista de Gráficos e Figuras	15
1. Introdução e Justificativa	16
1.1 História Natural da Osteoporose	17
1.1.1 Metabolismo ósseo	17
1.1.2 A menopausa na alteração fisiológica do metabolismo ósseo	19
1.1.3 Osteoporose, fraturas osteoporóticas e principais fatores de risco	20
1.2 Prevenção e Tratamento da Osteoporose e Fratura Osteoporótica	23
1.2.1. Medidas preventivas primárias	23
1.2.2 Prevenção Secundária: Screening associado à terapia medicamentosa	24
1.2.3 Tratamento da Fratura Osteoporótica	25
1.3 Alternativas de prevenção à osteoporose e à fratura de fêmur osteoporótica disponíveis no âmbito do Sistema Único de Saúde	28
1.4 Análise de custo-efetividade voltada para o problema da Osteoporose	32
2. Objetivos	34
2.1 Objetivo Geral	34
2.2 Objetivos específicos	34
3. Metodologia	36
3.1 Modelo subjacente à Análise de Decisão e à Análise de Custo-Efetividade/Utilidade	36
a) Modelo para estruturação do problema	39
b) Descrição preliminar dos recortes	41
3.2 Etapas metodológicas	45
3.2.1 Estimativa da efetividade	45
a) Primeiro Recorte: Avaliação de eficácia e estimativa de efetividade das alternativas de prevenção secundária da Fratura de Fêmur Osteoporótica	45
a.1) Síntese da eficácia dos principais medicamentos utilizados na prevenção e tratamento da osteoporose no Brasil	46
I) Alendronato de Sódio	46
II) Risedronato de Sódio	49
III) Ácido Zoledrônico	52
IV) Ranelato de Estrôncio	53
V) Cálcio e vitamina D	55
a.2) Síntese dos dados de efetividade do método diagnóstico utilizado para rastreamento da osteoporose no Brasil	57
b) Segundo Recorte: Estimativa da efetividade do tratamento da FFO corrente do SUS em geral versus o realizado em serviço de alta efetividade	58
b.1) Estimativa de efetividade para serviços de alta efetividade	58
b.2) Estimativa de efetividade para serviços de efetividade baixa (tratamento cirúrgico realizado nos serviços do SUS) e muito baixa (tratamento clínico realizado nos serviços do SUS)	59
3.2.2 Estimativa de Custo-Efetividade	62
a) Revisão de estudos de ACE/ACU	62
b) Estimativas de custo-efetividade das alternativas de prevenção secundária de fraturas de fêmur osteoporóticas e atenção para fratura de fêmur osteoporótica realizada na rede assistencial do SUS e em serviço de alta efetividade	64

c) Análise comparativa entre as duas árvores de decisão e cálculo da razão custo-efetividade incremental entre alternativa de prevenção secundária e tratamento em serviço de alta efetividade	65
d) Análise de sensibilidade	65
3.2.3 Estimativa de Custos	66
3.3 Considerações Éticas do projeto	69
4. Resultados	70
4.1 Revisão de estudos de ACE/ACU	70
4.2 Estimativa de Custo-Efetividade – Primeiro Recorte	79
4.2.1 Síntese da estimativa de efetividade para alternativas consideradas relevantes de prevenção secundária antiosteoporótica	79
a) Medidas de efetividade de medicamentos consideradas no preenchimento da árvore de decisão	79
b) Acurácia da medida de DMO	82
c) Árvore de Decisão 1 – Primeiro Recorte	82
4.2.2 Estimativa dos custos associados a medidas preventivas – 1º. Recorte	83
4.2.3 Estimativa de custo-efetividade para alternativas relevantes de prevenção secundária antiosteoporótica	88
4.2.4 Análise de Sensibilidade	91
a) Aderência dos antiosteoporóticos	91
b) Custos dos medicamentos antiosteoporóticos	91
4.3 Estimativa de Custo-Efetividade – Segundo Recorte	93
4.3.1. Estimativa da efetividade do tratamento da fratura de fêmur osteoporótica	93
I. Rede assistencial do SUS – Principais informações disponíveis na base SIH-SUS/DATASUS	93
a) Frequência de casos de fratura de fêmur atendidos na rede assistencial do SUS no ano de 2007	93
b) Tipos de tratamento realizados e letalidade hospitalar observada	98
II. Síntese dos dados utilizados na análise de decisão para o 2º Recorte	103
a) População estudada	104
b) Tipo de tratamento realizado	104
c) Mortalidade associada à fratura de fêmur	104
d) Probabilidade de recuperação com seqüela e sem seqüela das pacientes após o tratamento da fratura de fêmur osteoporótica	105
e) Estimativa de sobrevida após tratamento da fratura de fêmur osteoporótica	105
f) Estimativa de QALY – valores de <i>Qol</i> utilizados	106
4.3.2 Estimativa de Custos associados às alternativas de tratamento da fratura de fêmur osteoporótica	109
a) Tratamento de alta efetividade	109
b) Tratamento cirúrgico e clínico realizados em serviços assistenciais do SUS (baixa e muito baixa efetividade)	110
4.3.3 Estimativas de custo-efetividade das alternativas de atenção para fratura de fêmur osteoporótica realizada em serviços alta, baixa e muito baixa efetividade	112
4.3.4 Análise de sensibilidade	114
a) Mortalidade após um ano de fratura	114
b) Custos dos procedimentos de Alta Efetividade	116
4.4 Análise comparativa entre os dois recortes trabalhados e cálculo da razão custo-efetividade incremental entre a alternativa de prevenção mais custo-efetiva e o tratamento da fratura de fêmur osteoporótica mais custo-efetivo	116

4.4.1 Análise de Sensibilidade	121
5. Discussão	122
6. Conclusão	132
Referências Bibliográficas	135
Anexos	144
Anexo I: 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	144
Anexo II: Protocolo para análise de revisões sistemáticas e metanálise sobre os anti-osteoporóticos indicados para a prevenção de fratura de fêmur	145
Anexo III: Protocolo de análise de ensaios clínicos – análise de evidências sobre intervenções terapêuticas para prevenção de fratura de fêmur	147
Anexo IV: Busca realizada na base de dados MedLine (PubMed) para estudos de Avaliação Econômica	149
Anexo V: Busca realizada na base de dados do <i>Centre for Reviews & Dissemination</i> (CRD/Universidade de York)	152
Anexo VI: Grade dos artigos de avaliação econômica incluídos	156

Lista de Tabelas

Tabela 1. Valores de Tabela dos Medicamentos indicados para Osteoporose na Pós-Menopausa que constam na Lista de CMDE, CIDs M800* e M810**, parcela financiada pela União. 2009	30
Tabela 2. Estimativa de custo anual com antiosteopóicos no SUS por paciente, em valores de 2008	85
Tabela 3. Estimativa de custo por paciente com monitoramento do uso de antiosteoporótico, considerando cinco anos de tratamento	87
Tabela 4. Estimativa de custo anual por paciente com Cálcio associado à Vitamina D no SUS, em valores de 2008	87
Tabela 5. Estimativa de custo anual, por paciente, com antiosteopóicos, considerando preço fábrica, alíquota de ICMS de 18%, aprovado pela CMED, valores de 2008	87
Tabela 6. Estimativa de custo-efetividade incremental das alternativas de screening (DXA + intervenção de prevenção secundária)/prevenção secundária comparadas com a alternativa tradicional	89
Tabela 7. Estimativa de custo-efetividade incremental das alternativas de screening (DXA + intervenção de prevenção secundária)/prevenção secundária comparadas com a alternativa tradicional, aplicado desconto de 5% nos custos, considerando a distribuição temporal dos mesmos	90
Tabela 8. Estimativa de custo-efetividade incremental das alternativas de de screening (DXA + intervenção de prevenção secundária)/prevenção secundária comparadas com a alternativa tradicional, aplicado desconto de 5%, tanto nos custos, como na medida de efetividade	90
Tabela 9. Análise de sensibilidade - Estimativa de custo-efetividade incremental das alternativas de screening (DXA + intervenção de prevenção secundária)/prevenção secundária comparadas com a alternativa tradicional, considerando aderência de 40% para todos os medicamentos	91
Tabela 10. Análise de sensibilidade - Estimativa de custo-efetividade incremental das alternativas de screening (DXA + intervenção de prevenção secundária)/prevenção secundária comparadas com a alternativa tradicional, considerando preços fabricantes 18% aprovados pela CMED	92
Tabela 11. Distribuição de casos de fratura de fêmur em mulheres atendidas na rede assistencial do SUS, por região e faixa etária. Brasil, 2007	93
Tabela 12. Distribuição de casos de fratura de fêmur em mulheres atendidas na rede assistencial do SUS, por região, faixa etária e tipo de fratura. Brasil, 2007	94
Tabela 13. Taxa de Cobertura de Planos de Saúde na população feminina, por região e faixa etária. 2007	95
Tabela 14. “Cobertura” de fraturas de fêmur em mulheres por grupos regionais e por faixa etária. Brasil, 2007	97
Tabela 15. Incidência/cobertura de fraturas de colo de fêmur e transtrocanterianas em mulheres usuárias do SUS, por grupos de idade. Brasil, 2007	97
Tabela 16. Letalidade hospitalar entre pacientes atendidas na rede assistencial	

do SUS para correção de fratura de fêmur, por tipo de tratamento. Brasil, 2007	100
Tabela 17. Letalidade hospitalar entre pacientes atendidas na rede assistencial do SUS para correção de fratura de fêmur, por tipo de tratamento, Brasil, 2007	100
Tabela 18. Distribuição da letalidade hospitalar, por região, por tipo de procedimento (cirúrgico ou clínico) entre pacientes atendidas na rede assistencial do SUS para correção de fratura de fêmur. Brasil, 2007	101
Tabela 19. Distribuição da letalidade hospitalar, por região e por faixa etária, entre pacientes atendidas na rede assistencial do SUS para correção de fratura de fêmur. Brasil, 2007	102
Tabela 20. Estimativa de custos hospitalares para a atenção à fratura de fêmur osteoporótica em serviços de alta efetividade, por fratura	109
Tabela 21. Frequência, valor total, valor médio de procedimentos cirúrgicos e média de permanência com diagnóstico principal fratura de colo de fêmur, fratura trocantérica e fratura subtrocantérica. Brasil, 2007	110
Tabela 22. Procedimentos conservadores realizados em pacientes com diagnóstico principal de fratura de colo de fêmur, fratura trocantérica ou fratura subtrocantérica: frequência, valor total, valor médio e média de permanência. Brasil, 2007	111
Tabela 23. Estimativa de custo-efetividade incremental das alternativas de tratamento à fratura de fêmur osteoporótica, quando comparadas com a alternativa menos efetiva	113
Tabela 24. Estimativa de custo-utilidade incremental das alternativas de tratamento à fratura de fêmur osteoporótica, quando comparadas com a alternativa menos efetiva	113
Tabela 25: Estimativa de custo-efetividade/custo-utilidade Incremental comparando a intervenção Tratamento da FFO em serviço de alta efetividade com o tratamento cirúrgico da FFO em serviço tradicional do SUS (baixa efetividade), em uma coorte hipotética de 60 fraturas tratadas	113
Tabela 26: Estimativa de custo-efetividade/custo-utilidade Incremental comparando a intervenção Tratamento da FFO em serviço de alta efetividade com o tratamento cirúrgico da FFO em serviço tradicional do SUS (baixa efetividade), em uma coorte hipotética de 60 fraturas tratadas	115
Tabela 27: Estimativa de custo-efetividade/custo-utilidade incremental da intervenção Tratamento da FFO em serviço de alta efetividade em comparação com o tratamento cirúrgico da FFO em serviço tradicional do SUS (baixa efetividade), em uma coorte hipotética de 60 mulheres tratadas, conservadoramente ou não	116
Tabela 28: Estimativa de Custo-Efetividade Incremental comparando screening (DXA + intervenção de prevenção secundária) versus tratamento da FFO	119
Tabela 29: Estimativa de Custo-Efetividade Incremental comparando screening (DXA + intervenção de prevenção secundária) versus tratamento da FFO (alternativa expectante)	119
Tabela 30: Estimativa de Custo-Efetividade Incremental comparando screening (DXA + intervenção de prevenção secundária) versus tratamento da FFO, com aplicação de desconto de 5% nos benefícios e nos custos	120
Tabela 31: Estimativa de Custo-Efetividade Incremental comparando screening (DXA + intervenção de prevenção secundária) versus tratamento da	

FFO (alternativa expectante), com aplicação de desconto de 5% nos benefícios e nos custos	120
Tabela 32: Estimativa de Custo-Efetividade Incremental comparando screening (DXA + intervenção de prevenção secundária) versus tratamento da FFO (alternativa expectante) – Análise de Sensibilidade	121

Lista de Quadros

Quadro 1. Relação de medicamentos anti-osteoporóticos incluídos na Rename 2008	29
Quadro 2. Procedimentos Ambulatoriais – SIA/SUS: Antiosteoporóticos associados aos CIDs referentes à Osteoporose pós-Menopausa entre 2006 e 2008	31
Quadro 3. Procedimentos relacionados à FFO em mulheres com 65 anos ou mais, após filtro por CID (S720, S721 e S722). SIH-SUS/DATASUS, 2007	60
Quadro 4. Protocolo para Revisão de Avaliações Econômicas com foco em intervenções para a Doença Osteoporose	63
Quadro 5. Sumário dos estudos incluídos na análise da evidência de antiosteoporóticos incluídos na análise de decisão	80
Quadro 6. Síntese dos dados de eficácia e taxas de aderência dos antiosteoporóticos estudados	82
Quadro 7. Síntese de informações sobre apresentações dos medicamentos anti-osteoporóticos utilizados na Prevenção Secundária disponíveis no Mercado Brasileiro	84
Quadro 8. Síntese dos parâmetros utilizados na análise de custo-efetividade para tecnologias de prevenção secundária	88
Quadro 9: Síntese dos parâmetros utilizados na análise de decisão do segundo recorte	107
Quadro 10: Parâmetros utilizados na estimativa de custo-efetividade/custo-utilidade para alternativas de tratamento da Fratura de Fêmur Osteoporótica	112
Quadro 11: Parâmetros de utilizados na estimativa de custo-efetividade/custo-utilidade de alternativa de prevenção secundária versus alternativas de tratamento da Fratura de Fêmur Osteoporótica	118

Lista de Gráficos e Figuras

Gráfico 1. Número absoluto de procedimentos de Densitometria Óssea realizados pela rede do SUS no Brasil, no período de 2002 a 2008	34
Gráfico 02. “Coberturas” comparativas de fraturas de fêmur em mulheres usuárias do SUS por região e por faixa etária. Brasil, 2007	96
Gráfico 03. “Cobertura” comparativa de fraturas de fêmur em mulheres usuárias do SUS por grupos regionais e por faixa etária. Brasil, 2007	97
Gráfico 04. Tempo de permanência de mulheres com 65 anos ou mais internadas em serviços assistenciais do SUS com diagnóstico de fratura de Fêmur por região. Brasil, 2007	98
Gráfico 05. Variação percentual no tipo de procedimento realizado para o tratamento de fraturas de colo do fêmur em mulheres atendidas na rede assistencial do SUS por região. Brasil, 2007	99
Gráfico 06. Variação percentual no tipo de procedimento realizado para o tratamento de fraturas de fêmur trocantéricas e subtrocantéricas em mulheres atendidas na rede assistencial do SUS, por região. Brasil, 2007	99
Figura 1. Esquema da História Natural da Doença (HND) relativo à FFO	37
Figura 2. Modelo de progressão da osteoporose e fratura de fêmur osteoporótica, a partir de screening	40
Figura 3. Modelo de progressão da fratura de fêmur osteoporótica a partir da intervenção com tratamento cirúrgico/clínico, com e sem reabilitação	41
Figura 4. Árvore de decisão 1 - Tecnologias de Prevenção Secundária: Rastreamento seguido de uso de anti-osteoporótico <i>versus</i> não rastreamento, com ou sem suplementação de cálcio	42
Figura 5. Árvore de decisão 2 - Tratamento da FFO em serviços com efetividades diferentes (efetividade do SUS <i>versus</i> alta efetividade)	43
Figura 6. Árvore de decisão 3 – Combinação de alternativas de prevenção secundária e de tratamento das FFOs	44
Figura 7: Síntese de busca realizada no MedLine/PubMed para avaliações econômicas	71
Figura 8: Síntese da busca realizada na base de dados NHS EED/CRD para avaliações econômicas	72
Figura 9. Árvore de decisão primeiro recorte – Tecnologias de prevenção secundária: rastreamento seguido de uso de anti-osteoporótico <i>versus</i> não rastreamento, com ou sem suplementação de cálcio	83
Figura 10. Árvore de decisão Segundo Recorte – Tratamento da FFO em serviços com efetividades diferentes (efetividade do SUS <i>versus</i> alta efetividade), considerando o tratamento de 60 fraturas	108
Figura 11. Árvore de decisão Segundo Recorte – Tratamento da FFO em serviços com efetividades diferentes (efetividade do SUS <i>versus</i> alta efetividade), considerando o tratamento de 55 fraturas	108
Figura 12. Árvore de decisão Segundo Recorte – Tratamento da FFO em serviços com efetividades diferentes (efetividade do SUS <i>versus</i> alta efetividade), considerando o tratamento de 60 fraturas, e mortalidade após 1 ano da fratura de fêmur osteoporótica	115
Figura 13. Terceiro Recorte – Combinação de alternativas de prevenção secundária e de tratamento das FFOs	118

1. INTRODUÇÃO E JUSTIFICATIVA

O envelhecimento da população brasileira tem, como consequência, a mudança do seu perfil epidemiológico, o que demanda a identificação das doenças que afetam as faixas etárias mais avançadas e que são problemas prioritários para a saúde pública, bem como uma maior atenção do Sistema de Saúde a essas condições.

A população de mulheres acima de 50 anos no Brasil, em 2008, segundo estimativas do IBGE, já era de pouco mais de 19.300.000. Considerando dados da Agência Nacional de Saúde Suplementar, estima-se que 26,5% destas mulheres utilizam o sistema complementar de saúde. Assim, supõe-se que a parcela restante de 73,5% depende exclusivamente do SUS, mesmo considerando que um pequeno percentual acesse diretamente o sistema privado sem se utilizar de planos de saúde ou sistema público (ANS, 2009).

A osteoporose tem sido apontada como um importante problema de saúde pública em populações idosas dos países desenvolvidos. No caso específico de mulheres na pós-menopausa, foram estabelecidos na literatura internacional como principais fatores de risco tanto para a osteoporose como para a fratura osteoporótica: raça caucasiana ou asiática, baixo peso, baixo índice de massa corporal, menopausa precoce, menarca tardia (baixo pico de massa óssea), sedentarismo, história familiar, história prévia de fratura após os 50 anos, ingestão deficiente de vitamina D e cálcio, baixa exposição ao sol, além de várias patologias, como o hiperparatireoidismo, e uso de medicamentos como os corticóides (Krauss, 2003).

No Brasil, ainda não se tem a dimensão do tamanho do problema osteoporose, tendo em vista que carecemos de estudos bem desenhados sobre a sua prevalência. Embora não se tenha claro esta dimensão, algumas tecnologias têm sido incorporadas no Sistema Único de Saúde para a detecção e tratamento da Osteoporose.

O presente estudo foi gerado e faz parte de uma linha de pesquisa em ATS em Osteoporose, iniciada em 1999. No âmbito do Curso de Mestrado Profissional em Gestão de Tecnologias em Saúde foram elaboradas, além deste estudo, duas outras dissertações com esta temática e em consonância com os objetivos deste trabalho, quais sejam:

1. Nogueira, MDSP. 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. [Dissertação de Mestrado]. Rio de Janeiro (RJ): Fundação Oswaldo Cruz; 2009.
2. Fujimoto, S.Y. A gestão de tecnologias emergentes para a condição osteoporose: subsídios para a elaboração de um sistema de monitoramento do horizonte tecnológico no Brasil. [Dissertação de Mestrado]. Rio de Janeiro (RJ): Fundação Oswaldo Cruz; 2009.

1.1 História Natural da Osteoporose

Conforme conceitua Fletcher e Fletcher (2006), história natural da doença - HND é o prognóstico de uma doença sem intervenção médica, ou seja, se nenhuma medida for tomada para interferir no curso natural da enfermidade. A osteoporose é uma condição silenciosa e, por esta razão, pode não ser reconhecida dada a falta de sintomatologia. Nos tópicos seguintes são descritos, de forma sucinta, os pontos mais relevantes da história natural da osteoporose e da fratura de fêmur osteoporótica em mulheres na pós-menopausa.

1.1.1 Metabolismo ósseo

O osso é um tecido complexo, formado por vários tipos de células (osteoblastos, osteoclastos, osteócitos), por cavidade da medula óssea, com canais vasculares, canalículas e lacunas, e por uma matriz óssea extracelular (matriz orgânica) rica em colágeno e outras proteínas. A fração mineralizada da matriz orgânica confere rigidez ao tecido ósseo e é formada pelo depósito de sais cristalinos, predominantemente hidroxiapatita $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$, cujos principais componentes são o cálcio e o fosfato, entretanto, outros íons estão presentes entre os sais ósseos, como o magnésio, sódio, potássio e carbonato (Guyton e Hall, 2006; Humes, 2000; Manolagas, 2000). Osteoblastos, células responsáveis pela formação óssea, e osteoclastos, responsáveis pela reabsorção óssea, originam-se da medula óssea e têm seu desenvolvimento e diferenciação controlados por fatores de crescimento e citocinas produzidas na própria medula, por moléculas de aderência responsáveis por mediar interações célula-célula e célula-matriz, bem como pela ação de hormônios sistêmicos e sinais mecânicos (Manolagas, 2000; Roodman, 1996).

O tecido ósseo é dinâmico e está em constante remodelação, processo que tem como funções reparar microlesões esqueléticas, manter a resistência esquelética e garantir a disponibilidade de cálcio para o organismo, além de magnésio, fósforo e

outros íons essenciais às funções homeostáticas do organismo. Em condições normais, a quantidade de reabsorção é igual à de formação e esse processo interno de *turnover* fornece ao osso uma capacidade de regeneração como resposta a uma injúria (Pereira e Mendonça, 2002; Jeckel Neto, 2000).

A dinâmica para a manutenção do sistema esquelético saudável 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. Os órgãos que participam nesta função incluem a pele, rins, fígado, intestino delgado, glândula tireóide e paratireóide, e o próprio osso. 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 (Prestwood, 2000; Rosen, 1996; Manolagas, 2000). A vitamina D aumenta a absorção do cálcio a partir do trato intestinal, tendo efeito também sobre a deposição e a reabsorção ósseas. Para exercer essa função, a vitamina D precisa ser convertida, por meio de sucessivas reações no fígado e nos rins, ao produto ativo final, o 1,25-*diidroxicolecalciferol*, também chamado de 1,25-(OH)₂-D₃ (Guyton e Hall, 2006).

O primeiro passo do ciclo de renovação do tecido ósseo é a ativação de osteoclastos quiescentes e seus precursores, por meio de citocinas e fatores de crescimento, que após o surgimento do osteoclastos maduros, iniciam processo de escavação de uma cavidade na superfície do osso, por meio da secreção de substância ácidas que dissolvem e digerem matriz do osso. 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 cavidade (Rosen, 1996).

Osso cortical e trabecular, embora apresentem os mesmos componentes celulares e acelulares, apresentam médias anuais de remodelação distintas, sendo observada uma média de 4% para o osso cortical e de 28% para o osso trabecular (Parfitt, 1994). O osso cortical possui 90% de seu volume calcificado e devido à sua estrutura compacta é menos ativo do ponto de vista metabólico que o trabecular, que apresenta entre 15 a 25% de calcificação (Rosen, 1996). No indivíduo adulto, o osso trabecular está localizado no corpo vertebral, colo do fêmur, região trocantérica e na porção final dos ossos longos (Jeckel Neto, 2000)

Na infância, o esqueleto aumenta de tamanho por um crescimento longitudinal, o qual cessa com o fechamento epifisário por volta dos 20 anos e por aposição de um novo tecido ósseo nas superfícies externas do córtex. Com a chegada da puberdade, aumenta a produção dos hormônios sexuais, com conseqüente maturação óssea, sendo alcançado o máximo de massa e densidade óssea na fase adulta (Pereira e Mendonça, 2002).

Segundo Prestwood (2000), a massa óssea aumenta em ritmo acelerado a partir da puberdade até aproximadamente 20-30 anos, período no qual o pico de massa óssea é atingido. Após atingir esse pico, ocorre estabilização por um período, seguida por uma perda lenta iniciada mesmo antes da menopausa. Após esta fase, o processo de reabsorção e reposição óssea deixa de ser feito na mesma proporção em vários sítios do esqueleto, devido ao aumento da atividade dos osteoclastos ou por diminuição da atividade dos osteoblastos, o que se agrava marcadamente em mulheres na pós-menopausa, em decorrência da queda hormonal ocorrida na fase de menopausa (Pereira e Mendonça, 2002).

Uma série de outras mudanças relacionadas com a idade influencia no metabolismo ósseo, incluindo diminuição da produção cutânea de Vitamina D3 por fotoconversão, diminuição da absorção óssea intestinal do cálcio e aumento dos níveis paratireódeo circundantes, estando estes processos associados (Prestwood, 2000). A diminuição da absorção intestinal de cálcio é resultado, em parte, da queda da concentração do calcitriol (1,25-dihidroxitamina D3), que, por sua vez, decorre da redução dos precursores na pele e do prejuízo da hidroxilação 25-hidroxitamina D pelos rins. Também é pertinente enumerar como causa para a menor disponibilidade de cálcio no organismo a menor produção de ácido gástrico, necessário para solubilizar e ionizar o cálcio proveniente da dieta, e a deficiência adquirida de lactase, ocasionando baixa ingestão de produtos derivados de leite. Assim, em decorrência da redução da concentração de cálcio sérico e das concentrações de 1,25-dihidroxitamina D3, ocorrem elevações fisiológicas moderadas do paratormônio, o que aumenta a reabsorção óssea pelos osteoclastos, como mecanismo regulador da homeostase do cálcio no organismo (Prestwood, 2000).

1.1.2 A menopausa na alteração fisiológica do metabolismo ósseo

A OMS considera como conceito de menopausa o cessamento permanente de menstruação resultante da perda de atividade ovariana folicular (OMS, 1981, *apud*

Krauss, 2000). O diagnóstico é realizado de forma retrospectiva, sendo confirmado quando a mulher não menstrua há mais de um ano e quando apresenta níveis de FSH superiores a 30 U/L (Marcus, 2000).

O ciclo menstrual raramente cessa de forma abrupta, sendo a transição menopáusica (perimenopausa) o período em que ocorre ampla flutuação nos perfis hormonais, marcando a transição da fase reprodutiva para a não reprodutiva. As representações, fisiológica e clínica da perimenopausa, não estão completamente compreendidas. Estudos propõem que ela iniciaria quando os sistemas neurohormonais que modulam a ovulação tornam-se desregulados e que subsequente, ocorreriam alterações nos ciclos menstruais (Greendale et al, 1999).

Com o encerramento da atividade ovariana folicular, ocorre uma queda de 95% da produção de estradiol. Dentre as principais transformações relacionadas à falta de estrogênio podemos citar a perda óssea (trabecular e cortical) acelerada, aumento dos níveis de colesterol LDL e queda do HDL, amenorréia, sintomas vasomotores (ondas de calor), distúrbios do sono e atrofia epitelial (Barbieri, 2000).

Após a menopausa, a taxa de perda óssea é relativamente alta, Prestwood (2000) refere uma faixa de 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%. A aceleração da perda óssea após a menopausa está relacionada, conforme já mencionado, à deficiência de estrogênio, tendo em vista que esse hormônio regula a produção de citocinas e fatores de crescimento que controlam o remodelamento ósseo (Guyton & Hall, 2006; Goodman, 2007).

1.1.3 Osteoporose, fraturas osteoporóticas e principais fatores de risco

A Osteoporose caracteriza-se pela densidade mineral óssea (DMO) baixa associada à degeneração da microarquitetura óssea, provocando fragilidade óssea e o aumento do risco à fratura. Comitê de especialistas reunido pela OMS definiu como parâmetro para osteoporose uma medida de DMO igual ou abaixo de 2,5 desvios-padrão da densidade média local para o adulto jovem (T score) e para osteopenia a medida de DMO entre 1 e 2,5 desvio-padrão abaixo da média para o adulto jovem (WHO, 1994).

Trata-se de uma condição silenciosa, cujos sintomas freqüentemente se

manifestam em pessoas mais idosas e é clinicamente observada pela ocorrência de fraturas não traumáticas, especialmente da coluna lombar (fraturas vertebrais) e do antebraço, e ainda a ocorrência de fratura após queda da própria altura (Riggs e Melton III, 1995, *apud* Krauss, 2003), sendo as fraturas osteoporóticas de quadril (fêmur) e vertebral as mais frequentes e as mais estudadas (Cummings e Melton III, 2002).

Dentre as fraturas decorrentes de osteoporose na pós-menopausa, a mais grave é a fratura de fêmur osteoporótica (FFO), que resulta nos Estados Unidos, segundo Cummings e Melton III (2002), em até 20% de mortalidade no primeiro semestre após o evento e ocasionam ainda uma perda importante da autonomia dos pacientes. Após análise de dados referentes a gastos atribuíveis a fraturas osteoporóticas nos EUA, os autores apontam a fratura de fêmur como a que apresenta um maior gasto.

Em estudo de coorte conduzido por Cummings et al (1995), 15% das mulheres apresentavam cinco ou mais fatores de risco associados à fratura de fêmur, sendo a incidência deste tipo de fratura neste grupo de 19:1.000 fraturas/mulheres-ano; 47% das mulheres apresentavam dois ou menos fatores de risco e a incidência de fraturas entre elas foi de 1,1:10.000 fratura/mulheres-ano; 6% das mulheres além de ter cinco ou mais fraturas também apresentavam DMO do calcâneo três vezes menor que as outras mulheres quando ajustado por idade, neste grupo específico, a incidência foi de 27:1.000 fraturas/mulheres-ano, concentrando 32% das fraturas de fêmur osteoporóticas diagnosticadas.

Cummings e Melton III (2002), após revisão da literatura, relatam aproximadamente 90% das fraturas de fêmur em idosos são decorrentes de queda da própria altura ou menos. Embora esses autores apontem que somente 1% das quedas em mulheres idosas resulta em fratura de fêmur, eles referem que esta probabilidade pode ser afetada pela orientação da queda (de costas ou de lado), pela inabilidade do indivíduo que cai em usar seus braços para reduzir o impacto da queda, pela reduzida quantidade de tecido de preenchimento sobre o quadril e pela baixa densidade mineral óssea na região proximal do quadril. MacLean et al (2007) enumeram como fatores mais importantes associados a quedas a desordem no equilíbrio ou no caminhar, a deterioração funcional, a deficiência visual, a deterioração cognitiva e o uso de medicamentos psicotrópicos.

Em estudo transversal realizado no Brasil, Rozenfeld et al (2003), após entrevista com 634 mulheres que deambulavam, não internadas em instituições

geriátricas ou hospitalares, residentes no Rio de Janeiro, com idade média de 69,3 anos, encontraram uma incidência de quedas no ano anterior de 37,4%, assim distribuídas: 23,3% das entrevistadas reportaram ter sofrido uma queda e 14% duas ou mais quedas no período em análise. Destas quedas, 8,2% resultaram em fratura óssea e 2,1% resultaram em internação hospitalar. Quando associaram queda ao uso de medicamentos, dentre outros achados, os autores verificaram que, após ajuste dos dados em função da presença de doença cardiovascular, as mulheres que sofriam de hipotensão postural e faziam uso de ansiolíticos ou outros sedantes tinham uma probabilidade 4,9 vezes maior de cair que as mulheres que não se encontravam nesse grupo.

Cummings et al (1995) desenvolveram estudo de coorte nos Estados Unidos, com uma amostra de 9.516 mulheres brancas, com idade média de 72 anos, acompanhando-as por um período médio de 4,1 anos, objetivando identificar fatores de risco para fratura de fêmur em mulheres brancas. Após análise multivariada, além da densidade mineral óssea, os autores identificaram 16 fatores de risco independentes associados com o risco de fratura de fêmur, dentre eles constavam: idade; história materna de fratura de fêmur; a altura e o aumento do peso após os 25 anos; o uso de benzodiazepínicos de longa ação e anticonvulsivantes; a incapacidade de sentar e levantar de uma cadeira; percepção de profundidade à distância alterada; ocorrência de alguma fratura a partir dos 50 anos; e baixa densidade óssea do calcâneo.

Estudo prospectivo foi realizado na França por Dargent-Molina et al (1996), com uma amostra de 7.575 mulheres com idade média de 80,5 anos e tempo médio de acompanhamento de 1,94 anos. Em consonância com o que foi relatado por MacLean et al (2007), os seguintes fatores de risco para fratura osteoporótica foram observados:

- Dano neuromuscular, medido pela incapacidade de andar em linha reta com os pés na posição '*tandem*' e por uma velocidade lenta ao caminhar. Medidas baseadas em desempenho para avaliar a capacidade física, particularmente os danos no equilíbrio e no modo de andar, são fortes preditores de risco de queda entre os idosos.
- Dano visual foi identificado como um fator de risco importante, sendo observado que a força da associação aumentou com a severidade do

déficit visual. A acuidade visual esteve altamente associada à percepção de profundidade prejudicada e à sensibilidade ao contraste.

- O uso de medicamentos ansiolíticos foi associado com o risco de fratura de fêmur.

Embora a acuidade visual tenha sido estudada tanto no estudo de Cummings et al (1995) como no desenvolvido por Dargent-Molina et al (1996), o primeiro estudo não encontrou associação significativa entre acuidade visual e risco de fratura de fêmur; entretanto, percepção de profundidade e sensibilidade ao contraste prejudicadas foram identificadas como preditores independentes de fratura de fêmur após análise multivariada. Para Dargent-Molina et al (1996), a diferença observada entre os estudos pode estar relacionado com a diferença da média de idade dos participantes, de 72 anos na coorte americana e 80,5 no estudo francês.

1.2 Prevenção e Tratamento da Osteoporose e Fratura Osteoporótica

1.2.1. Medidas preventivas primárias

Considerando que a osteoporose é uma condição silenciosa, medidas educativas e de incentivo à prática de exercício físico, hábitos alimentares saudáveis, incluindo quantidade adequada de cálcio e vitamina D na dieta, bem como exposição adequada ao sol, podem ser desenvolvidas em diferentes faixas etárias. Essas medidas favorecem, em populações mais jovens, o aumento do pico de massa óssea; em populações entre a terceira e quarta década de vida, favorecem a manutenção da massa óssea, e, em mulheres na pós-menopausa, a diminuição no ritmo de perda óssea. Segundo MacLean et al (2007), 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.

Henderson (1998) refere que exercícios físicos realizados durante as fases de crescimento e desenvolvimento favorecem um ganho de 7 a 8% de massa óssea no indivíduo adulto, reduzindo o risco de fraturas em idosos. Oscarino e Serakides (2006) reportaram que exercícios com carga de peso moderada, como caminhadas e corridas, promovem o aumento do conteúdo mineral ósseo em mulheres na pós-menopausa. O consumo adequado de nutrientes envolvidos no metabolismo ósseo tem sido apontado como medida preventiva e de redução da incidência de doenças ósseas (Moraes e Burgos, 2007).

Um estudo de coorte desenvolvido nos Estados Unidos por Feskanich et al (2002), iniciado em 1986, que acompanhou, por 12 anos, 61.200 enfermeiras com idade entre 40 e 77 anos, observou que 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) e nas que caminhavam pelo menos quatro horas por semana, a redução foi de 41% ($RR=0,59$; $IC\ 95\%=0,37-0,94$). A capacidade física para deambular na comunidade não foi uma das variáveis controladas no estudo, os autores referiram que foram excluídas da análise as participantes que relataram problemas associados ao equilíbrio corporal, representando 5% da amostra populacional.

1.2.2 Prevenção Secundária: Screening associado à terapia medicamentosa

A densidade mineral óssea (DMO) tem sido amplamente utilizada como medida para a detecção de osteoporose. A densitometria óssea é um termo aplicado a métodos capazes de medir a quantidade de osso (conteúdo mineral) em uma área ou volume definidos, calculando a DMO como resultado desses dois parâmetros. A DMO é medida em todo o esqueleto ou em regiões específicas, em valores absolutos (g/cm^2), e comparada às curvas de normalidade. Diferentes níveis de absorbância produzem diferentes matizes entre o preto (baixa densidade – tecido mole) e o branco (alta densidade – tecido ósseo) (Pereira e Mendonça, 2002).

Atualmente, a DXA (Absorciometria de Energia Dupla de Raios X) é a técnica mais difundida para medir a densidade mineral óssea (Pereira e Mendonça, 2002; Krauss, 2003). O método tem acurácia diagnóstica alta e dose de radiação baixa, quando comparado à Tomografia Computadorizada Quantitativa, outro método densitométrico baseado em raios X. Com base em estudo de metanálise realizado por Marshall et al (1995), foi possível observar que embora a densitometria possa prever o risco de fratura, o exame apresenta baixa acurácia prognóstica, ou seja, possui baixa acurácia para identificar os indivíduos que terão (e os que não terão) fratura (Krauss, 2003).

O método DXA oferece a medida do valor absoluto da densidade óssea (g/cm^2) do indivíduo em um determinado momento, por meio de corte transversal, que é útil para comparar exames do próprio paciente ao longo do tempo. Essa medida também é utilizada pelos softwares dos densitômetros para comparar a

densidade óssea do indivíduo com a de adultos jovens daquela população a que ele pertence, ou com a de uma população de adultos jovens com características semelhantes em relação a sexo, peso e cor (*t score*); essa comparação identificaria pacientes com osteopenia e osteoporose. Aquela medida pode ainda ser comparada à de idosos (ajuste por idade, além dos outros ajustes, *z score*)) (Pereira e Mendonça, 2002).

MacLean et al (2007) referem que perda mineral óssea associado ao aumento do risco à fratura não é um “preditor perfeito”, embora vários agentes para o tratamento da osteoporose e todos os agentes indicados para a prevenção de osteoporose tenham obtido registro baseados em sua capacidade de preservar ou aumentar a DMO. Esta é uma questão importante na avaliação da evidência considerando o efeito destas drogas no risco à fratura.

O uso de softwares com padrões para a medida de *T score* derivados de populações caucasianas, em populações não caucasianas, pode comprometer a validade do teste DXA, possibilitando erro em um nível ainda desconhecido, na identificação de casos de osteoporose e osteopenia, e, mais importante, erro no risco de fratura de fêmur osteoporótica (Krauss, 2003).

1.2.3 Tratamento da Fratura Osteoporótica

Pinheiro et al (2006a), analisando a variação na indicação terapêutica a pacientes com fratura proximal de fêmur no SUS, apontam como método padrão de consolidação de fratura *a fixação rígida dos fragmentos, utilizando dispositivos metálicos (redução cirúrgica), ou por substituição da cabeça do fêmur por uma prótese (artroplastia coxo-femural)*.

Em relatório de pesquisa apresentado ao CNPQ, Krauss (2007) utiliza como padrão para o tratamento da fratura de fêmur osteoporótica as diretrizes atualmente assumidas pelo National Institutes of Health/EUA (NIH), que propõem, para as fraturas de colo de fêmur, correções cirúrgicas via sistemas de fixação com parafusos, artroplastia parcial ou artroplastia total. Segundo as diretrizes citadas, a artroplastia parcial está indicada no caso dos pacientes deambuladores domésticos e comunitários; para pacientes com doenças sistêmicas que acometam o quadril, como osteoartrite, artrite reumatóide e tumores, a indicação de escolha é a artroplastia total.

Krauss (2007) revisou estudo prospectivo e randomizado conduzido por Baker et al (2006, *apud* Krauss, 2007), cujo objetivo era avaliar se a artroplastia total é superior à artroplastia parcial para o tratamento de pacientes idosos, ativos e independentes, com fratura de colo de fêmur com deslocamento. Os autores concluíram pela superioridade da artroplastia total quando comparada à artroplastia parcial para o tratamento de pacientes mentalmente competentes, independentes e ativos. Os dois grupos apresentaram deterioração funcional no pós-operatório, comparado aos níveis pré-operatórios, entretanto, os pacientes submetidos à artroplastia total apresentaram menor deterioração e mantiveram as distâncias normais de caminhada.

Aquela autora refere que as diretrizes assumidas pelo NIH propõem que, no caso das fraturas de fêmur transtrocanterianas, a correção cirúrgica seja realizada por meio da inserção de um parafuso de compressão através da fratura. O parafuso deve ser conectado a uma placa que percorre o fêmur e é conectada a outros parafusos para ajudar a manter a estabilidade do osso. Baumgaertner (1995, *apud* Krauss, 2007) propõe como tratamento para as fraturas intertrocanterianas sistemas de placa e parafuso deslizante ou implantes céfalo-medulares, com os quais obteve resultados satisfatórios. Bridle *et al* (1991, *apud* Krauss, 2007), em estudo randomizado e prospectivo que avaliou pacientes com fraturas transtrocanterianas, não encontraram diferença entre sistema de placa lateral e parafuso deslizante e os implantes céfalo-medulares.

Embora de extrema importância para o retorno funcional do paciente ao nível em que se encontrava antes da fratura, o tratamento cirúrgico é apenas a primeira etapa da atenção à fratura de fêmur osteoporótica, sendo fundamental a etapa de reabilitação para a recuperação funcional dos pacientes. Segundo a Sociedade Brasileira de Ortopedia e Traumatologia e o Colégio Brasileiro de Radiologia (2007), o início da reabilitação deve ocorrer logo após o final da cirurgia, com exercícios isométricos, por 24 a 48 horas de pós-operatório. Para aquela Sociedade, a assistência à FFO deve ser realizada por equipe multidisciplinar, composta por ortopedista, geriatra, fisioterapeuta, nutricionista e psicólogo(a).

Estudo prospectivo, controlado e randomizado conduzido por Vidán *et al* (2005 *apud* Krauss, 2007) avaliou o efeito de intervenção geriátrica multidisciplinar, comparada aos cuidados usuais, em pacientes com idade mínima de 65 anos, sobre a

redução do tempo de hospitalização, morbidade e mortalidade, além de melhora na evolução funcional da população estudada. Os autores concluíram que a abordagem multidisciplinar reduziu mortalidade intra-hospitalar e complicações médicas pós-cirurgia em pacientes idosos, entretanto não apresentou efeito significativo na redução do tempo de permanência hospitalar ou na evolução funcional.

Krauss (2007), após realizar análise da evidência disponível, refere que programas de exercícios fisioterapêuticos em indivíduos idosos após fraturas de fêmur são capazes de melhorar a capacidade física (força, marcha e equilíbrio) e a performance funcional desses indivíduos, com maior probabilidade de retorno às condições pré-fratura (Beaupre *et al* 2005; Binder *et al*, 2004; Sherrington *et al*, 1997 e Sherrington *et al*, 2004 *apud* Krauss 2007).

Não obstante o tratamento cirúrgico ser apontado na análise das evidências como melhor alternativa para o tratamento de FFO, estudo desenvolvido por Pinheiro (1999) verificou que esta não é uma prática corrente no SUS. Após a análise de 1870 internações por fratura de fêmur ocorridas no município do Rio de Janeiro entre 1994 e 1995 por serviços assistenciais da rede própria ou conveniados ao SUS, concluiu que 21,5% receberam tratamento clínico e 78,5% tratamento cirúrgico e observou uma variação considerável na indicação deste tipo de procedimento em hospitais públicos. O estudo sugere que as variações no tipo de atendimento poderiam ser explicadas por fatores ligados à oferta dos serviços. Foi observada uma maior chance de receber tratamento conservador entre os indivíduos que residiam em áreas mais pobres, atendidos em grandes emergências localizadas em áreas menos privilegiadas, sugerindo a existência de desigualdades sociais no atendimento à fratura de fêmur oferecido à população usuária do SUS.

O alto percentual de tratamento clínico é um indicador de qualidade insatisfatória da assistência à FFO no SUS, tendo em vista a associação do tipo de procedimento a questões sociais, demográficas e de tipo de serviço.

O subregistro da letalidade hospitalar pode ser apontado como outro indicador de baixa qualidade dos serviços assistenciais do SUS no que se refere ao tratamento da FFO. Estudo realizado no Rio de Janeiro/Brasil mostrou uma mortalidade de 21,5% em pacientes com idade igual ou maior de 60 anos submetidos à correção cirúrgica pelo SUS no primeiro ano após fratura proximal de fêmur. Os autores observaram um subregistro de óbitos hospitalares da ordem de 26,7% do SIH-SUS,

relativos àqueles pacientes (Pinheiro *et al*, 2006).

Souza *et al* (2007), estudando população de maiores de 50 anos internados em um hospital universitário no município do RJ, entre 1995 e 2000, para correção de fratura proximal de fêmur, encontrou, a partir da análise de dados do SIH-SUS, de dados de documento de óbitos e informações complementares dos prontuários dos pacientes, uma taxa de mortalidade de 7,4% nos primeiros noventa dias após a admissão hospitalar. Os subtipos de fraturas mais comuns foram as intertrocantéricas (53,6%), seguidas pelas de colo de fêmur (38,2%).

No referido estudo de Souza *et al* (2007), o tempo de espera entre a fratura e a operação foi em média de 14,8 dias, com mediana de 13 dias, tempo excessivamente elevado para a obtenção de resultados satisfatórios de acordo com estudos bem desenhados, de acordo com os quais o tempo limite seria cerca de 5 dias (*Apud* Krauss, 2007).

1.3 Alternativas de prevenção à osteoporose e à fratura de fêmur osteoporótica disponíveis no âmbito do Sistema Único de Saúde

Embora não exista um programa voltado para a atenção à osteoporose, alternativas para o enfrentamento da doença podem ser observadas no âmbito do SUS, tanto para medicamentos antiosteoporóticos como para métodos de rastreamento da doença.

No caso da Assistência Farmacêutica, ela é pautada no Elenco de Referência da Portaria 3237/GM de 24 de dezembro de 2007 e baseada na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (Rename) vigente, e deve ser pactuada em cada Estado pela Comissão Intergestora Bipartite – CIB, entre o Secretário Estadual de Saúde e os Secretários Municipais (Brasil, 2007; Brasil, 2008).

A última revisão da Rename foi realizada em 2008, por uma comissão composta por representantes de Universidades, entidades de classe e científicas, Conass, Conasems, MS e ANVISA, cujas decisões de inclusão de medicamentos na lista, segundo seu relatório, se basearam em evidências científicas e no conceito de medicamento essencial da OMS, qual seja: medicamentos que “satisfazem às necessidades de saúde prioritárias da população, os quais devem estar acessíveis em todos os momentos, na dose apropriada, a todos os segmentos da sociedade”. Em adição a estes parâmetros, pontuam ainda critérios como “menores riscos, de menor custo, que atendem quadros epidemiológicos do país e as prioridades em saúde

pública, respeitando, quando possível, as indicações dos Programas do Ministério da Saúde” (Brasil, 2008).

Na revisão da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (Rename), acima descrita, foi incluída pela primeira vez a categoria “medicamentos utilizados no tratamento/prevenção da osteoporose”, conforme Quadro 1.

Quadro 1. Relação de medicamentos anti-osteoporóticos incluídos na Rename 2008.

Denominação genérica	Apresentação
alendronato de sódio	Comprimido 70 mg
carbonato de cálcio + colecalciferol	Comprimido 500 mg + 400 UI
calcitriol *	Cápsula 0,25 µg

* Uso restrito para pacientes com insuficiência renal

Fonte: Brasil, 2008 - Rename

Embora conste na Rename, a incorporação desses antiosteoporóticos na atenção básica depende de pactuação entre gestores estaduais e municipais, conforme descrito anteriormente. Como a responsabilidade pelo financiamento é tripartite, de acordo com a portaria 2982/2009, vigente desde 01/01/2010, cabe a cada esfera de gestão o seguinte montante: R\$ 5,10 por habitante/ano do MS, R\$ 1,86 por habitante/ano das SES e R\$ 1,86 por habitante/ano das SMS, totalizando assim R\$ 7,10 habitante/ano, considerando todo o elenco da atenção básica, devendo ser aplicados no custeio dos medicamentos destinados aos agravos prevalentes e prioritários da Atenção Básica, presentes na RENAME vigente (Brasil, 2010).

Para os demais antiosteoporóticos incorporados ao SUS, posteriormente elencados neste capítulo, o financiamento para a aquisição dos medicamentos ocorre no âmbito do Componente de Medicamentos de Dispensação Excepcional, e, principalmente, com recursos financeiros do Ministério da Saúde, tendo complementação, na forma de co-financiamento, das secretarias estaduais de saúde. É importante salientar que se utiliza a modalidade procedimento/atendimento e não o critério per capita, como ocorre na assistência farmacêutica da atenção básica. Os gestores estaduais são os responsáveis pela aquisição e pela dispensação dos medicamentos de dispensação excepcional, podendo contar com o apoio das secretarias municipais de saúde para a dispensação dos medicamentos aos usuários ou mesmo de suas Regionais de Saúde interiorizadas, dependendo da forma de organização dos Estados.

O Ministério da Saúde transfere mensalmente aos Estados os valores apurados com base nas informações processadas no Sistema SIGTAP/SUS, que considera o valor de remuneração de cada procedimento/medicamento definido na Tabela e os quantitativos de APAC – Autorização de Procedimento de Alta Complexidade/Alto Custo, emitido pelo próprio Estado. O co-financiamento por parte do Estado se dá entre a diferença do valor do procedimento/medicamento da Tabela - financiado pela União - e o valor efetivamente pago pelo gestor estadual na aquisição do medicamento. Na tabela 1, foram apresentados os valores financiados pela União para medicamentos indicados para osteoporose e que constam na lista de medicamentos excepcionais

Tabela 1. Valores de Tabela dos Medicamentos indicados para Osteoporose na Pós-Menopausa que constam na Lista de CMDE, CIDs M800* e M810**, parcela financiada pela União, 2009

Procedimento	Princípio Ativo	Valor Amb. (R\$)	Qtde Máxima/Mês	Valor Max APAC (R\$)
601350014	ALENDRONATO 10 MG (POR COMPRIMIDO)	0,06	30	1,80
601350022	ALENDRONATO 70 MG (POR COMPRIMIDO)	1,62	4	6,48
601350057	CALCITONINA 100 UI INJETÁVEL (POR AMPOLA)	11,68	30	350,40
601350065	CALCITONINA 200 UI SPRAY NASAL (POR FRASCO)	50,24	2	100,48
601350090	PAMIDRONATO 30MG INJETÁVEL (POR FRASCO-AMPOLA)	60,50	1	60,50
601350103	PAMIDRONATO 60 MG INJETÁVEL (POR FRASCO-AMPOLA)	93,60	1	93,60
601350120	RALOXIFENO 60 MG (POR COMPRIMIDO)	2,50	30	75,00
601350138	RISEDRONATO 35 MG (POR COMPRIMIDO)	0,42	4	1,68
601350146	RISEDRONATO 5 MG (POR COMPRIMIDO)	0,06	30	1,80

*CID M800 - Osteoporose pós-menopáusia com fratura patológica;

**CID M810 - Osteoporose pós-menopáusia.

Fonte: Brasil, Ministério da Saúde, Portaria GM nº 106, de 22 de janeiro de 2009.

Conforme a Portaria GM nº 2577, de outubro de 2006 (Brasil, 2006a), o fornecimento desse tipo de medicamento deve obedecer aos critérios de diagnóstico, indicação e tratamento, inclusão e exclusão de pacientes, esquemas terapêuticos, monitoramento, acompanhamento e demais parâmetros contidos nos Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas, de abrangência nacional, estabelecidos pelo Ministério da Saúde para os medicamentos de dispensação excepcional.

No caso da Osteoporose, o protocolo foi estabelecido por meio da Portaria

SAS/MS nº 470, de 24 de julho de 2002 (Costa et al, 2002), que ainda está vigente. Dentre os medicamentos incluídos à época, a única alteração identificada na atual Tabela foi a exclusão da Terapia de Reposição Hormonal, que não consta, atualmente, como opção terapêutica vinculada aos CIDs referentes à Osteoporose.

Em pesquisa realizada na base de dados do SIA/SUS, observou-se que apenas a partir de 2006 são registrados a dispensação de medicamentos antiosteoporóticos. Conforme Quadro 2, o número de unidades destes medicamentos apresentou crescimento considerável no período.

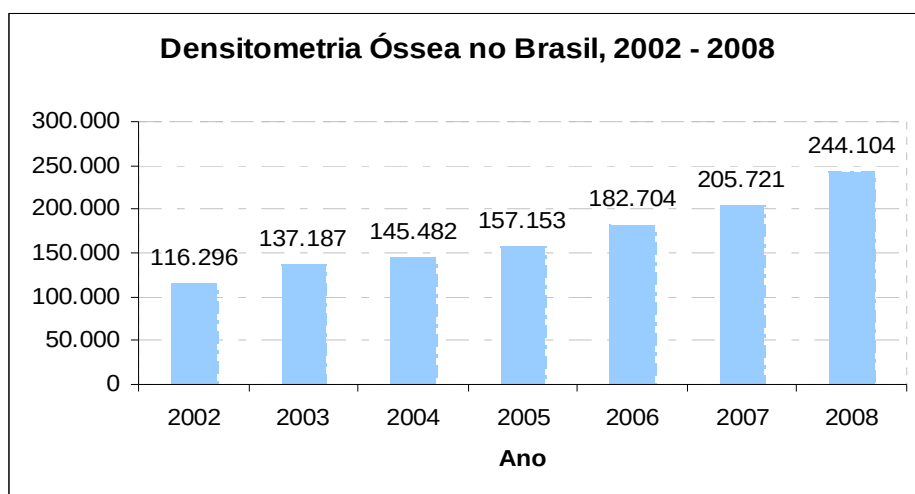
Quadro 2. Procedimentos Ambulatoriais – SIA/SUS: Antiosteoporóticos associados aos CIDs referentes à Osteoporose pós-Menopausa entre 2006 e 2008

Antiosteoporóticos associados aos CIDs Osteoporose pós-Menopausa	2006	2007	2008
ALENDRONATO 10 MG - POR COMPRIMIDO	1.467.620	13.544.626	11.500.076
ALENDRONATO 70 MG - POR COMPRIMIDO	3.187	426.035	878.680
RISEDRONATO 5 MG - POR COMPRIMIDO	34	2.259	3.454
RISEDRONATO 35 MG - POR COMPRIMIDO	2.142	211.913	422.309
RALOXIFENO 60 MG - POR COMPRIMIDO	919.919	7.980.477	8.984.419
CALCITONINA 100 UI INJETAVEL – POR AMPOLA	1.384	7.305	7.078
CALCITONINA 200 UI -SPRAY NASAL – POR FRAS	19.869	120.815	119.951
CALCITRIOL 0,25 MCG - POR CAPSULA	1.864.857	16.883.559	19.164.791
CALCITRIOL 1.0 MCG - INJETAVEL – POR AMPOL	18.138	201.661	463.571
PAMIDRONATO 30 MG INJETAVEL – POR FRASCO -	0	3	22
PAMIDRONATO 60 MG INJETAVEL – POR FRASCO -	0	91	241

Fonte: Base de Dados DATASUS, disponível em www.datasus.gov.br, acessado em 10 de junho de 2009.

No caso de exames para medida de DMO, a tecnologia incorporada para este fim no SUS é o DXA. De acordo dados do SIA-SUS/DATASUS, é possível observar registros desde 2002. Embora apresente tendência de crescimento, a utilização da DMO parece ser incipiente, de acordo com os dados apresentados no Gráfico 1. Não obstante que as medidas de rastreamento sejam medidas de prevenção secundária, para fins de financiamento, o DXA foi incorporado ao SUS como componente da média complexidade.

Gráfico 1. Número absoluto de procedimentos de Densitometria Óssea realizados pela rede do SUS no Brasil, no período de 2002 a 2008



Fonte: Banco de Dados DATASUS- SIA/SUS, disponível em www.datasus.gov.br, acessado em 05 de junho de 2009.

1.4 Análise de custo-efetividade voltada para o problema da Osteoporose

Uma análise custo-efetividade de alternativas tecnológicas para o problema osteoporose na pós-menopausa, publicada em 2003, estimou razões de custo-efetividade para o SUS entre alternativas de rastreamento (procedimentos de detecção e terapêuticos, como a densitometria óssea e antiosteoporóticos, respectivamente) *versus* a alternativa tradicional (expectante) de não realização de rastreamento, assumindo apenas o tratamento das fraturas de fêmur osteoporóticas ocorridas (Krauss Silva, 2003).

Dado a inexistência de estudos comparativos para os citados conjuntos tecnológicos, foram analisadas as evidências parciais disponíveis, a saber, as relativas a cada uma das etapas do rastreamento, combinando-as de forma a proceder a uma aproximação da evidência desejada. Considerando a evidência disponível e os custos associados à incorporação destas, foi possível estimar o impacto de um programa compreendendo, por exemplo, densitometria óssea e uma terapia antiosteoporótica (Alendronato de Sódio ou Hormonioterapia de Reposição - HTR). A análise de custo-efetividade incremental foi desfavorável à prevenção secundária enquanto proposta de saúde pública quando comparada à alternativa expectante: as razões de CE foram superiores a R\$ 100.000,00 por fratura evitada para as alternativas de rastreamento e superior a R\$ 20.000,00 para a alternativa de suplementação de cálcio.

O presente estudo propôs-se a atualizar as estimativas de ACE elaboradas por Krauss (2003), estimar razões de custo-efetividade e de custo-utilidade para processos de assistência ao paciente fraturado, e comparar as razões de custo-efetividade e custo-utilidade da atenção preventiva (com anti-osteoporóticos) e curativa (atenção à fratura de fêmur osteoporótica).

A comparação proposta se justifica pelo crescente envelhecimento da população brasileira, pelo alto custo para o Sistema de Saúde da prevenção de fraturas, via prevenção secundária, e pela precariedade da assistência à Fratura de Fêmur em idosos pelo SUS, o que pode agravar as suas principais conseqüências, quais sejam, mortalidade e diminuição da qualidade de vida.

A questão de pesquisa que se coloca é: Qual é a estratégia mais custo-efetiva, atualmente, para o SUS, de alocação de recursos: investir em intervenções antiosteoporóticas ou investir em melhoria da qualidade no tratamento das Fraturas de Fêmur?

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Elaborar procedimentos gerenciais para o SUS relativos à incorporação e difusão de tecnologias dirigidas à atenção ao problema fratura de fêmur osteoporótica, com base nas evidências resultantes da comparação

- a) das razões de custo-efetividade e de custo-utilidade para processos, mais e menos efetivos, de assistência ao paciente com fratura de fêmur osteoporótica e;
- b) das razões de custo-efetividade e custo-utilidade da atenção preventiva (com anti-osteoporóticos) versus a curativa (atenção à fratura de fêmur osteoporótica no SUS).

3.2 Objetivos específicos

- Elaborar racional e modelo subjacente à análise de decisão pertinente às análises de custo-efetividade e custo-utilidade a serem realizadas e explicitar recortes das alternativas gerais a serem comparadas;
- Utilizar estimativas de efetividade, previamente realizadas, para alternativas relevantes de prevenção secundária antiosteoporótica (alternativas essas derivadas da análise das evidências disponíveis sobre efeitos – eficácia e segurança – de tecnologias de prevenção secundária antiosteoporótica) versus a alternativa expectante/tradicional e para as alternativas de alta e baixa efetividade (alta efetividade– ensaio ou efetividade de centros de excelência estrangeiros ou nacionais; baixa efetividade, a corrente no SUS) no desenvolvimento da análise de decisão;
- Estimar os custos da prevenção secundária antiosteoporótica para o SUS, com base em dados de licitações públicas, preços de lista e valores apresentados na tabela de procedimentos do SUS;
- Estimar os custos do tratamento da fratura de fêmur osteoporótica em serviços do SUS, com base nos dados do Sistema de Informações Hospitalares (SIH/SUS-DATASUS);

- Estimar as razões de custo-efetividade para alternativas relevantes de prevenção secundária antiosteoporótica versus a alternativa expectante/tradicional e para as alternativas de alta e baixa efetividade (alta efetividade – ensaio ou efetividade de centros de excelência estrangeiros ou nacionais; baixa efetividade – corrente no SUS);
- Identificar falhas de conhecimento importantes para a tomada de decisão, inclusive limitando a validade/precisão das estimativas realizadas, e propor estudos a serem encomendados pelo MS;
- Identificar as principais barreiras operacionais e políticas para a gerência da incorporação de tecnologias dirigidas ao problema da fratura osteoporótica e elaborar proposta para lidar com tais barreiras de forma a aumentar a eficiência e a equidade do sistema de saúde.

3. METODOLOGIA

Este trabalho baseou-se em dados secundários publicados na literatura nacional e internacional, bem como em bases de dados do DATASUS. Assim, foi elaborado um estudo de análise e síntese de dados e conhecimento disponíveis, conforme o modelo subjacente e a delimitação que se seguem.

A análise de efetividade, especificamente, componente da análise custo-efetividade, constituiu um subprojeto desse estudo e foi desenvolvido pela colega Maria Dolores Nogueira (Nogueira, 2009), da ANVISA, de acordo com os objetivos desse estudo e o modelo subjacente adiante descrito. Desta forma, para conduzir avaliações econômicas dirigidas à prevenção da osteoporose e à fratura de fêmur osteoporótica, o grupo de trabalho em osteoporose elaborou um breve relato sobre a história natural da doença e realizou análise da efetividade de tecnologias de prevenção secundária e de atenção à FFO, estimando o potencial dessas tecnologias em alterar o curso natural da condição osteoporose.

Na avaliação das alternativas tecnológicas de prevenção secundária, foi atualizada a estimativa elaborada por Krauss (2003). As tecnologias avaliadas naquele estudo foram programa de rastreamento (procedimento de detecção associado a terapias antiosteoporóticas) *versus* a não realização de rastreamento e, em ambas as alternativas, o tratamento dos eventuais casos de fratura de fêmur osteoporótica em mulheres na pós-menopausa. No braço da terapia antiosteoporótica, foram considerados o Alendronato e a Hormonioterapia de Reposição (HTR), além do Cálcio associado à Vitamina D. Com a publicação de estudos posteriores (Grady et al, 2002), a HTR foi descartada como alternativa tecnológica para a prevenção e tratamento de osteoporose dado seus potenciais efeitos adversos.

Para a estruturação do problema foi elaborado modelo para análise de decisão, utilizando como referencial metodológico a abordagem de Weinstein & Fineberg (1980, *apud* Pettiti, 2000).

3.1. Modelo subjacente à Análise de Decisão e à Análise de Custo-Efetividade/Utilidade

Para delimitar o modelo subjacente à análise de decisão, é importante pontuar que várias intervenções podem ser propostas ao longo da história natural da doença

(HND) com potencial de modificá-la, tornando-a uma história clínica, tanto na prevenção, como diminuindo/revertendo os danos causados pela mesma, considerando como horizonte clínico o momento da fratura de fêmur osteoporótica (FFO). A história natural da doença foi apresentada no capítulo introdutório e está esquematizada na Figura 1, juntamente com as principais alternativas de intervenção. Na referida figura, a linha tracejada representa a história clínica da doença (HCD).

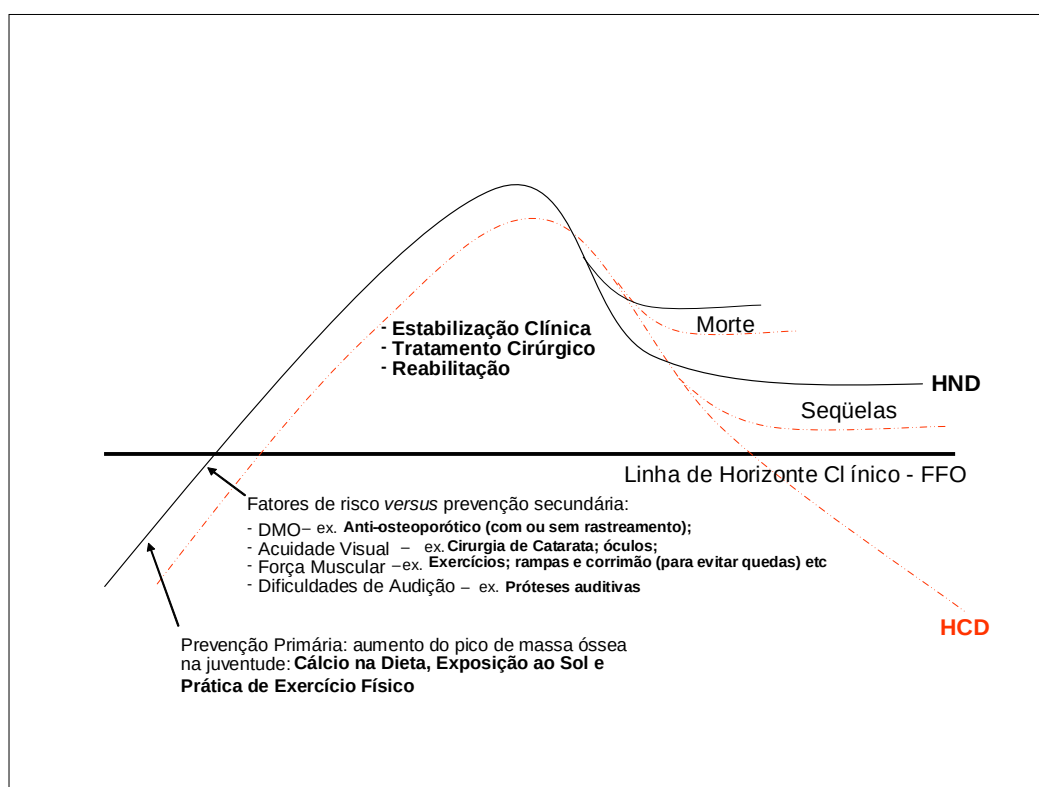


Figura 1. Esquema da História Natural da Doença (HND) relativo à Osteoporose

Medidas de prevenção primária à osteoporose podem ser dirigidas a uma população mais jovem, principalmente os adolescentes, com o objetivo de aumentar o pico de massa óssea, atingido entre os 20 e 30 anos de idade. Dentre estas 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 (Henderson, 1998; Morais e Burgos, 2007).

Para populações idosas, considerando fatores de risco associados à ocorrência de fratura osteoporótica, medidas preventivas têm sido propostas tanto para aumentar a densidade mineral óssea como na prevenção de quedas (MacLean, 2007; Feskanich

(2002); Moraes e Burgos (2007; Oscarino e Serakides, 2006; Gillespie et al, 2008).

Dentre as alternativas de prevenção disponíveis, citamos:

1. Aumento na Densidade Mineral Óssea (DMO)

- Detecção de grupos com baixa DMO (rastreamento) e administração de antiosteoporóticos (alendronato, ibandronato, risedronato, ácido zoledrônico, cálcio, calcitonina, teriparatida, raloxifeno, ranelato de estrôncio, etc.);
- Suplementação de cálcio (associada ou não à vitamina D) sem rastreamento para pacientes com fatores de risco apontados na literatura;

2. Prevenção de quedas

- Medidas de atenção à acuidade visual;
- Estímulo à prática de exercícios físicos ou programas estruturados para a prática de exercícios para os idosos, com vistas a aumentar a força muscular do quadríceps;
- Atividades físicas para melhorar o equilíbrio;
- Uso racional de medicamentos, observando-se os efeitos colaterais e adversos como sonolência e alteração do equilíbrio;
- Uso de órtese para apoio da deambulação.

O tratamento das fraturas de fêmur osteoporóticas (FFO) deve ser estruturado nos serviços assistenciais de saúde no sentido de diminuir a mortalidade, bem como para minimizar os danos que podem ser causados pela fratura.

A primeira fase da atenção à fratura de fêmur osteoporótica é a estabilização clínica e preparo do paciente para a cirurgia. A segunda etapa é o tratamento cirúrgico, para a qual existem várias técnicas e tipos de próteses que podem ser utilizadas dependendo do subtipo de fratura e da indicação médica. Logo após a cirurgia, deve-se iniciar a reabilitação do paciente. Após a alta hospitalar, a reabilitação deve ser continuada, sob pena de não ocorrer recuperação suficiente do tônus muscular, o que dificultaria a recuperação e retomada das atividades diárias em um nível semelhante ao que o paciente se encontrava antes da fratura (Krauss, 2007; SBOT, 2007)

Apenas para os pacientes cujas comorbidades contra-indiquem o procedimento cirúrgico, recomenda-se o tratamento conservador, com repouso no leito associado à

mobilização precoce, tendo em vista os maiores níveis de mortalidade observados nesse tipo de tratamento (SBOT, 2007).

a) Modelo para estruturação do problema

Considerando a história natural da doença e as alternativas tecnológicas disponíveis para os distintos momentos de sua evolução pré-clínica e clínica (prevenção primária, secundária e tratamento da fratura osteoporótica), observamos que a condição osteoporose pode ser trabalhada em diferentes recortes para a análise de decisão, conforme o esquema da Figura 1.

Para a presente análise de custo-efetividade (ACE), foram selecionados dois recortes, que compreenderam: a) as alternativas tecnológicas atualmente disponíveis no Sistema Único de Saúde para a prevenção secundária específica da osteoporose, com foco na diminuição da perda de DMO (*screening com antiosteoporóticos*) *versus* a alternativa expectante e b) processos de tratamento/reabilitação da fratura de fêmur osteoporótica mais e menos efetivos. Cada recorte delimita uma ACE correspondente. Essas ACEs foram combinadas para dar conta do objetivo geral do estudo.

Na etapa de estruturação do problema para análise de decisão, 1º recorte, com base na história “clínica” com a intervenção densitometria mais antiosteoporóticos, foi, inicialmente, elaborado modelo de progressão da condição osteoporose, apresentado na figura 2.

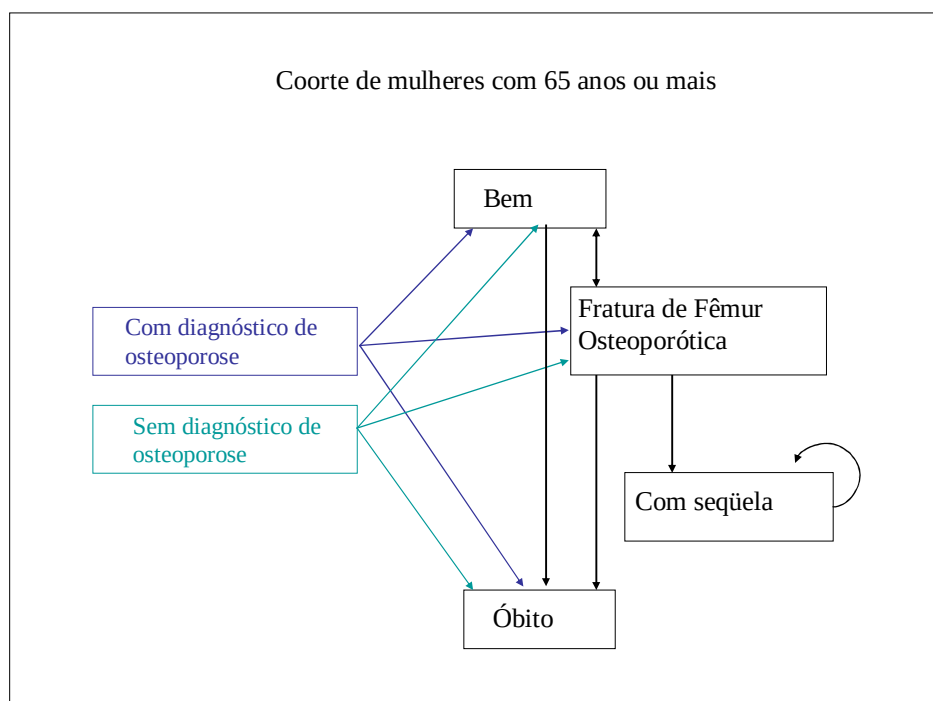


Figura 2. Modelo de progressão da osteoporose e fratura de fêmur osteoporótica, a partir de *screening*.

O modelo de análise proposto neste estudo se inicia com uma coorte de mulheres com idade igual ou superior a 65 anos, faixa etária utilizada pela maioria dos ensaios de antiosteoporóticos.

A racionalidade para o uso de instrumentos de diagnóstico no enfrentamento da condição osteoporose é a identificação de um subgrupo de pacientes com maior risco à fratura, no qual o uso de antiosteoporóticos seria mais efetivo e eficiente, evitando um maior número de fraturas (Krauss, 2003). A densidade mineral óssea (DMO) é a principal medida utilizada para a detecção da osteoporose, sendo inclusive parâmetro na definição dessa condição pela OMS (OMS, 1994). O método para medir DMO mais difundido na atualidade é o DXA, já incorporado ao SUS.

No modelo de progressão apresentado na figura 2, foram consideradas quatro condições de saúde, quais sejam: bem, fratura de fêmur osteoporótica (FFO), seqüela após fratura e óbito. A fratura de fêmur osteoporótica tem sido apontada como principal consequência em saúde da osteoporose, em decorrência da elevada morbimortalidade associada a este estado de saúde, bem como por ser um importante fator nos custos para o setor saúde com tratamento cirúrgico e reabilitação em pessoas idosas (Cummings e Melton III, 2002). Na análise de efetividade desenvolvida, a ocorrência de fraturas (ou fraturas evitadas) foi um desfecho considerado como final, para o recorte 1 e como intermediário, para a combinação

dos recortes 1 e 2.

Na etapa de estruturação do problema para análise de decisão, 2º recorte, com base na história “clínica” com a intervenção de tratamento/reabilitação, foi, inicialmente, elaborado modelo de progressão da condição osteoporose, apresentado na figura 3.

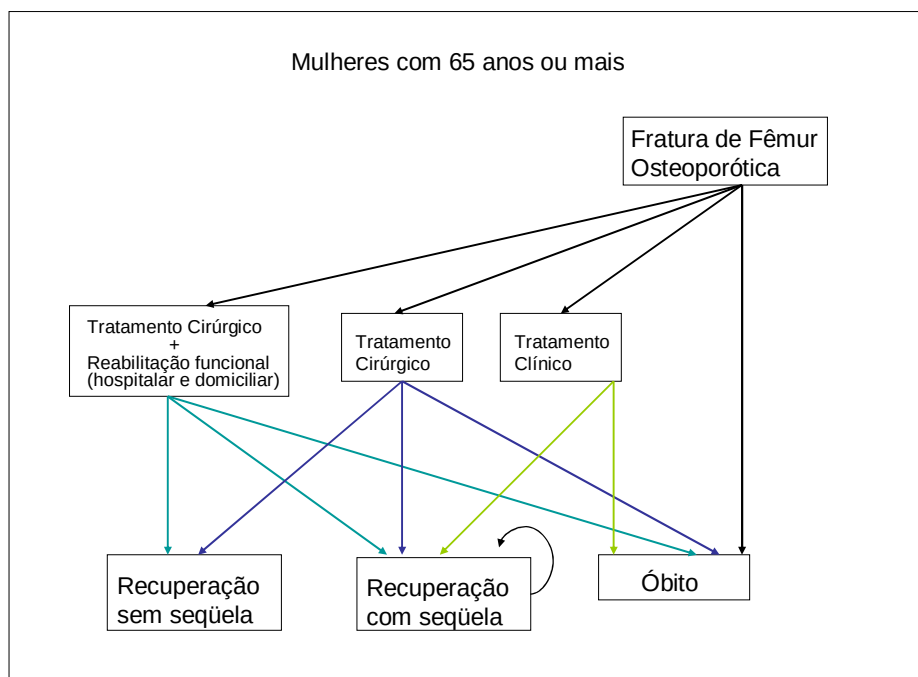


Figura 3. Modelo de progressão da fratura de fêmur osteoporótica a partir da intervenção com tratamento cirúrgico/clínico, com e sem reabilitação

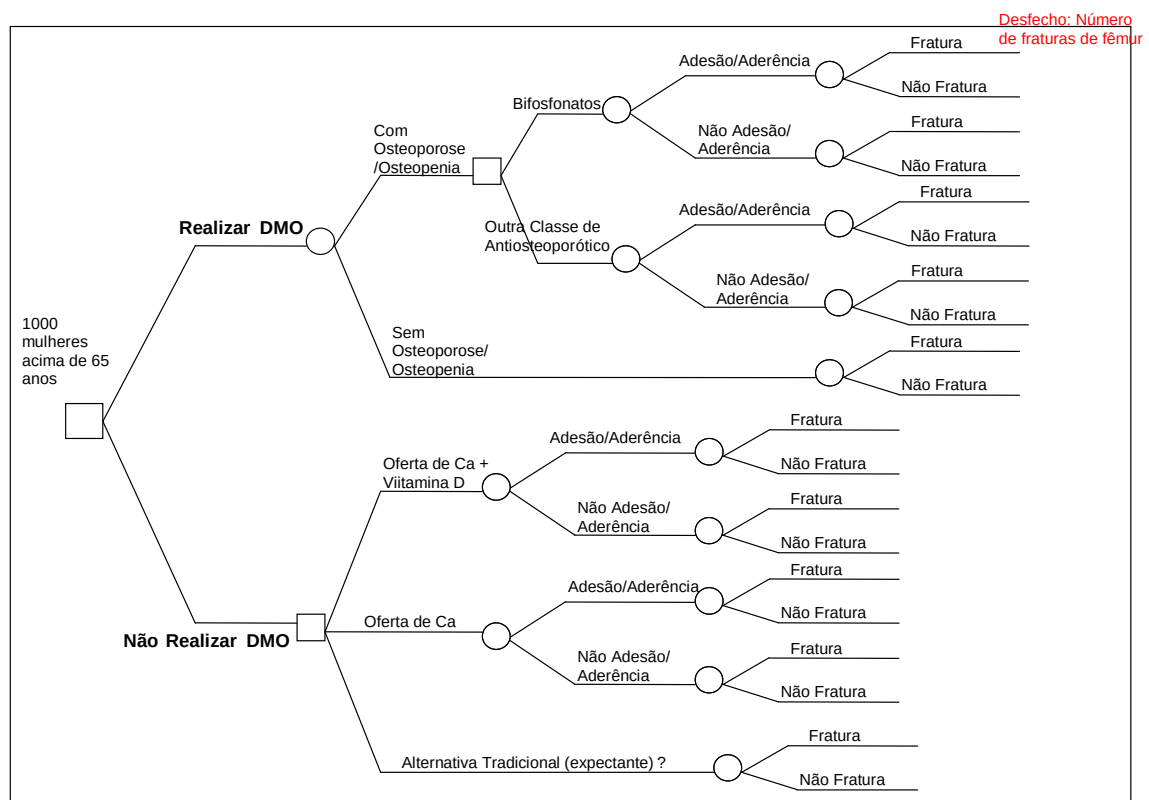
Para o modelo de progressão da FFO a partir da intervenção com tratamento cirúrgico/clínico, com e sem reabilitação, foram consideradas como progressões possíveis de FFO: recuperação ‘com seqüela’ (incapacidade), recuperação ‘sem seqüela’ e óbito. Na análise de efetividade desenvolvida para o recorte 2 e para as combinações dos recortes 1 e 2, os desfechos finais considerados foram morte e incapacidade.

b) Descrição preliminar dos recortes

O primeiro recorte refere-se à avaliação (ACE) de tecnologias de prevenção secundária, considerando como alternativas de intervenção: 1. Tecnologia de rastreamento de DMO seguida de administração de antiosteoporótico; 2. Suplementação de cálcio e vitamina D sem rastreamento; 3. Tratamento expectante/tradicional.

Em uma análise inicial, tendo como referência as recomendações do Ministério da Saúde (Costa *et al*, 2002), diretrizes da National Osteoporosis Foundation (NOF) e nas ATs realizadas por Krauss (2003), Kanis *et al* (2002) e por MacLean *et al* (2007), foram estudados sumariamente os efeitos (efetividade e segurança) tanto dos antiosteoporóticos da classe dos bisfosfonados (alendronato, risedronato, ibandronato, ácido zoledrônico) como de outras classes (raloxifeno, calcitonina, ranelato de estrôncio, cálcio e cálcio associado à vitamina D). Os bisfosfonados se configuraram inicialmente como alternativa separada na árvore do primeiro recorte por ser uma importante classe de medicamentos antiosteoporóticos, tendo o Alendronato como o mais antigo no mercado, além de outros bisfosfonatos que entraram no mercado nos últimos anos.

Essa análise inicial possibilitou a estruturação da ACE relativa ao 1º recorte e o desenho da árvore de decisão abaixo, figura 4.



Rastreamento seguido de uso de antiosteoporótico versus não rastreamento, com ou sem suplementação de cálcio

Essa revisão inicial também possibilitou a definição de um protocolo para a atualização das evidências bem como a definição de para quais medicamentos

antiosteoporóticos seriam revisadas/atualizadas as evidências.

Para o segundo recorte, relativo ao tratamento da fratura de fêmur osteoporótica (FFO), haviam sido consideradas as seguintes alternativas tecnológicas (Figura 5): o tratamento tradicional da FFO (estabilização clínica + tratamento cirúrgico, via de regra + reabilitação) realizado no âmbito do SUS e tratamento da FFO (estabilização clínica + tratamento cirúrgico, via de regra + reabilitação), realizado em serviços que apresentem alta efetividade técnica, ou seja, em serviços considerados centros de referência de nível internacional pelas inovações tecnológicas e esforços contínuos de melhoria da efetividade.

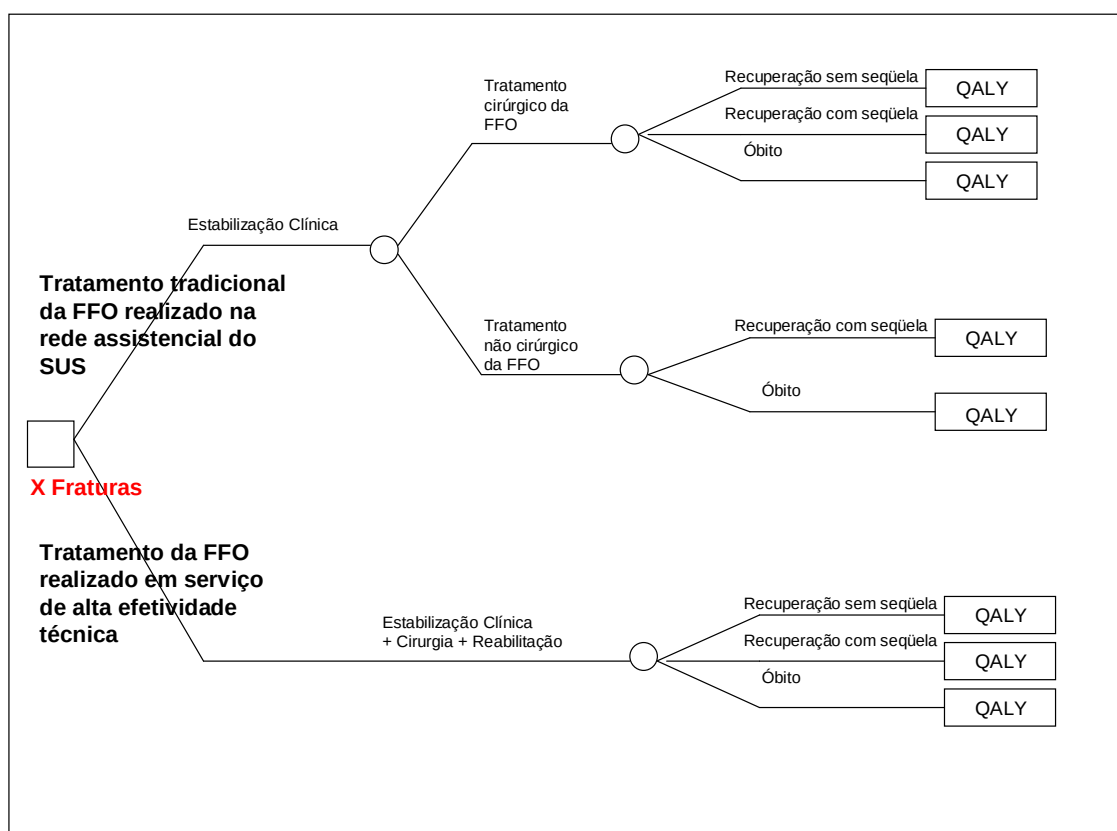


Figura 5. Árvore de decisão 2 - Tratamento da FFO em serviços com efetividades diferentes (efetividade do SUS versus alta efetividade)

Após a determinação da medida de prevenção secundária da fratura de fêmur osteoporótica mais custo-efetiva (comparada à alternativa expectante) e a execução da ACE relativa ao 2º recorte _ tratamento da fratura de fêmur osteoporótica _ foi possível construir nova árvore de decisão, de forma a combinar e comparar as opções em termos de custo-efetividade/utilidade (anos de vida salvos e QALYs) (Fig. 6).

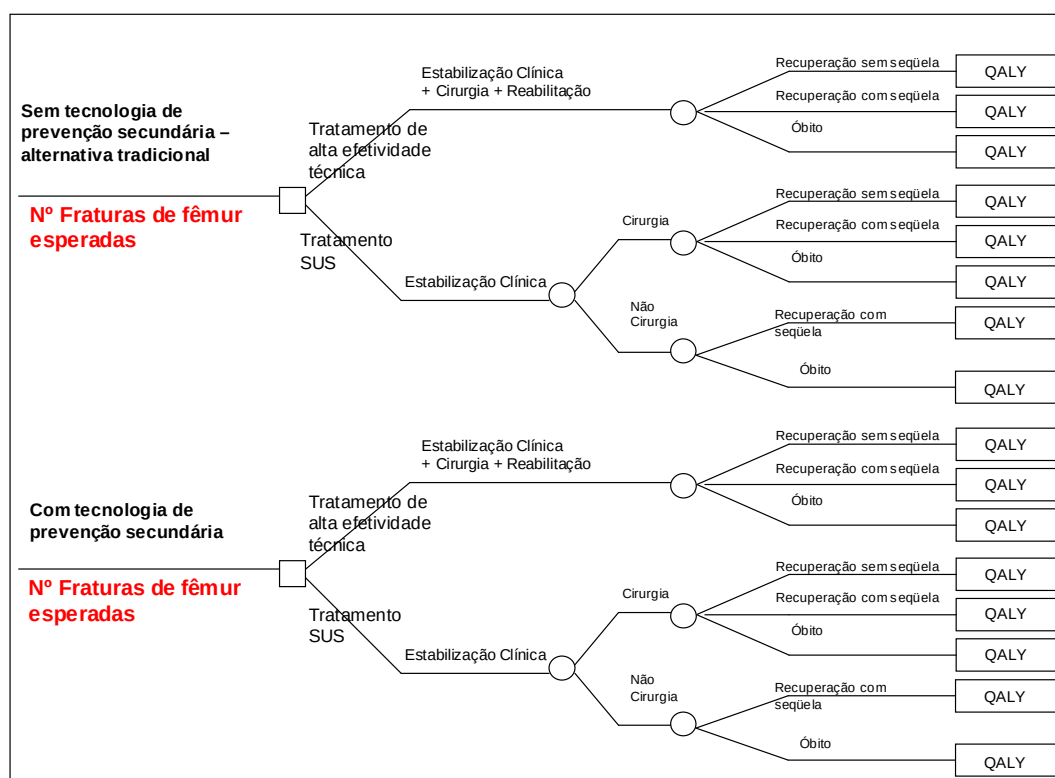


Figura 6. Árvore de decisão 3 – Combinação de alternativas de prevenção secundária e de tratamento das FFOs

A análise da terceira árvore de decisão nos permitiria estabelecer o momento da história natural da doença atualmente mais adequado para intervir e alocar os recursos em tecnologias com melhor razão de custo-efetividade/utilidade.

Para o preenchimento das árvores de decisão inicialmente propostas (recortes 1 e 2), as probabilidades foram estabelecidas com base nas evidências disponíveis, considerando revisões sistemáticas/metanálises, ensaios clínicos e estudos prospectivos, conforme etapas metodológicas de busca e seleção de estudos posteriormente descritos. Entretanto, para alguns parâmetros não foi possível obter informações necessárias ao preenchimento da árvore de decisão e, para estes casos, arbitrou-se valores com base na literatura nacional e internacional.

Além disso, a estimativa de efetividade elaborada para o segundo recorte precisou levar em conta a alta proporção de atendimentos não cirúrgicos observada no SUS, em desacordo com os achados de estudos bem desenhados, que serviram de base para as diretrizes correspondentes, e procurou obviar a falta/insuficiente disponibilidade de dados do DATASUS relativos a) aos pronto-atendimentos associados à FFOs que constituíram a única forma de atendimento, b) ao tempo decorrido entre o evento FFO e a realização da cirurgia, c) à utilização de serviços de

reabilitação e às comorbidades à admissão, para cada paciente, e, ainda, as nossas limitações de tempo para processar os dados disponíveis segundo unidade hospitalar, tendo em mente os objetivos do presente trabalho.

A análise relativa ao tratamento foi então realizada da seguinte forma: os atendimentos não cirúrgicos (clínicos, excluindo-se pronto-atendimentos) do SUS foram analisados em conjunto, assim como os atendimentos cirúrgicos do SUS, supondo-se que esses dois conjuntos refletem, grosso modo, alternativas e efetividades diferentes (antes que indicações diferentes dentro da alternativa terapêutica/reabilitadora), sendo que o conjunto de atendimentos não cirúrgicos teria a mais baixa efetividade, dado a alta proporção de atendimentos não cirúrgicos observada no SUS, inadequados, conforme acima referido.

3.2 Etapas metodológicas

3.2.1 Estimativa da efetividade

a) Primeiro Recorte: Avaliação de eficácia e estimativa de efetividade das alternativas de prevenção secundária da Fratura de Fêmur Osteoporótica

Conforme anteriormente referido, para a análise da eficácia e efetividade das alternativas de prevenção secundária da FFO incluídas na análise de decisão, foi realizado trabalho conjunto com a colega Maria Dolores Nogueira (Nogueira, 2009), da ANVISA, de acordo com os objetivos desse estudo.

Para estimar o número de fraturas ocorridas relativo a cada uma das alternativas presentes na árvore de decisão, foram consideradas as probabilidades da detecção de osteoporose/osteopenia pelo método de screening, via DEXA, a eficácia dos antiosteoporóticos considerados e a estimativa de adesão e aderência das pacientes, segundo as evidências analisadas, em mulheres com 65 anos ou mais. No caso da alternativa tradicional (expectante), a incidência de fratura de fêmur osteoporótica considerada para esta população de mulheres foi de 6%, conforme estimativa elaborada por Krauss (2003). Considerou-se adesão a utilização da tecnologia logo que foi prescrita e aderência a continuidade do uso da tecnologia por um período dado.

Em uma primeira etapa foram elaborados, além de estratégia de busca, protocolos para análise das evidências disponíveis, para estudos de revisão sistemática, metanálise e ensaios clínicos randomizados avaliando a eficácia dos anti-osteoporóticos indicados para a prevenção de fratura de fêmur. A busca foi realizada nas bases de dados MedLine e EmBase, nos idiomas inglês, português e espanhol, conforme critérios explicitados no Anexo I (página 133).

Segundo os protocolos previamente elaborados, com foco nos objetivos dessa pesquisa, o desfecho avaliado foi fratura de fêmur, considerando ensaios clínicos prospectivos controlados por placebo ou tratamento convencional, com alocação randomizada das intervenções estudadas e com cegamento, tendo como populações-alvo mulheres na pós-menopausa. Não foram avaliadas fraturas em outros sítios ósseos, tais como fratura vertebral, úmero ou pulso; também não foram incluídos estudos cujos desfechos utilizados eram intermediários, como medida de DMO ou de marcadores de *turnover* ósseo.

A qualidade dos estudos foi avaliada segundo critérios estabelecidos no protocolo e a evidência de eficácia foi apresentada na forma de risco relativo (RR). Para a avaliação da qualidade dos estudos foram analisados: método de randomização, presença e adequação da tabela pós-randomização com avaliação da comparabilidade dos grupos em relação aos fatores prognósticos mais relevantes, cegamentos efetivados, 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. Os protocolos para análise de revisões sistemáticas/metanálises e de ensaios clínicos são apresentados nos Anexos II e III (páginas 134-137), respectivamente.

As informações referentes à adesão e à aderência aos antiosteoporóticos foram extraídas dos estudos desenhados para este fim, e, na sua ausência, foram utilizados dados de estudos desenhados para estabelecer a eficácia dos medicamentos.

a.1) Síntese da eficácia dos principais medicamentos utilizados na prevenção e tratamento da osteoporose no Brasil

1) Alendronato de Sódio

Após análise das evidências disponíveis, Krauss (2003) relatou que os ensaios clínicos controlados avaliando a eficácia do Alendronato, disponíveis à época de sua revisão, indicavam um aumento estatisticamente significativo na densidade mineral

óssea medida por DXA, e redução de aproximadamente 50% na incidência de fraturas na coluna vertebral em pacientes com osteoporose. Para fratura de fêmur a autora reportou uma eficácia de 53%, ressaltando a redução absoluta do risco na faixa etária de 50-65 anos bem menor do que em mulheres mais idosas. Nos estudos revisados para comprovação de eficácia do alendronato, a suplementação de cálcio e vitamina D foi utilizada como co-intervenção, tanto no grupo de intervenção como no grupo controle.

Utilizando os critérios estabelecidos para 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; incluía a população masculina na avaliação dos resultados. Foram incluídos os seguintes artigos: metanálise conduzida por Papapoulos et al (2005) e ECR realizado por Black et al (2006).

Papapoulos et al (2005) realizaram estudo de síntese (metanálise) avaliando o grau de consistência do efeito global do alendronato na redução do risco de fraturas de fêmur em diferentes populações de mulheres na pós-menopausa. Apenas seis estudos preencheram os critérios de inclusão definidos no protocolo do estudo, quais sejam: 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.

Na realidade, os autores conduziram duas metanálises, tendo como referência as duas principais recomendações de tratamento para a osteoporose:

A primeira metanálise considerou o *Guideline* da *National Osteoporosis Foundation* (NOF), 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 metanálise desenvolvida foi baseada na definição de osteoporose estabelecida pela OMS, incluiu 6.804 mulheres com T-score $\leq -2,5$ e a redução global do risco foi de 55% (RR 0,45; 95% IC 0,28-0,71, P=0,0008). Segundo os autores, dentro de cada estudo incluído na metanálise, os dados foram analisados por intenção de tratamento (ITT).

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 risco dos pacientes individualmente, tanto que na análise de regressão foi mostrado que a redução do risco absoluto pelo alendronato aumentou com a idade.

O tempo de seguimento dos estudos variou entre 1 e 4,5 anos. Na metodologia da metanálise ora apresentada não foi detalhado o protocolo do estudo; também não foram explicitadas as razões de exclusão de 22 estudos identificados na busca; 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 influído na eficácia estimada.

O estudo de Black et al (2006), *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 (Black et al, 1997; Cummings et al, 1998), um ensaio clínico randomizado controlado por placebo, que alocou 6.459 mulheres com baixa DMO (0,68 g/cm²) com média de idade de 79 anos (55 a 81 anos), das quais 3.236 receberam o tratamento (dose diária de 5mg ou 10mg de alendronato) e 3.223 receberam placebo por um período médio de 4 anos. A análise foi realizada por intenção de tratar e como resultado observou-se: para mulheres com T-score $\leq$ - 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 (Black et al, 2006), ensaio clínico randomizado, controlado por placebo, duplo-cego, foram randomizadas 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, em doses diárias de 5mg (329 mulheres) ou 10 mg (333

mulheres) por 10 anos ou descontinuar depois de aproximadamente 5 anos de uso (437 mulheres – grupo placebo). A média de idade observada foi de 73 anos.

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 doses diárias de 5 mg e 10 mg 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 referiram ter realizado análise por intenção de tratar modificada, utilizando 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 do estudo de Black et al (2006) se deu pela relevância do período de segmento 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.

Com base nos resultados dos estudos supracitados e na avaliação da eficácia dos estudos bem desenhados publicados até 2002, realizada por Krauss (2003), para fins do cálculo da efetividade do alendronato, foi adotada uma eficácia de 55% deste medicamento na redução de fratura de fêmur em mulheres acima de 65 anos.

II) Risedronato de Sódio

O risedronato de sódio não foi incluído no estudo que ora procedemos a atualização (Krauss, 2003). Sua inclusão nesta análise se justifica por ser uma alternativa ao Alendronato, na mesma classe terapêutica, e por apresentar ensaios clínicos com os desfechos de interesse, sendo um dos medicamentos que constam nas diretrizes propostas pelo Ministério da Saúde para o tratamento da osteoporose no Brasil.

Utilizando os critérios estabelecidos para estratégia de busca foram

selecionados inicialmente 65 estudos, após exame dos títulos foram excluídos 48 artigos. Dos 17 estudos restantes, após análise dos resumos, 15 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. Foram selecionados dois estudos: um ensaio clínico controlado randomizado conduzido por McClung et al (2001) e uma Revisão Sistemática desenvolvida por Wells et al (2006).

McClung et al (2001) conduziram ensaio clínico multicêntrico, placebo-controlado, randomizado, cujo método de randomização não foi claramente explicitado no artigo publicado. O ensaio foi realizado em duas subpopulações: a) 5.445 mulheres com idade de 70 a 79 anos que tinham osteoporose indicada por uma DMO no colo do fêmur com T-score menor que -4 DP ou um T-score menor que -3 DP acrescido de pelo menos, um fator de risco para fratura do fêmur e b) 3.886 mulheres com idade ≥ 80 anos com T-score menor que -4 DP ou menor que -3 mais um comprimento do eixo do fêmur de 11,1 cm ou maior. A idade média da 1ª subpopulação foi de 74 ± 3 no grupo de tratamento e no grupo placebo. Na subpopulação com idade ≥ 80 anos a média de idade foi de 83 ± 3 . 98% das mulheres eram brancas. O estudo foi conduzido por um total de 4,5 anos e 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).

Foi observada uma incidência de fratura de fêmur de 2,8% entre as participantes incluídas no grupo de tratamento e de 3,9% no grupo placebo, com um risco relativo de 0,7 (IC 0,6–0,9; P 0,02), ou seja, uma eficácia de 30%. Ressalta-se que, das 9.497 mulheres alocadas para o estudo, 9.331 foram incluídas na análise por terem recebido pelo menos uma dose de risedronato ou placebo. Apenas 4.677 (49%) mulheres completaram o tratamento.

Na subpopulação de mulheres na faixa etária de 70-79 anos observou-se uma eficácia de 40% (RR 0,6; IC 95% 0,4 a 0,9; P=0,009). Na subpopulação de mulheres com mais de 80 anos, não foi observada diferença significativa entre os grupos de intervenção e placebo. Informações sobre adesão e aderências não foram reportadas. O estudo não permite inferir o efeito do risedronato em população em fase pós-menopausa mais jovem; além de selecionar mulheres com 70 anos ou mais, que tem maior risco de fratura segundo a literatura, também selecionou mulheres com uma medida de DMO (T-score) muito baixa, o que, em tese, favorece o efeito do medicamento.

Entre outras limitações, além da limitação em relação à amostra já referida acima, 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. A tabela pós-randomização apresentada não compreende alguns fatores de risco relevantes para fratura, como, por exemplo: função neuromuscular, função visual, história de fratura prévia, história materna de fratura de fêmur. Não há relato dos motivos do abandono do estudo, do número de óbitos e causa dos óbitos.

Wells et al (2006) desenvolveram 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. Os critérios de inclusão para análise foram: estudos randomizados, controlados, com duração mínima de 1 ano e com população de interesse de mulheres na pós-menopausa. Foram incluídos sete estudos, dois de prevenção primária e cinco de prevenção secundária, contabilizando um total de 14.409 mulheres. Em todos os estudos incluídos na metanálise foram utilizadas doses diárias de 5mg de risedronato.

A análise do subgrupo de estudos que tinham fratura de fêmur como desfecho compreendeu três estudos de prevenção secundária com tempo de seguimento de três anos, com 18.248 pessoas-ano no grupo de tratamento e 10.561 pessoas-anos no grupo placebo. Os resultados foram consistentes entre os estudos (P valor de heterogeneidade = 0,98). A metanálise desses estudos resultou em uma redução estatisticamente significativa no risco de fratura de fêmur de 26% (RR 0,74; IC 0,59-0,94; P=0,001).

Após a avaliação da qualidade dos estudos selecionados, os autores observaram que o método de alocação foi adequado em dois estudos e não claro em cinco estudos e que todos os estudos incluídos apresentavam perdas de seguimento superior a 20%. O estudo que teve maior peso, por ter a maior população, foi o de McClung et al (2001), o qual, conforme anteriormente referido, apresenta importantes falhas metodológicas.

Considerando que o ensaio clínico com maior peso na metanálise elaborada por Wells et al (2006) foi o estudo desenvolvido por McClung et al (2001), optou-se por trabalhar em nossa análise de decisão com os dados do ECR. O estudo possui limitações metodológicas, que comprometem sua validade interna e possui uma validade externa baixa; entretanto, trata-se da melhor evidência identificada nesta

revisão, segundo os critérios estabelecidos em protocolo. Assim, foi estimada uma eficácia de 40% na redução de fratura de fêmur em mulheres acima de 65 anos.

III) Ácido Zoledrônico

O ácido zoledrônico foi registrado inicialmente com indicação para doença de *Paget*, tendo sido iniciada sua comercialização no Brasil em 2006. Em 2008, foi aprovada pela ANVISA a indicação terapêutica do medicamento para uso na prevenção secundária à osteoporose. O medicamento é administrado em uma dose anual, o que teoricamente potencializa a adesão e aderência ao tratamento, dada a comodidade da dose.

Aplicando-se os critérios definidos na estratégia de busca, foram selecionados inicialmente 30 estudos. Após exame dos títulos, a fim de identificar os potencialmente elegíveis, foram excluídos 24 estudos. Dos 6 estudos restantes, após avaliação dos resumos, 5 foram excluídos, pelos seguintes motivos: não apresentavam fratura de fêmur como desfecho e/ou não incluíam a população de interesse para o presente trabalho. Assim, apenas um ensaio clínico randomizado foi incluído nessa revisão, o conduzido por Black *et al* (2007).

Black *et al* (2007) desenvolveram ensaio clínico multicêntrico, placebo-controlado, duplo-cego, randomizado, para avaliar se a infusão anual de ácido zoledrônico (5mg) reduziria o risco de fratura vertebral, de fêmur e outros tipos de fratura. Foram incluídas mulheres com idade entre 65 a 89 anos que tinham T-score $\leq$ a -2,5 DP (medida no colo femoral) com ou sem evidência de fratura vertebral, ou com um T-score $\leq$ a -1,5, com evidência radiológica de pelo menos duas fraturas vertebrais leves ou uma fratura vertebral moderada.

Um total de 7.765 mulheres foram randomizadas, em 2 estratos, com base no uso prévio ou não de antiosteoporóticos. 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. As participantes incluídas no estudo receberam uma infusão anual de 5 mg de ácido zoledrônico ou placebo (dia 0, aos 12 meses e aos 24 meses). Em adição a esta intervenção, todos os pacientes receberam complementação de cálcio oral diária de 1000 a 1500 mg e de vitamina D de 400 a 1200 UI. O tempo de seguimento do estudo foi de três anos. As pacientes foram monitoradas com telefonemas trimestrais e visitas clínicas nos meses 6, 12, 24 e 36.

Aproximadamente 84% das mulheres randomizadas foi acompanhado até o final do estudo. A análise de eficácia incluiu 7.736 pacientes (99,6%) e a análise de segurança incluiu 7.714 pacientes (99,3%).

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 estatisticamente significativa do risco de ocorrência de fratura de fêmur no grupo que recebeu ácido zoledrônico, da ordem de 41% (HR, 0,59; IC 95%, 0,42 a 0,83). 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. Os autores não mostraram o resultado por estrato de pacientes, com e sem uso prévio de anti-osteoporóticos à admissão.

Os cinco sintomas pós-dose mais relatados da droga em estudo foram: pirexia (2,1% grupo placebo *versus* 16,1% grupo de intervenção; $P < 0,001$), sintomas semelhantes ao da influenza (1,6% grupo placebo *versus* 7,8% grupo de intervenção; $P < 0,001$), mialgia (1,7% grupo placebo *versus* 9,5% grupo de intervenção; $P < 0,001$), cefaléia (2,3% grupo placebo *versus* 7,1% grupo de intervenção; $P < 0,001$) e artralgia (2,0% grupo placebo *versus* 6,3% grupo de intervenção; $P < 0,001$). Os autores consideraram com sintomas pós-dose aqueles que se manifestaram a partir do terceiro dia após a infusão.

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 atrial, que ocorreu como evento adverso sério em 0,5% dos pacientes incluídos no grupo placebo e em 1,3% dos pacientes no grupo no qual foi administrado ácido zoledrônico ($P < 0,001$).

IV) Ranelato de Estrôncio

Aplicando-se os critérios definidos para estratégia de busca, foram identificados inicialmente 17 estudos. Após exame dos títulos desses estudos, a fim de identificar os potencialmente elegíveis, 12 foram excluídos. Dos cinco estudos restantes, após avaliação dos resumos, três foram excluídos: dois por não apresentarem fratura de fêmur como desfecho e um por ser artigo de revisão. Os dois

trabalhos finalmente selecionados para leitura e avaliação eram referentes a um mesmo estudo, denominado TROPOS (*TReatment Of Peripheral OSteoporosis*). No primeiro artigo, são apresentados resultados de três anos de acompanhamento; no segundo, resultados após cinco anos de acompanhamento.

O estudo TROPOS (Reginster *et al* 2005; Reginster *et al* 2008), ensaio clínico multicêntrico (75 centros ambulatoriais em 11 países europeus e na Austrália), randomizado, duplo-cego, placebo-controlado, de fase III, teve como objetivo avaliar a eficácia do ranelato de estrôncio na redução da incidência de fraturas não vertebrais. Foram incluídas 5.091 mulheres na pós-menopausa, tendo como critérios de inclusão densidade mineral óssea (DMO) do colo femoral de 0,600 g/cm² ou menos, correspondendo a um *T-score* inferior a - 2,5 DP; idade acima de 74 anos, apresentando ou não fratura prévia, ou idade entre 70 e 74 anos e 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. As pacientes alocadas no estudo receberam uma dose diária de 2g de ranelato de estrôncio ou placebo (90% da amostra), ou duas doses diárias de 1g de ranelato de estrôncio ou placebo (10% da amostra), conforme escolha das participantes. Todas receberam suplementação de cálcio e vitamina D durante todo o período do estudo (Reginster *et al*, 2005).

Após três anos de estudo, a análise estatística do conjunto de participantes 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 (97% das participantes inicialmente randomizadas), mostrou uma redução no risco de ocorrência de fratura de fêmur em 15% da população analisada, sem significância estatística.

Na análise de subgrupo *post hoc* após três anos de acompanhamento, para as pacientes consideradas como de alto risco à fratura (idade de 74 anos ou mais e $DMO \leq - 3$ DP), correspondendo a 1.997 mulheres (39% da amostra total), o tratamento foi associado a uma redução no risco de fratura de fêmur de 36% (RR 0,64), com intervalo de confiança amplo e limite superior muito próximo de 1 (IC de 95%; 0,412-0,997; P=0,046). No subgrupo de alto risco a média de idade foi de 80 anos.

Na análise de subgrupo *post hoc* dos pacientes de alto risco após cinco anos de

seguimento (Reginster *et al*, 2008), o tratamento foi associado com uma redução no risco de fratura de fêmur de 43% (RR 0,57; IC 95% 0,33 - 0,97; P=0,036).

As perdas não foram detalhadas e das 5.091 participantes alocadas no início do estudo, 3.320 completaram os três primeiros anos e 2.714 chegaram aos cinco anos planejados para o estudo, o que corresponde a uma perda de 47% dos participantes no final do estudo.

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 5,0%), 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 nos 3 primeiros anos por aquelas que permaneceram no estudo foi de 906 ± 471 dias (média $\pm$ DP), correspondendo a uma média global de aderência de 82% no grupo tratado. No subgrupo de alto risco, a média de duração da ingestão do tratamento foi de 838 ± 485 dias (média $\pm$ DP), correspondendo a uma média global de aderência de 80%.

Embora o estudo tenha apresentado limitações metodológicas e tenha validade externa restrita, foi adotado na presente análise como estimativa de eficácia para o ranelato de estrôncio o valor de 36% na redução de fratura de fêmur osteoporótica, proveniente da análise *post hoc* de três anos do estudo TROPOS para o subgrupo de alto risco, por se tratar da melhor evidência disponível até o momento. Optou-se por incluir o resultado da análise de três anos, pois a maioria dos estudos que avaliou a eficácia de outros antiosteoporóticos teve um tempo de seguimento igual ou menor que 3 anos.

V) Cálcio e vitamina D

A suplementação com Cálcio e Vitamina D foi incluída como opção terapêutica para a prevenção primária da osteoporose no estudo desenvolvido por Krauss (2003: 996), ou seja, foi avaliada a oferta de cálcio e vitamina D para a população em geral, sem avaliação prévia de DMO. Na ocasião, a autora assumiu uma eficácia de 20% *para usuárias correntes de longo prazo (>10 anos)*, com base na evidência científica disponível, destacando que naquele momento a evidência era limitada.

Aplicando-se os critérios definidos para estratégia de busca, foram identificados inicialmente 668 estudos, dos quais 650 foram excluídos após exame

dos títulos. Para os 18 estudos restantes, após avaliação dos resumos, 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 estudo de Jackson et al (2007) para leitura e avaliação.

Jackson et al (2007) desenvolveram ensaio clínico duplo-cego, placebo-controlado, com 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. No estudo foram incluídas 36.282 mulheres com idade entre 50 e 79 anos, idade compatível com a pós-menopausa, que participavam de dois *mega-trials*, *WHI Dietary Modification trial* e *WHI Hormone Therapy trials*. As mulheres que fizessem uso de suplemento de Cálcio e Vitamina D, de bisfosfonatos, calcitonina, estrógeno, assim como o uso independente de hormonioterapia ou moduladores seletivos do receptor de estrógeno não foram excluídas. Os critérios de exclusão foram hipercalcemia, cálculo renal, uso de corticóides e uso de calcitriol.

Dentre as participantes, 18.176 foram alocadas no grupo de suplementação de cálcio e vitamina D e 18.106 no grupo placebo. As mulheres receberam 1000 mg de cálcio e 400 UI de Vitamina D por dia, divididas em duas doses, na forma de comprimidos ou placebo. A idade média das mulheres incluídas no estudo à época da alocação foi de 62 anos, e o tempo médio de acompanhamento do estudo foi de sete anos.

O estudo mostrou uma redução estatisticamente significativa de perda óssea; entretanto, a redução de 12% no risco de fratura de fêmur não foi estatisticamente significativa (RR 0,88; IC 95%, 0,72-1,08). 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 vitamina D, e 16:10.000 fraturas de fêmur/pessoa-ano, para o grupo placebo.

A análise de subgrupo mostrou uma eficácia de 29% (RR = 0,71; IC 95%, 0,52-0,97) para os participantes que receberam suplementação de cálcio e que aderiram ao tratamento (com 80% ou mais de ingestão do medicamento no período estudado). No subgrupo de mulheres com 60 anos ou mais, que recebeu suplementação de cálcio e que aderiu ao tratamento, a eficácia observada foi de 21% (RR=0,79; IC 95%, 0,64-0,98).

No final do estudo, restaram 76% dos participantes inicialmente randomizados, dos quais 59% apresentaram uma aderência de 80% ou mais à medicação.

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 (≥ 600 UI); a falta de poder do estudo para detectar eficácia para o desfecho fratura de fêmur, dado a baixa incidência de FFO observada (além do 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), pois foi assumido em seu desenho um benefício de 18% e projetada uma razão de FFO de aproximadamente 34:10.000 pessoa-ano, ao passo que foram observadas apenas 16:10.000 (fratura/pessoa-ano).

Concluímos, após a análise de evidências mais recentes, que ainda persistem incertezas com referência ao uso do Cálcio e Vitamina D na prevenção primária de osteoporose em mulheres na pós-menopausa. A eficácia do Cálcio associado à vitamina D foi estimada em 21%, com base em análise de subgrupo conduzida no estudo de Jackson et al (2008), incluindo pacientes com 60 anos ou mais e que aderiram ao tratamento. Esse percentual se aproxima da eficácia encontrada por Krauss (2003), após análise da evidência disponível à época.

a.2) Síntese dos dados de efetividade do método diagnóstico utilizado para rastreamento da osteoporose no Brasil

A efetividade de exames diagnósticos não depende apenas da capacidade de detectar precocemente doenças, mas se a detecção precoce pode mudar o curso da doença a ponto de modificar os resultados de saúde quando comparados aos pacientes que descobriram suas doenças posteriormente (Mandelblatt et al, 1996). Assim, no caso de medidas de DMO, além da acurácia diagnóstica, que está associada à medida de densidade óssea propriamente dita, é importante estudar a acurácia prognóstica do exame, ou seja, a capacidade de prever, por exemplo, se uma mulher terá uma fratura osteoporótica no horizonte temporal de dez anos (Krauss, 2003). No modelo estudado, a medida da DMO proposta para análise comparativa foi a DXA, o sítio femoral foi eleito por apresentar um melhor valor preditivo para fratura de fêmur.

Marshall et al (1996) realizou metanálise de estudos prospectivos de coorte

avaliando se a medida de densidade óssea obtida por DXA em mulheres pode prever algum tipo de fratura. Os autores incluíram 12 estudos, num total de 90 mil pessoas-ano com idade entre 57 e 83 anos. A média de seguimento foi de 5,8 anos e o método de medida de DMO mais utilizado nos estudos revisados foi a DXA. Na análise da capacidade preditiva para fratura de fêmur, foi observada uma sensibilidade de 38%, uma especificidade de 88% e um valor preditivo positivo de 36%, considerando como ponto de corte 1 desvio-padrão abaixo da média de densidade óssea ajusta de densidade óssea ajustada por idade (RR/SD) da coorte, considerando normal a curva de distribuição da densidade óssea e incidência de fratura de 15%. Os autores concluíram que a medida da DMO pode prever a fratura, mas não é capaz de identificar o indivíduo que terá o problema. Vale ressaltar que a maioria dos estudos analisados avaliou mulheres com mais de 65 anos.

b) Segundo Recorte: Estimativa da efetividade do tratamento da FFO corrente do SUS em geral versus o realizado em serviço de alta efetividade

b.1. Estimativa de efetividade para serviços de alta efetividade

Conforme explicitado no modelo subjacente à análise de decisão, foi considerado como padrão para o tratamento da fratura de fêmur osteoporótica a estabilização clínica + tratamento cirúrgico + reabilitação para as duas alternativas estudadas (com e sem prevenção secundária e reabilitação).

A proposta inicial deste trabalho foi utilizar o banco de dados do projeto “Análise de custo-utilidade de alternativas para o problema das fraturas de fêmur osteoporóticas no Brasil”, realizado por grupo de pesquisa coordenado pela profa. Dra. Letícia Krauss. Entretanto, considerando os resultados preliminares da pesquisa, optou-se por utilizar dados da literatura internacional, pois os resultados disponíveis até o momento não nos permitem inferir informações suficientes para proceder à análise proposta para esta dissertação, principalmente no que se refere ao percentual de pacientes com seqüela após o tratamento e dados de QALY.

Assim, para estimar a efetividade do tratamento da FFO em pacientes tratados em serviços de alta efetividade, procedeu-se busca na literatura internacional. Em uma primeira etapa foram buscados estudos de síntese e, na ausência destes, estudos prospectivos, randomizados e controlados, em que fossem avaliadas estratégias de tratamento cirúrgico associados à reabilitação, tendo com desfechos mortalidade e

perda funcional associadas ao tratamento, com vistas ao preenchimento da árvore de decisão proposta para o segundo recorte. A taxa de recuperação para atividades de vida diárias (ADL – *Activities of Daily Living*) foi, a princípio, considerada para estabelecer a proporção de pacientes com e sem seqüela.

Estudos observacionais bem desenhados/executados, tanto de efetividade/letalidade hospitalar e resultados funcionais (ensaios de fisioterapia) quanto os referidos em ACEs/ACUs, foram revisados para compor a análise.

b.2. Estimativa de efetividade para serviços de efetividade baixa (tratamento cirúrgico realizado nos serviços do SUS) e muito baixa (tratamento clínico realizado nos serviços do SUS)

Para a estimativa de efetividade do tratamento da FFO em serviços da rede assistencial do SUS, foi utilizado banco de dados do SIH/SUS-DATASUS, tendo como ano base, 2007. Optou-se por trabalhar com dados de 2007, com a finalidade de diminuir viés relacionado ao registro de dados, uma vez que em 2008 ocorreu a implantação da tabela unificada do SUS, e como consequência, esse ano foi um ano de ajustes para o banco de dados. Os dados sobre efetividade desse recorte foram extraídos da dissertação de mestrado da colega Maria Dolores Nogueira (Nogueira, 2009), da ANVISA, estudo que foi desenhado em consonância com os objetivos dessa análise de custo-efetividade.

Foram utilizados dados de internação de mulheres com idade igual ou superior a 65 anos. Os procedimentos foram filtrados segundo a Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde – CID 10, considerando apenas os diagnósticos principais de interesse, quais sejam: S720 – Fratura de colo de Fêmur, S721 – Fratura Trocantérica e S722 – Fratura Subtrocantérica. Após o filtro por CID, foram excluídos os procedimentos que não tinham relação com FFO ou procedimentos relativos à complementação ou complicação da primeira internação, tendo a Dra Verônica Hegemayer (INTO) uma participação fundamental neste processo. No quadro 3 são apresentados os procedimentos incluídos na análise de efetividade.

Quadro 3. Procedimentos relacionados à FFO em mulheres com 65 anos ou mais, após filtro por CID (S720, S721 e S722). SIH-SUS/DATASUS, 2007.

Código do procedimento	Tipo de procedimento
39002225	Instalação de tração cutânea
43000002	Diagnóstico e/ou primeiro atendimento em clínica cirúrgica
72500000	Diagnóstico e/ou primeiro atendimento em clínica médica
39003124	Artroplastia parcial do quadril
39012131	Tratamento cirúrgico da fratura do colo do fêmur
39013138	Tratamento cirúrgico da fratura transtrocanteriana
39021130	Redução incruenta da fratura de fêmur
39022137	Epifisiodesse do trocanter maior do fêmur
39027139	Tratamento conservador da fratura da extremidade proximal do fêmur
39029131	Tratamento conservador da avulsão do grande trocanter
39030130	Tratamento conservador da avulsão do grande trocanter e do pequeno trocanter do fêmur
39031136	Tratamento conservador da avulsão do pequeno trocanter do fêmur
39045137	Tratamento cirúrgico da fratura subtrocanteriana
90300173	Acidente por queda

Fonte: SIH-SUS/DATASUS

Os procedimentos foram categorizados como cirúrgico ou não cirúrgico (clínico). Para fins desta análise, foram considerados como procedimentos não cirúrgicos: 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 trocânter e do pequeno trocânter do fêmur, tratamento conservador da avulsão do pequeno trocânter do fêmur.

Os seguintes procedimentos foram excluídos: Cirurgia múltipla (código 31000002); Politraumatizado (código 39000001); Alongamento muscular (código 39007189); Tratamento cirúrgico da fratura subcondileana (da metáfise distal) do fêmur (código 39011135); Tratamento cirúrgico da fratura do acetábulo (código 39017125); Retirada de placa e parafuso (código 39004210); Retirada de prótese de substituição em grandes articulações (código 39007219).

Após a filtragem, os dados foram sistematizados, possibilitando verificar a distribuição de fraturas segundo a idade, a letalidade decorrente de fraturas assistidas pelo SUS, média de tempo de internação, dentre outras associações pertinentes a esse estudo. Foram utilizados os softwares Tabwin para composição do banco de dados e o SPSS 16.0 para análise estatística dos dados.

Dada a limitação de tempo destinado ao presente trabalho, os dados de letalidade de serviços de baixa efetividade utilizados na análise de decisão foram estimados considerando a letalidade dos procedimentos cirúrgicos enquanto a estimativa correspondente a muito baixa efetividade foi efetuada com base nos procedimentos clínicos, tendo como fonte base de dados do SIH/SUS-DATASUS referente ao ano de 2007.

Partindo do desfecho fratura de fêmur, foram estimados os anos de vida salvos por fratura evitada e por tratamento para conjuntos distintos de pacientes do SUS, conforme anteriormente explicitado. Como nos dados de sobrevida disponíveis no sistema de dados não constam informações sobre capacidade funcional dos pacientes antes e depois da fratura de fêmur, que poderiam ser utilizados para estimar/comparar qualidade de vida/utilidade, foram realizadas estimativas do percentual de pacientes que sobreviveram à fratura sem seqüela e com seqüela, com base em dados do estudo de Vidán *et al* (2005).

Vidán *et al* (2005) realizaram estudo prospectivo, controlado e randomizado, avaliando pacientes com 65 anos ou mais submetidos à intervenção geriátrica multidisciplinar *versus* cuidados usuais durante a hospitalização na fase aguda da fratura de fêmur. Foram avaliados como desfechos primários tempo de hospitalização, incidência de morte e complicações médicas maiores e como desfecho secundário retorno à capacidade funcional prévia à fratura (ADL) e habilidade de caminhar (FAC) aos 3, 6 e 12 meses. A média de idade dos pacientes do grupo intervenção foi de 81,1 anos e a média de idade do grupo controle foi de 82,6 anos.

Foi observada uma menor média de tempo de permanência no grupo de intervenção (16 dias versus 18 dias do grupo controle, $P=0,06$) e uma taxa de mortalidade intra-hospitalar de 3,2%, sendo 0,6% para o grupo de intervenção e 5,5% do grupo controle ($P=0,03$). As causas de óbito foram insuficiência cardíaca ($n=2$), insuficiência renal ($n=2$), broncoaspiração ($n=2$), infarto agudo do miocárdio, pneumonia, insuficiência hepática e isquemia mesentérica ($n=1$ cada). Dos 309 pacientes que sobreviveram à hospitalização, 70 (45,2%) do grupo intervenção desenvolveram uma ou mais complicações pós-operatórias maior, comparados com 100 (61,7%) do grupo controle ($p=0,003$). Foram consideradas pelos autores como maior as seguintes complicações: *delirium*, insuficiência cardíaca congestiva, pneumonia, trombose venosa profunda, tromboembolismo pulmonar, úlceras de

decúbito, arritmias ou infarto agudo do miocárdio.

No final do tempo de seguimento (1 ano), foi observada uma taxa de sobrevivência de 81,1% no grupo de intervenção geriátrica e 74,7% no grupo com cuidados usuais ($P=0,18$). A proporção de pacientes que recuperou a capacidade funcional após três meses, considerando escalas de ADL (*Activities of Daily Living*) ou FAC (*Functional Ambulation Classification*), foi significativamente maior no grupo de intervenção (57% *versus* 44% no grupo controle, $P=0,03$). Não foram identificadas diferenças significativas na capacidade funcional na avaliação dos seis e doze meses. Em análise *post hoc*, a intervenção geriátrica se mostrou melhor no subgrupo de pacientes sem demência (65% *versus* 47% do grupo controle, $P=0,006$) e no grupo que caminhava independente antes da fratura (62% *versus* 48%, $P=0,03$). No período de internação hospitalar, foi observada uma frequência média de duração da fisioterapia maior no grupo controle (6,1 dias) que no grupo de intervenção (4,5 dias), entretanto este parâmetro não apareceu associado estatisticamente com ADL ou recuperação de FAC no período de acompanhamento do estudo.

Para o cálculo da efetividade do tratamento da fratura de fêmur osteoporótica, foram considerados dados referentes à letalidade intra-hospitalar e a estimativa da mortalidade nos primeiros 90 dias após a cirurgia e, ainda, a média de sobrevida para mulheres de mesma faixa etária, esta, baseada em dados do IBGE. Os dados de mortalidade nos primeiros 90 dias foram estimados com base na literatura. O percentual de mulheres na faixa etária estudada com acesso ao subsistema de Saúde Suplementar, com base em dados da ANS, foi considerado para fins de corrigir dados referentes à cobertura no SUS de procedimentos associados à fratura de fêmur osteoporótica.

3.2.2 Estimativa de Custo-Efetividade

a) Revisão de estudos de ACE/ACU

Com o objetivo de revisar os principais estudos de Custo-Efetividade e Custo-Utilidade com foco na prevenção secundária à osteoporose ou tratamento da fratura osteoporótica, procedeu-se busca na literatura internacional.

Em um primeiro momento foram revisados estudos de síntese para avaliar quais os principais autores da área e estabelecer Protocolo de revisão. O Protocolo estabelecido está apresentado no Quadro 4, e teve como referencial os estudos de

Urdahl et al (2006), Sculpher (2004), Drummond, Manca e Sculpher (2005) e Drummond et al (2005):

Quadro 4 - Protocolo para Revisão de Avaliações Econômicas com foco em intervenções para a Doença Osteoporose

Protocolo para Revisão de Avaliação Econômica

Objetivo da Revisão:

Avaliar estudos de avaliação econômica completa para o problema osteoporose, com vistas a:

- a) Subsidiar discussão de modelo utilizado em estimativa CE realizada no âmbito deste estudo, tendo como base estudos publicados na literatura internacional com qualidade metodológica;

CrITÉRIOS de Inclusão e Exclusão de estudos

- a) Serão incluídos estudos de Avaliação Econômica Completa que apresentem medidas sumárias de custo-efetividade (por exemplo: Custo-Efetividade), ou seja, que combinem tanto estimativa de custo como efetividade (Drummond et al, 2005), avaliando as intervenções terapêuticas para Osteoporose incluídas no presente estudo.
- b) Serão excluídos estudos que apresentem apenas análise de custo, revisões secundárias de modelo de avaliação econômica e estudos que não apresentem medidas sumárias de custo efetividade. Ou estudos que possuem intervenções terapêuticas para Osteoporose diferentes daquelas incluídas no presente estudo.

Estratégia de Busca

Serão identificados estudos de revisão publicados entre 2000 e 2009, na base de dados MedLine e o catálogo internacional do NHS/CHE information service, Health Technology Assesment (HTA) Database e NHS Economic Evaluation Database (NHS EED).

Exame da qualidade dos estudos

Após a seleção dos estudos, inicialmente leitura de títulos e posteriormente leitura de resumos, será realizada extração dos dados. As informações extraídas dos artigos selecionados para leitura serão sumarizadas em tabela (grade) elaborada especificamente para esta revisão.

A análise da qualidade dos estudos foi realizada com base em parâmetros sugeridos por Drummond et al (2005), quais sejam:

1. *Existe uma pergunta bem definida e expressa de forma adequada?*
2. *Foi realizada descrição detalhada das alternativas que competiam entre si?*
3. *Foram apresentadas evidências de que a efetividade dos programas analisados está bem estabelecida? (na literatura científica?)*
4. *Foram identificados todos os custos e conseqüências relevantes de cada alternativa?*
5. *Foram medidos com exatidão todos os custos e conseqüências em unidades físicas apropriadas?*
6. *Custos e conseqüências foram valorados com credibilidade?*
7. *Custos e conseqüências foram ajustados segundo um diferencial de tempo?*
8. *Foi realizada análise incremental dos custos e conseqüências das alternativas?*

9. *Foi estabelecido um limite para a incerteza estimada de custo e consequência?*
10. *Foram incluídos na apresentação e discussão dos resultados do estudo todos os temas de interesse para os usuários?*

Processo de Revisão

Os aspectos sumarizados na revisão dos estudos serão:

1. *Abrangência do Modelo* – é possível inferir pelo artigo a perspectiva do estudo, quem é o tomador de decisão Quem é a audiência esperada para esta avaliação econômica, ou seja, quem fará uso da análise de decisão?
 2. *Descrição do Problema* – Qual é a questão avaliada? Para qual cenário foi realizado o estudo (prevenção primária, prevenção secundária, intervenções cirúrgicas, etc)? Qual o País ou área territorial abrangida pelo estudo?
 3. Apresentação e justificativa detalhada das alternativas estudadas, bem como horizonte temporal utilizado na análise;
 4. *Dados clínicos incluídos no estudo* – A origem dos dados de eficácia/efetividade incluídos no estudo e validade dos dados estão reportados (busca realizada e descrição da qualidade dos estudos, nível de evidência, caracterização da população alvo do estudo)? Quais as medidas sumárias de efetividade utilizadas? Os desfechos estudados são relevantes para fins da avaliação econômica desenvolvida?
 5. Descrição das unidades de custo incluídas e sua valoração;
 6. *Análise de Sensibilidade apresentada para os modelos* – os supostos utilizados no estudo foram claramente explicitados? Foi realizada análise de sensibilidade para diferentes cenários, considerando tanto as estimativas de uso de recursos e sua valoração como a estimativa dos estados de saúde e sua avaliação, neste último caso considerando dados de adesão e aderência para avaliar diferenças entre eficácia e efetividade?
 7. Apresentação de medida sumária de Custo-Efetividade/Custo-Utilidade utilizada; Análise de custo-efetividade/custo-utilidade incremental; Aplicação de descontos (qual o percentual utilizado);
- b) Estimativas de custo-efetividade das alternativas de prevenção secundária de fraturas de fêmur osteoporóticas e atenção para fratura de fêmur osteoporótica realizada na rede assistencial do SUS e em serviço de alta efetividade*

Conforme anteriormente descrito, procedeu-se a atualização das medidas de efetividade (fraturas evitadas) utilizadas na análise de decisão para a prevenção secundária da FFO, bem como o somatório dos custos associados a cada alternativa para uma coorte hipotética de 1000 mulheres. Após a síntese destes dados, foram calculadas as razões de custo-efetividade para cada alternativa anti-osteoporótica comparada à expectante (não realização de estratégia de prevenção), ou seja, foram calculados os custos incrementais por fratura evitada, possibilitando assim a identificação da alternativa dominante para a primeira árvore de decisão.

De forma semelhante, procedeu-se para a segunda árvore de decisão, sendo

utilizadas as probabilidades estimadas de óbito e de perda de função (seqüela) correspondentes a cada nível de efetividade analisado, as quais foram transformadas em QALYs, utilizados no cálculo dos custos incrementais. As razões de custo-efetividade e custo-utilidade do tratamento de FFO foram calculadas tomando por base serviços de baixa e muito baixa efetividade.

c) Análise comparativa entre as duas árvores de decisão e cálculo da razão custo-efetividade incremental entre alternativa de prevenção secundária e tratamento em serviço de alta efetividade

Com base nas estimativas anteriores, procedeu-se análise comparativa entre: a alternativa de prevenção secundária da fratura de fêmur mais custo-efetiva (comparada à alternativa expectante) associada ao tratamento de fraturas corrente no SUS *versus* o tratamento à fratura de fêmur mais efetivo sem a condução de medida de prevenção secundária. Na comparação foram utilizados os desfechos morte e incapacidade.

Para possibilitar essa comparação, o desfecho fratura evitada obtido no recorte 1 foi transformada em anos de vida ganhos e em QALYs, considerando as três alternativas de efetividade e então a oportunidade (razão custo-utilidade) da prevenção secundária foi comparada às das alternativas de aumentar a efetividade. Assim, foram calculadas as razões de custo-efetividade incrementais, com vistas a estimar qual estratégia traria melhores resultados em termos de custo-efetividade para o SUS, do ponto de vista da análise econômica.

d) Análise de sensibilidade

A distribuição temporal dos custos e benefícios foi considerada neste trabalho. Gold et al (1996), em painel de especialistas sobre custo-efetividade em saúde, argumentaram que para avaliar investimentos públicos, deve-se descontar os custos e as conseqüências a uma taxa consistente com o enfoque “sombra” do capital. Consideraram que para aquela realidade, a taxa de desconto real mais adequado para custos e benefícios em saúde seria de 3%, entretanto, os autores reconheceram que muitos autores utilizavam a taxa de 5%, assim, deveriam ser usadas as duas taxas por alguns anos.

Assim, com base na argumentação de Gold et al (1996), e documento do Ministério da Saúde publicado em 2008 (Brasil, 2008), foi aplicada a taxa de

desconto de 5% nos benefícios e nos custos futuros. Considerando que este não é um ponto bem definido na literatura, conforme discutido por Drummond et al (2005), os resultados foram apresentados com e sem descontos, possibilitando ao leitor avaliar o impacto dos descontos em cada alternativa e nos resultados finais da análise.

3.2.3 Estimativa de Custos

Luce et al (1996) apontam como objetivo primário de uma ACE incorporar a consideração sobre recursos em decisões sobre os cuidados de saúde. Para tanto é necessário identificar, mensurar e valorar os recursos associados à intervenção. Entretanto, anterior a estas etapas, é primordial que se defina claramente a perspectiva da análise de custo, pois, conforme comenta Drummond et al (2005), diferentes respostas podem ser obtidas a depender do ponto de vista adotado para a análise.

A perspectiva adotada neste estudo foi a do Sistema Único de Saúde, como pagador. O destaque quanto à perspectiva do desembolso pelo Ministério da Saúde é necessário, dada a complexidade do SUS, que ora se configura como pagador, ora se configura como prestador de serviços. Assim, no escopo dessa análise, foram estimados somente custos relacionados ao setor Saúde. Custos de outros setores, custos assumidos pelo paciente ou sua família e perdas de produtividade não foram incluídos para fins desta análise.

Primeiro recorte

Em consonância com a árvore de decisão relativa a esse recorte (Fig. 4), foi realizada a estimativa de custos associados com o rastreamento da osteoporose, custos do tratamento com drogas e custos do tratamento da fratura de fêmur osteoporótica. Não foram incluídos os custos da atenção ambulatorial (associados ao pedido de exame e ao tratamento) nem os custos do tratamento para reações adversas advindas de drogas utilizadas no tratamento.

A primeira etapa da estimativa de custos centrou-se na especificação de custos unitários das intervenções estudadas. Em um segundo momento, estes valores foram aplicados a uma coorte hipotética de 1000 mulheres para a estimativa de custo-efetividade.

Valoração de recursos associados com medidas de prevenção secundária

Os custos para o SUS dos exames de Densitometria Óssea (no caso específico deste estudo, a DXA) foram valorados com base na tabela de procedimentos do SUS, para este caso, foi considerado o valor de um exame para cada mulher incluída na coorte, etapa de screening e mais dois exames para as mulheres diagnosticadas como osteoporótica após o início da administração do anti-osteoporótico, etapa de monitoramento. Considerando que o protocolo de utilização da DXA associado à antiosteoporótico preconizado pelo Ministério de Saúde recomenda a utilização de exames complementares para acompanhamento dos pacientes em tratamento, foram também valorados, com base na tabela de procedimentos do SUS, os seguintes exames: creatinina, calcemia e calciúria de 24 horas. Foi considerado o custo do monitoramento em 5 anos de tratamento para as mulheres com diagnóstico de osteoporótica na etapa de *screening*.

Para os custos de tratamento com diferentes anti-osteoporóticos, foram utilizadas as indicações de bula na estimativa de doses necessárias para o tratamento anual; observou-se que, em geral, as posologias informadas nas bulas não diferem da posologia utilizada nos ensaios clínicos utilizados na estimativa de efetividade. O tempo de seguimento da análise de custos para as tecnologias de prevenção secundária foi de cinco anos, assumindo, como o fez Krauss (2003), que o benefício adquirido neste período acompanhará a paciente mesmo após a suspensão do medicamento.

O custo total da intervenção da Prevenção Secundária foi estimado considerando um exame inicial de rastreamento (DXA) para cada mulher da coorte hipotética de 1.000 (mil), somado ao custo do tratamento de cinco anos com terapia medicamentosa (aqui incluídos custos com medicamentos e exames de monitoramento no período), multiplicado pelo número de mulheres desta coorte com indicação para terapia com antiosteoporótico.

O custo total da intervenção de prevenção sem rastreamento foi estimado com base no custo de cinco anos da terapia com Cálcio associado à Vitamina D. O custo da alternativa expectante (1º recorte, até o evento FFO) foi considerado zero.

Os custos dos medicamentos já incorporados pelo Sistema Único de Saúde foram estimados utilizando dados de licitações obtidos em site oficial do Governo Federal (COMPRASNET, 2009).

Os valores apurados para os medicamentos foram comparados com preços do mercado privado, tendo como base os preços fabricantes¹, alíquota de ICMS 18%, aprovados para comercialização Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED). No caso do Ranelato de Estrôncio, que não foi incorporado pelo SUS e dispõe de apenas uma marca comercial no mercado brasileiro, o cálculo do custo de tratamento teve como referência o preço da referida marca comercial.

Segundo recorte

Valoração de recursos associados ao tratamento da FFO no SUS

Para estimar os custos do tratamento cirúrgico da fratura de fêmur osteoporótica no SUS, foi utilizada a média dos valores dos procedimentos elencados para análise de efetividade como procedimentos cirúrgicos, disponíveis na base de dados do SIH-SUS. Conforme anteriormente apresentado, procedeu-se filtro no banco de dados e apenas foram incluídos procedimentos realizados em mulheres com 65 ou mais e com CID relacionados à FFO (CID 720, 721, 722). Com o objetivo de facilitar a comparação dos resultados com outros estudos, foram considerados na análise de custo, de forma separada, os subgrupos de fraturas de colo e transtrocantéricas.

Os custos do tratamento não cirúrgico foram estimados partindo do valor médio dos procedimentos elencados na análise de efetividade como procedimentos clínicos.

Os custos com procedimentos de reabilitação fisioterápica, tanto hospitalar como domiciliar, não foram incluídos na análise de custo porque o sistema SIH-SUS/DATASUS não especifica quantas das sessões de fisioterapia pós-cirúrgicas registradas/pagas foram associadas a procedimentos relativos a fraturas de fêmur osteoporóticas.

No que se refere ao tempo de seguimento da análise de custos para o tratamento da fratura, foram considerados somente os custos da internação. Na análise assumimos que a proporção de pacientes operadas de FFO e que receberam tratamento fisioterápico pós-cirurgia é irrelevante. Posteriormente foi conduzida

¹ Os custos foram valorados com base nos Preços Fabricantes dado que a RDC 02/2004 estabelece este como preço máximo a ser praticado para compras públicas e o ICMS 18% foi selecionada porque é a alíquota praticada pela maioria dos Estados brasileiros.

análise de sensibilidade, considerando que um percentual hipotético de 20% das pacientes atendidas cirurgicamente realizou em média 10 sessões de fisioterapia (hospitalar e domiciliar), com os custos valorados segundo a tabela de procedimentos do SUS.

Custos serviços de excelência

Para serviços de alta efetividade, a valoração dos custos foi baseada em estudos de ACE selecionados, conforme referido anteriormente, considerando a metodologia reportada, nesses estudos, para a valoração dos custos (procedimentos realizados, elementos de custos considerados, incluindo reabilitação, e valores pagos para os diferentes recursos materiais e humanos). A partir do quantitativo relativo aos diferentes elementos de custos incluídos, foram então estimados os valores monetários para serviços de excelência com base na tabela de procedimentos do SUS.

No que se refere ao tempo de seguimento da análise de custos para o tratamento da fratura, foram considerados somente os custos da internação e de reabilitação.

3.3 Considerações Éticas do projeto

O projeto deste estudo foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa da Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca da Fundação Oswaldo Cruz do Rio de Janeiro.

Esta pesquisa foi realizada com dados secundários, coletados e utilizados somente para o que se referem aos objetivos da mesma. No decorrer da pesquisa não foi realizada coleta ou manipulação de material biológico e não houve avaliação clínica ou procedimento diagnóstico e/ou terapêutico em pacientes. Desta forma, a realização deste estudo não implicou em risco à saúde de pacientes ou profissionais de saúde. As informações analisadas não trarão qualquer prejuízo para as pessoas envolvidas, pois não fazem menção a nomes de usuários SUS, profissionais de saúde ou gestores da saúde.

Os custos decorrentes da pesquisa foram assumidos com recursos próprios da pesquisadora. Não existe conflito de interesse na realização deste estudo.

4. RESULTADOS

4.1 Revisão de estudos de ACE/ACU

Krauss (2004) aponta como dificuldade relevante, no que se refere às metodologias de avaliações econômicas, a limitada comparabilidade entre diferentes estudos, dada a insuficiente padronização metodológica sobre as preferências por estados de saúde e quanto à delimitação de elementos de custos relativos a um mesmo programa ou tecnologia.

Drummond, Manca e Sculpher (2005) publicaram artigo discutindo como aumentar o grau de generalização das avaliações econômicas, evitando duplicidade de esforços das agências internacionais de avaliação de tecnologias em saúde. Os autores apresentaram recomendações para o desenho, análise e apresentação da avaliação econômica; entretanto, esclareceram que a grande contribuição do aumento no grau de generalização destas avaliações diz respeito aos componentes avaliados tanto da efetividade quanto da valoração dos custos, pois, segundo os autores, existem várias razões pelas quais os dados econômicos não podem ser transferidos de uma localidade para outra.

Barbieri *et al* (2005), estudando a variabilidade de estimativas de custo-efetividade de medicamentos no Oeste Europeu, observaram variações não sistemáticas nos estudos desenvolvidos em diferentes países e que restrições impostas aos analistas pareciam reduzir, aparentemente, a variabilidade destas estimativas.

Urdahl *et al* (2006), em estudo avaliando o grau de generalização de estudos de avaliação econômica voltados para a osteoporose, concluíram que a variabilidade na modelagem dos estudos no campo da osteoporose limita o uso de seus resultados em diferentes localizações/jurisdições. Referiram ainda que a transparência na apresentação dos resultados seja fundamental para aumentar o desenvolvimento de metodologias neste campo e sugerem um esforço conjunto para a publicação de *reference case* para auxiliar os tomadores de decisão.

No intuito de subsidiar a análise do modelo utilizado e das incertezas observadas na estimativa de custo-efetividade ora realizada, foram revisados estudos sobre as ACEs publicadas na literatura, estudando as mesmas intervenções e conduzidos em diferentes jurisdições.

Atendendo a protocolo previamente estabelecido, procedeu-se busca na literatura com a finalidade de rever os principais estudos de avaliação econômica completa, publicados entre 2000 e 2009, avaliando alternativas para o problema Osteoporose, considerando intervenções terapêuticas incluídas na análise de decisão apresentado no presente trabalho.

Foi elaborada estratégia de busca para a base de dados MedLine (PubMed), cuja síntese dos resultados pode ser observada na figura 7. Os limites utilizados na pesquisa foram: estudos publicados entre 2000 e 2009, nos idiomas inglês, português e espanhol, realizados com população humana, maiores de 45 anos. O detalhamento da busca realizada está apresentado no anexo V.

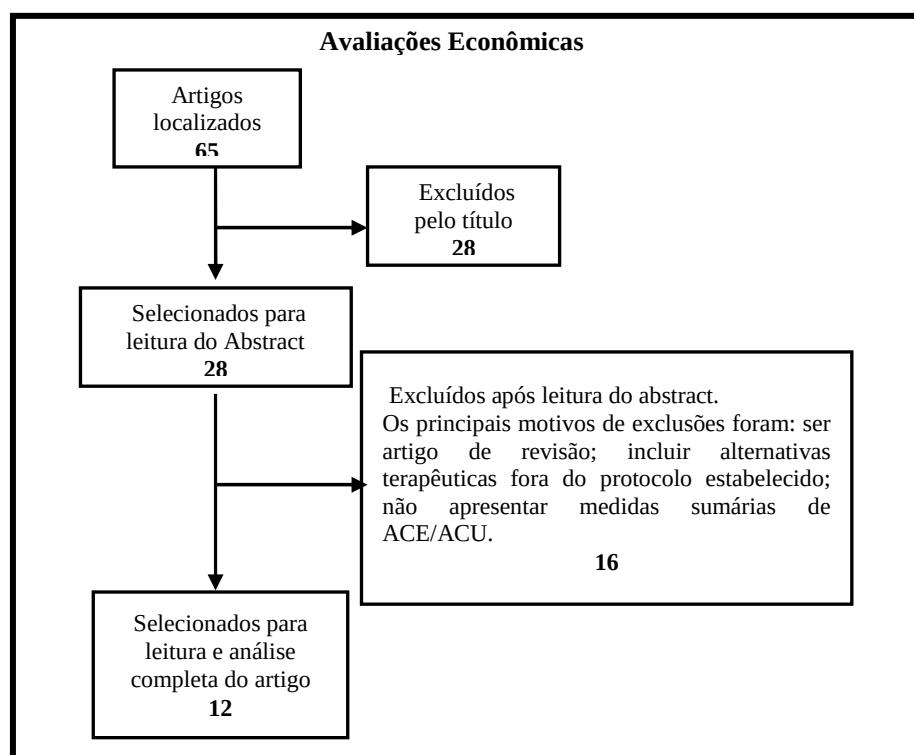


Figura 7: Síntese de busca realizada no MedLine/PubMed para avaliações econômicas

Também foi realizada busca na base de dados do Centre for Reviews & Dissemination, da Universidade de York /Reino Unido, que inclui as seguintes bases: Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE); NHS Economic Evaluation Database (NHS EED); Health Technology Assessment (HTA) Database. A síntese da busca está apresentada na Figura 8 e no anexo VI a busca foi descrita de

forma detalhada, inclusive com os artigos excluídos e razões das exclusões.

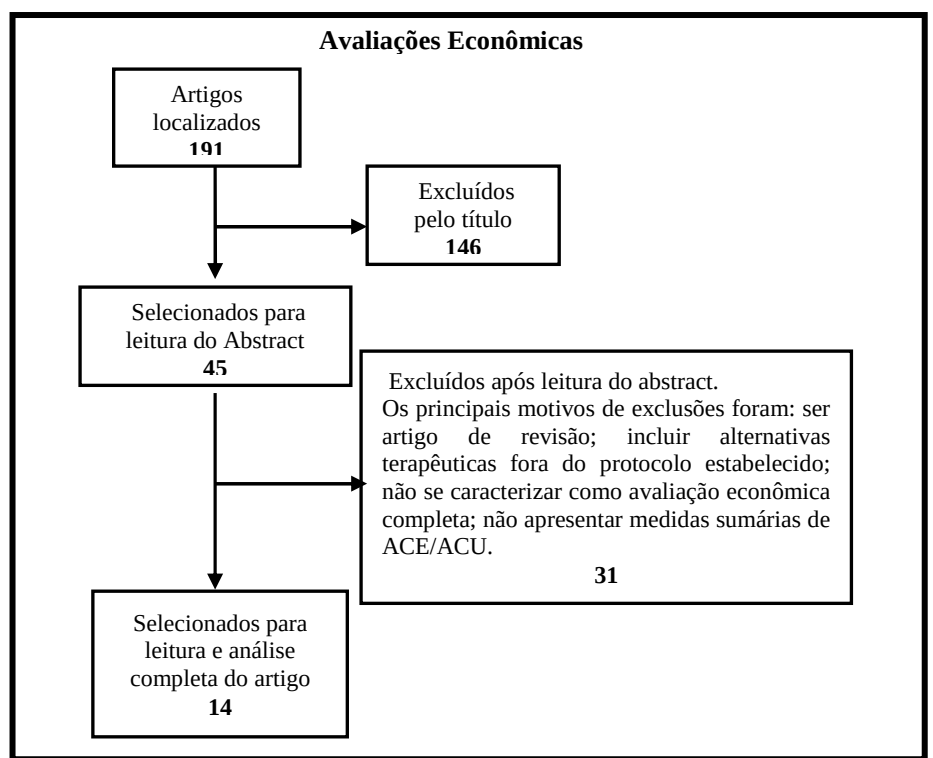


Figura 8: Síntese da busca realizada na base de dados NHS EED/CRD para avaliações econômicas

Foi realizada análise comparativa dos estudos selecionados após a leitura dos abstracts, e observou-se que nove dos artigos constavam nas duas bases de dados, totalizando 17 artigos para leitura da metodologia e análise da qualidade.

Foram selecionados para análise os estudos de Grima *et al* (2008), Tosteson *et al* (2008), Schott *et al* (2007) e Christensen *et al* (2005).

Grima *et al* (2008) conduziram estudo com o objetivo de desenvolver análise de custo-efetividade do uso do risedronato comparado com alendronato, no tratamento de pacientes canadenses com osteoporose pós-menopausal (DMO < -2.5 *t* score) com idade igual ou superior a 65 anos. Os dados de efetividade derivaram de estudo *head-to-head* comparando risedronato e alendronato em serviços de saúde do Canadá. A população incluída na ACE foi de mulheres com osteoporose pós-menopausal com 65 anos ou mais, DMO menor que -2,5 *T-score*, com ou sem fratura vertebral prévia. Os desfechos de efetividade considerados foram: fratura de fêmur e anos de vida ganhos ajustados pela qualidade (QALY) para cada tipo de intervenção.

Para a apuração de custos, foram considerados os valores da apresentação genérica do princípio ativo alendronato, e, na ausência de genérico, no caso do risedronato, foi considerado o valor do medicamento de marca.

A alternativa que apresentou melhor relação custo-efetividade e custo-utilidade foi a intervenção com o alendronato, embora na análise de sensibilidade o risedronato tenha se mostrado mais custo-efetivo com a variação do tempo de tratamento, dentre outros parâmetros. Embora se trate de estudo bem desenhado, dois pontos críticos podem ser apontados nesta ACE: 1) a efetividade atribuída ao alendronato foi muito inferior à atribuída ao risedronato, e 2) foi considerado apenas um ano de tratamento com bisfosfonatos, o que favoreceu a intervenção com maior custo.

Tosteson *et al* (2008) conduziram avaliação econômica completa com o objetivo de identificar o nível de risco absoluto de fratura que torna uma intervenção de prevenção secundária à osteoporose (tratamento com bifosfonato) custo-efetivo, considerando estimativas de incidência de fratura, morbidade e mortalidade associada à fratura, além de valores de custos relativos aos Estados Unidos. A audiência a que se destina a avaliação não foi claramente explicitada no artigo, tampouco a perspectiva do estudo. Os autores declararam não existir conflito de interesses na realização do estudo.

Os autores utilizaram modelo de transição de estados de Markov, executado no software TreeAge, considerando incidência de fratura e mortalidade distintas para coortes individuais divididas por sexo, raça/etnia e idade, em estratos de cinco anos, de 50 a 100 anos. Na modelagem foram incluídos dados de incidência de fratura de fêmur, de punho, vertebral clínica e outras fraturas. A transição entre estados de saúde foi programada para ocorrer anualmente. A unidade de utilidade empregada no modelo foi anos de vida ajustados pela qualidade (QALY), e os custos foram valorados considerando a alternativa de não intervenção e de tratamento para osteoporose por cinco anos.

Como referência para eficácia do tratamento, foi utilizada meta-análise conduzida por Cranney *et al* (2002) para o Alendronato de Sódio. O estudo não faz referência à acurácia ou valores preditivos de exames para medição de DMO. Para a modelagem, foi assumida persistência de 100% das participantes ao tratamento com bisfosfonatos por cinco anos. Considerou-se uma redução no risco de fratura de 35% (RR = 0,65). Tosteson *et al* (2008) argumentaram que a taxa de não ‘compliance’ é

inerente a estimativa de eficácia realizada no ensaio clínico, e que esta já estaria refletida na medida de eficácia. Os autores assumiram que 100% de persistência no período de 5 anos refletem uma estimativa otimista para uma avaliação econômica do tratamento da osteoporose.

Na mensuração de valores *Qol* (*Health state*), foi utilizado *EuroQol* EQ-5D. Para atribuir valores de qualidade de vida antes da fratura, foi utilizado como referência o estudo desenvolvido por Hanmer et al (2006), que analisou uma população não institucionalizada nos Estados Unidos. Assim, para mulheres, foram utilizados os seguintes valores: 0,837 (50-59 anos); 0,811 (60-69 anos); 0,771 (70-79 anos); 0,724 (80 anos ou mais).

Para avaliar a perda de qualidade de vida decorrente de cada tipo de fratura incluída no estudo, os autores utilizaram valores de “*disutility*”, limitada ao horizonte temporal de 5 anos. O valor de decréscimo inicial para fratura de fêmur no primeiro ano foi de 0,208 e a partir do segundo ano foi de 0,187, não tendo sido claramente explicitado de qual estudo estes dados foram extraídos. Segundo os autores, os valores são consistentes com os usados em análises econômicas realizadas na Suécia e no Reino Unido; entretanto, apontam que alguns estudos desenvolvidos na Europa aplicam “*disutility*” por período superior a 5 anos. Na análise de sensibilidade, os autores testaram o efeito por 10 anos e a piora (ou *disutility*) neste período.

Na valoração dos custos com a fratura foi utilizado estudo de custos diretos atribuíveis à fratura osteoporótica, conduzido por Gabriel et al (2002), que avaliou gastos incrementais de pacientes fraturados versus grupo controle nos anos seguintes à fratura *versus* o ano anterior à fratura, chegando a um valor de \$29.449,00 no primeiro ano e de \$7.156 nos anos subsequentes. No estudo, não estão explicitados de forma detalhada os elementos de custos valorados, entretanto, os autores referem ter incluído informações tanto de custos durante a internação quanto antes e depois da internação, considerando exames diagnósticos realizados em ambiente ambulatorial, entradas em emergência ou “*nursing home*”, bem como exames diagnósticos anotados em prontuários de pacientes hospitalizados e procedimentos cirúrgicos.

Para a intervenção de tratamento contra osteoporose, foram computados custos com medicamento (\$300-\$900 por ano), custos com visita anual ao médico por cinco anos (\$49 por ano) e medida de DMO (\$82), cujo sítio não foi explicitado, no segundo ano após o início do tratamento.

Os autores aplicaram um desconto de 3% tanto nos custos como nos benefícios em saúde, e apresentaram como medida sumária de efetividade a razão de custo-efetividade incremental (ICER), os autores não apresentaram os dados sem desconto. Na determinação do limite de risco relativo para o qual a alternativa poderia ser considerada custo-efetiva, foi adotado um valor limite de \$ 50.000,00 por QALY ganho, ou seja, existe uma disposição para pagar de até \$ 50.000,00 por QALY ganho. Segundo os autores, estudos desenvolvidos nos Estados Unidos utilizam como limite os valores de \$50.000,00 a \$75.000,00; assim, este parâmetro foi tratado com análise de sensibilidade.

Como resultado, os autores apontam que o tratamento para a Osteoporose pode ser considerado custo-efetivo para uma probabilidade de fratura de fêmur de 3% no horizonte temporal de 10 anos. Este resultado apenas tem validade para a população norte-americana, pois a modelagem foi realizada com esta abrangência territorial específica e para um limite de “disposição a pagar” por QALY ganho que, segundo os autores, se refere à realidade econômica daquele país específico.

Algumas lacunas podem ser observadas no modelo, como a explicitação da perspectiva adotada na análise e da audiência. A estrutura do modelo foi apresentada; entretanto, a origem e qualidade dos dados utilizados como probabilidades na transição de estados de saúde não foram apresentadas de maneira suficientemente transparente.

Schott *et al* (2007) desenvolveram estudo de custo-efetividade, cujo desfecho em saúde era o número de anos sem fraturas ganhos ao fim de 10 anos, comparando as seguintes alternativas: 1. Realizar screening em todas as mulheres com idade entre 70 e 80 anos; 2. Realizar screening em mulheres com idade entre 70 e 80 anos e pelo menos um fator de risco para fratura osteoporótica; 3. Não realizar screening. O screening compreendia exame com DXA (não foi explicitado no estudo os sítios avaliados, tampouco a versão do software utilizado) no grupo populacional em estudo, seguido de tratamento com anti-osteoporótico da classe terapêutica bisfosfonatos (risedronato ou alendronato) para mulheres que apresentassem uma DMO igual ou abaixo de 2,5 T-scores. Os fatores de risco considerados foram história de fratura depois dos 50 anos, menopausa antes dos 40 anos, IMC abaixo de 19 kg/m² e uso de corticóide por mais de três meses. Foram incluídas mulheres com 70 anos sem história de fratura de fêmur e acompanhadas por 10 anos. Os autores utilizaram modelo de transição de estados de saúde de Markov, modelando em ciclos

de 1 ano, considerando os seguintes estados de saúde: boa saúde, fratura de fêmur, dependência (passar a residir em instituição para cuidado de idosos) e morte. O estudo foi desenvolvido na perspectiva do sistema de saúde francês.

Os resultados da análise de custo-efetividade incremental mostraram que, para a população estudada, a estratégia mais vantajosa foi a de realizar *screening* em todas as mulheres. Observou-se um custo incremental de 4.235 euros por ano sem fratura de fêmur para a alternativa de realizar *screening* em todas as mulheres e um custo incremental de 8.290 euros por ano sem fratura de fêmur para alternativa de realizar *screening* apenas para mulheres de alto risco. Schott *et al* (2007) esclareceram na discussão algumas das incertezas envolvidas no estudo, que precisam ser ponderadas no momento da tomada de decisão, quais sejam: não está bem estabelecido quantas vezes o DXA deve ser realizado e até que idade deve ser realizado; qual a real efetividade dos tratamentos avaliados em ensaios clínicos e qual a taxa de participação o novo programa teria, considerando tanto adesão como aderência, na estimativa desenvolvida pelos autores admitiu-se 100% de adesão/aderência. Por fim, os autores recomendam que os efeitos do *screening* e do tratamento sejam validados ao longo do tempo.

Christensen *et al* (2005) conduziram estudo de custo-efetividade utilizando como cenário a prevenção secundária à osteoporose em mulheres na pós-menopausa, com idade superior a 71 anos residente na Dinamarca. A audiência esperada para a análise não foi claramente explicitada no artigo. A perspectiva utilizada, segundo os autores, é a do setor de serviços de saúde. Como desfechos para efetividade/utilidade, foram considerados QALY ganhos, anos de vida salvos e fraturas evitadas. Os autores declararam não ter conflito de interesse, sendo o estudo financiado com fundos da *University of Southern Denmark*.

Os autores utilizaram modelo de transição de estados de saúde de Markov, com nove estados de saúde, considerando fraturas de vértebra, de quadril e de punho, além de considerar gradação de seqüela: leve, moderada e severa. Foi considerada uma coorte hipotética de 10.000 mulheres acompanhadas dos 50 até os 100 anos ou até a morte, cuja transição de ciclos ocorria a cada 1 ano.

Segundo os autores, todos os dados incluídos da literatura foram identificados por meio de busca sistemática na base de dados MedLine, no período de 1980 a dezembro de 2002. Os dados de mortalidade associados a sexo e idade utilizados foram dados estatísticos públicos da Dinamarca. Foram utilizados dados de

mortalidade após o primeiro ano de fratura de fêmur de estudo com dados dinamarqueses publicado em 1992, que observou uma variação na mortalidade de 10-30%, tendo como variável dependente a idade. Com base em estudos realizados nos países escandinavos, os autores assumiram que 30% dos pacientes apresentariam seqüelas leves durante o primeiro ano após a fratura de fêmur, 60% seqüelas moderadas e 10% seqüelas graves. Com base em opinião de especialistas, todos os pacientes com seqüelas leves, após o primeiro ciclo voltavam à condição de saudável, 50% dos pacientes com seqüelas moderadas voltavam para o estado saudável após o primeiro ciclo e todos os pacientes com seqüelas graves permaneciam nesse estado.

Para valorar a qualidade de vida, considerando os diferentes estados de saúde incluídos no modelo, inicialmente foram identificados estudos para estabelecer valores de qualidade de vida da população em geral, ou seja, medida antes da fratura. Para esta medida inicial foram utilizados dados da Dinamarca. Posteriormente, da medida anterior à fratura foi descontado um valor referente à diminuição da qualidade de vida correspondente à fratura do fêmur e potencial prejuízo decorrente de seqüela permanente. O valor referente à diminuição da qualidade de vida em decorrência da fratura foi chamado pelos autores de ‘fator de redução’.

Com base em dados de revisão sistemática conduzida por Brazier *et al* (2002), o fator de redução utilizado foi de 0,797 para o primeiro ano pós-fratura de fêmur. Nos anos posteriores, assumiram que, para fratura de fêmur, o fator deveria representar a metade do impacto do primeiro ano, pois a maior queda de qualidade de vida ocorreria nesse período; assim, os autores utilizaram os fatores de redução 0,9 para seqüela moderada e 0,85 para seqüela grave nos anos posteriores.

O efeito da intervenção medicamentosa para a osteoporose (alendronato 10 mg por dia) foi baseado no estudo FIT (Black *et al* 1996), estudo anteriormente citado no capítulo da metodologia. Os autores assumiram que a intervenção seria focada em mulheres com 71 anos, com risco para fratura (com medida de DMO equivalente a T-score -2,9 – DMO Fêmur). Foi considerado que a intervenção teria 100% de adesão e aderência, percentual muito otimista, tendo em vista que nem em ensaios clínicos controlados é possível obter este grau de adesão e aderência, e uma redução do risco de fratura da ordem de 50% até um ano após a descontinuação do uso. Os autores assumiram que apenas 14% das mortes ocorridas após fratura de fêmur eram causadas pela fratura ou apressadas pela mesma e, conseqüentemente, prevenidas

pela intervenção; entretanto, não explicitaram o período considerado.

Considerando a apuração dos custos associados às alternativas estudadas, a maior parte das estimativas foi baseada em tarifas e dados de utilização de serviços de saúde da Dinamarca. Foram incluídos custos médicos, de *home help* e *nursing home*; os custos indiretos foram excluídos da análise. Para estimar custos associados à fratura foi utilizado estudo de Zetharaeus & Gerdtham (1998).

Para a alternativa preventiva, foi valorado o custo anual com o medicamento Alendronato 10 mg (preço de lista governo da Dinamarca, disponível em www.dkma.dk/medicinpriser). Os autores assumiram que cada mulher faria três consultas médicas no primeiro ano de uso do medicamento e três testes bioquímicos. Nos anos seguintes foi considerado uma consulta e um teste bioquímico por ano. A mensuração de DMO seria realizada a cada 2 anos. Os custos e os efeitos do Cálcio associado à vitamina D foram excluídos do estudo por estarem presentes nos dois grupos analisados.

Para valorar o custo da fratura de fêmur no primeiro ano da fratura, os autores utilizaram dados de um estudo realizado na Suécia. Como não foram localizados estudos analisando custos dos anos posteriores à fratura de fêmur, os autores valoraram este custo com base na opinião de especialistas. Para todos os pacientes com seqüelas graves após fratura de fêmur severa foram assumidos custos de internação em “*nursing home*”.

Os autores relataram que foi conduzida análise de sensibilidade (*one-way*) para todos os parâmetros relevantes do modelo, considerando limites mínimos e máximos aceitáveis, com base na revisão da literatura; entretanto, os parâmetros sujeitos à análise de sensibilidade não foram claramente explicitados na metodologia. Tanto custo como benefícios foram descontados em 5% por ano.

Como resultado principal, foi referido que três anos de tratamento com alendronato em 10.000 mulheres de 71 anos comparado com não tratamento, representaram 92 anos de vida ganhos e 280 QALY. Quando aplicado desconto de 5%, a efetividade passou a 73 anos de vida ganhos e 219 anos de vida ajustados pela qualidade. A estimativa de custo por QALY ganho foi de DKK 125.000,00 e o custo por ano de vida salvo foi de DKK 374.000,00, descontados 5% tanto nos custos como nos benefícios em saúde (1US\$=6,7DKK). Segundo os autores, um custo menor que \$ 30.000 (aproximadamente DKK 230.000) por QALY ganho seria um limite razoável para a Dinamarca, tendo como base estudo desenvolvido por Kanis e

Jonsson (2002).

Na análise de sensibilidade, o custo por QALY subiria de DKK 374.199,00 para 555.242,00, caso a população estivesse com 65 anos; a intervenção estudada seria a estratégia dominante (*cost-saving*) caso fosse considerado um tempo de tratamento de 5 anos ou caso o efeito do alendronato persistisse por mais três anos após descontinuação do uso.

Estes resultados têm aplicação restrita à população estudada, considerando tanto perfil epidemiológico como econômico do País estudado, em outras palavras, têm limitada validade externa. Vale destacar que no estudo de Christensen *et al* (2005), os autores referem que a população da Dinamarca apresenta um risco de fratura osteoporótica maior do que em outras regiões do mundo.

4.2 Estimativa de Custo-Efetividade – Primeiro Recorte

4.2.1 Síntese da estimativa de efetividade para alternativas consideradas relevantes de prevenção secundária antiosteoporótica

Partindo de análise prévia das evidências disponíveis sobre efeitos – eficácia e segurança – de tecnologias de prevenção secundária à osteoporose que tem como foco a avaliação/aumento da densidade mineral óssea, quais sejam, *screening* para detecção de osteoporose em mulheres na pós-menopausa, utilizado exame para medir densidade mineral óssea (DXA), associado à terapia medicamentosa com antiosteoporóticos, foi possível estimar a efetividade destes conjuntos tecnológicos para o preenchimento de árvore de decisão apresentada para o primeiro recorte estudado.

Conforme explicitado no capítulo da metodologia, neste recorte foram consideradas as seguintes alternativas de intervenção: 1. Tecnologia de rastreamento de DMO seguida de administração de antiosteoporótico; 2. Suplementação de cálcio e vitamina D sem rastreamento; 3. Tratamento expectante/tradicional.

a) Medidas de efetividade de medicamentos consideradas no preenchimento da árvore de decisão

No quadro 5, abaixo, elaborado por Nogueira (2009), foram sintetizados os estudos avaliados pela autora na atualização das evidências e que foram anteriormente sumarizados no capítulo de metodologia.

Quadro 5. Sumário dos estudos incluídos na análise da evidência de antiosteoporóticos incluídos na análise de decisão

Medicamento	Autor/ano/ Tipo de estudo	População	Tempo de seguimento (TS)	Eficácia na prevenção de fratura de fêmur	Aderência
Alendronato	Papapoulos, et al – 2005 Metanálise	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 variou 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 de 55% (RR 0,45,95% CI 0,28–0,71, P=0,0008).	Não citado
	Black et al – 2006 ECR*	Foram incluídas 1.099 mulheres com idade média 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.	Total de 10 anos de seguimento, considerando que as pacientes incluídas participaram de outro ECR (FIT), do qual este é uma extensão (FLEX), e foram seguidas por 5 anos em cada estudo	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). A incidência de fratura foi similar entre os estudos FIT e FLEX.	Não citado
Ácido Zoledrônico	Black et al - 2007 ECR*	7.765 mulheres na pós-menopausa com idade entre 65 e 89 anos, com DMO $\leq -2,5$ DP medida no colo femoral, tendo ou não evidência de fratura vertebral, ou com um T-score $\leq -1,5$ DP ou menos, com evidência radiológica de pelo menos duas fraturas vertebrais leves ou uma 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)	6.260 pacientes (81%) receberam as três doses propostas no estudo, podendo este percentual ser considerado como taxa de aderência.
Risedronato	McClung et al - 2001 ECR*	- Mulheres com idade de 70 a 79 anos com osteoporose, medida por DMO no colo do fêmur com T-score - 4 DP ou um T-score menor que - 3 DP, acrescido de ao menos, um fator de risco para fratura do fêmur; - Mulheres com 80 anos ou mais, com ao menos 1 fator de risco para fratura de fêmur ou baixa DMO (T-score menor que - 4 DP ou menor que -3 mais comprimento do eixo do fêmur de 11,1 cm ou maior).	Tempo de seguimento de 4,5 anos. Tempo de acompanhamento proposto no protocolo de 3 anos	Eficácia na prevenção de fratura de fêmur de 30% (RR 0,7 IC 0,6,-0,9; P 0,02), considerando os dois grupos. No grupo com idade entre 70 -79 anos a eficácia na prevenção de fratura de fêmur foi de 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 IC 0,3–1,2; 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 Revisão Sistemática	A soma da população dos 3 estudos de FFO foi 11.786. Não foram explicitadas as características da população. Os estudos selecionados para a metanálise tinham como população mulheres na pós menopausa com T-score ≤ -2 ou restringia a mulheres com ao menos uma fratura vertebral compressiva.	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). O estudo com maior peso foi o de McClung et al (2001)	Não houve diferença estatística entre os grupos tratados com risedronato e placebo quanto à descontinuação do tratamento em decorrência de eventos adversos (RR 0,96, IC 0,88 – 1,05) ou abandono global (RR 0,96, IC 0,91 – 1,00).

Ranelato de estrôncio	Reginster et al – 2005 Reginster et al – 2008 ECR*	Foram incluídas 5.091 mulheres na pós-menopausa, com DMO do colo femoral de 0,600 g/cm ² ou menos, T-score inferior a - 2,5 DP; idade acima de 74 anos, apresentando ou não fratura prévia, ou idade entre 70 e 74 anos e um fator de risco adicional para fratura. Para análise da eficácia na redução de fratura de fêmur foi selecionado <i>post hoc</i> 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	O primeiro artigo apresentou os resultados de 3 anos de seguimento e o segundo apresentou os resultados de 5 anos.	Análise de 3 anos - redução no risco de fratura de fêmur de 36% (RR 0,64; IC 0,412 - 0,997; P=0,046); Análise de 5 anos - Redução no risco de fratura de fêmur de 43% (RR 0,57; IC 95% 0,33 - 0,97; P=0,036).	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%.
Cálcio e Vitamina D	Jackson et al – 2007 ECR*	Mulheres com idade entre 50 e 79 anos (idade compatível com a pós-menopausa)		Não houve diferença significativa no risco de FFO entre os grupos de tratamento e placebo (RR 0,88; IC 95%, 0,72-1,08).	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.

*Ensaio Clínico Randomizado
Fonte: Nogueira, 2009.

Os parâmetros de efetividade de medicamentos anti-osteoporóticos incluídos na análise de decisão foram sintetizados no quadro 6. Os dados de eficácia foram estabelecidos com base nos estudos sintetizados no quadro anterior, bem como no estudo realizado por Krauss (2003), para os medicamentos que não apresentaram melhores evidências que as já incluídas. As taxas de aderência foram estimadas a partir dos ECR conduzidos para avaliar a eficácia da droga e, no caso específico dos medicamentos alendronato de sódio e risedronato de sódio, estimados com base em estudo conduzido por Solomon *et al* (2005) com o objetivo de avaliar a aderência destes antiosteoporóticos.

Quadro 6: Síntese dos dados de eficácia e taxas de aderência dos antiosteoporóticos estudados

Medicamento	Eficácia	Aderência (tempo)	Referências
Alendronato de Sódio	55%	47,9% (5 anos)	Papapoulos <i>et al</i> (2005); Krauss (2003) – Eficácia Solomon <i>et al</i> (2005) – Aderência
Risedronato de Sódio	40%	47,9% (5 anos)	McClung <i>et al</i> (2001) – Eficácia Solomon <i>et al</i> (2005) – Aderência
Ácido Zoledrônico	41%	81% (3 anos)	Black <i>et al</i> (2007)
Ranelato de Estrôncio	36%	80% (3 anos)	Reginster <i>et al</i> (2005)
Cálcio e Vitamina D	21%	60% (3 anos)	Jackson <i>et al</i> (2007)

Fonte: Nogueira, 2009.

b) Acurácia da medida de DMO

Como não foram localizadas novas evidências sobre medidas de acurácia diagnóstica e prognóstica para o exame DXA, os parâmetros utilizados por Krauss (2003) foram considerados para fins de preenchimento da árvore de decisão. Krauss (2003) estimou os referidos parâmetros com base em metanálise bem desenhada, conduzida Marshall *et al* (1996), avaliando a medida de densidade óssea obtida por DXA em mulheres como preditor de fratura osteoporótica.

Assim, considerando a incidência de fratura de fêmur osteoporótica em mulheres com 65 anos ou mais de 6% (Krauss, 2003), uma sensibilidade para o DXA de 38% e uma especificidade de 88% (Marshall, 1996), estimou-se, para fins desta análise de decisão, um Valor Preditivo Positivo para o exame de 16,8%.

c) Árvore de Decisão 1 – Primeiro Recorte

A árvore de decisão referente a tecnologias de prevenção secundária *versus* tratamento expectante foi preenchida com base nos dados de efetividade sumarizados nos tópicos anteriores, conforme figura 09.

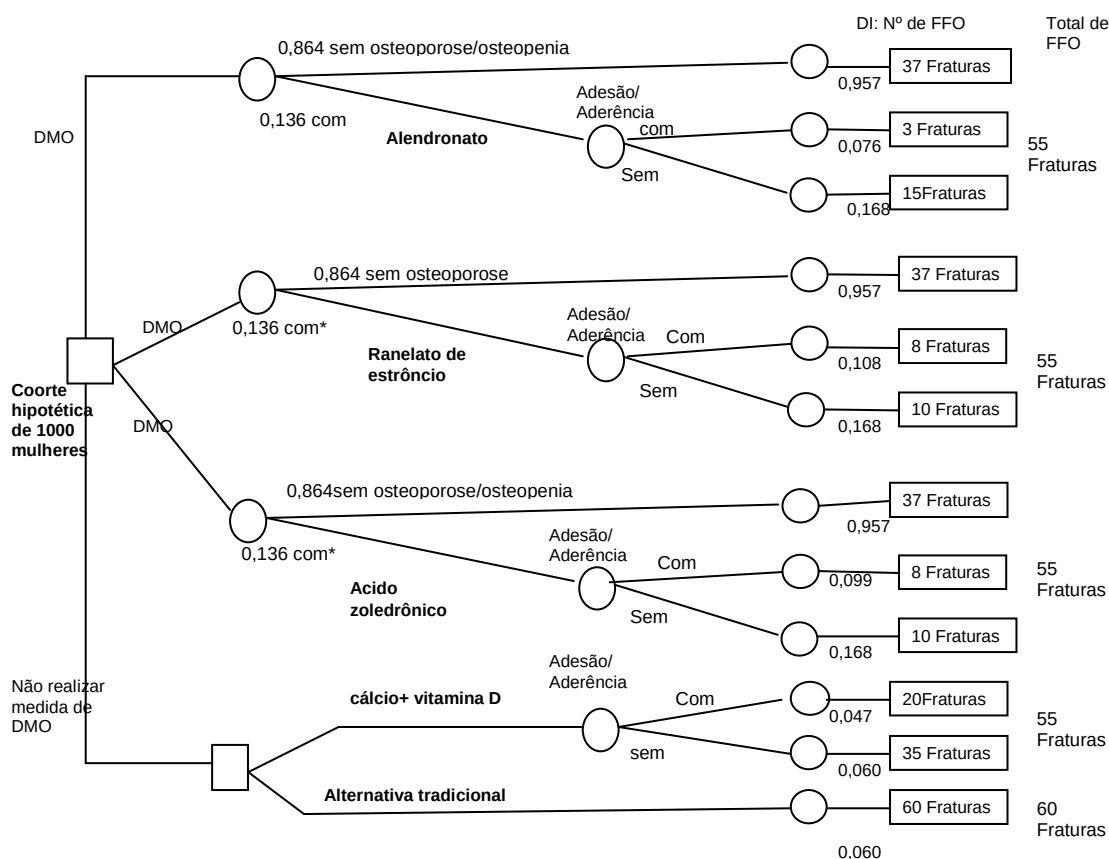


Figura 09. Árvore de decisão primeiro recorte – Tecnologias de prevenção secundária: rastreamento seguido de uso de anti-osteoporótico versus não rastreamento, com ou sem suplementação de cálcio

Fonte: Nogueira, 2009. Nota: A autora considerou uma adesão inicial de 70%, multiplicado aos valores de aderência apresentados no quadro 06.

Quando o tratamento expectante foi comparado com as outras estratégias incluídas na árvore de decisão, observou-se um número de cinco fraturas evitadas a cada 1000 mulheres tratadas.

4.2.2 Estimativa dos custos associados a medidas preventivas – 1º. Recorte

O modelo para valoração de custo utilizado neste trabalho considerou apenas custos médicos, utilizando como perspectiva a de desembolso realizado pelo SUS. O horizonte temporal utilizado foi de 5 anos para o uso de anti-osteoporótico, considerando no momento inicial uma coorte hipotética de 1.000 mulheres com idade inicial de 65 anos ou mais.

Com o objetivo de valorar os custos dos medicamentos utilizados na prevenção à osteoporose propostos como alternativas na árvore de decisão referente ao primeiro recorte, e para fins de comparação entre as posologias utilizadas nos ensaios clínicos

elencados na análise de evidência e as apresentações disponíveis no mercado brasileiro, as posologias das apresentações comerciais dos medicamentos em estudo foram sintetizados no quadro 7.

Para os medicamentos cujos princípios-ativos são o Ácido Zoledrônico e o Ranelato de Estrôncio, a posologia indicada na bula é a mesma utilizada nos ensaios clínicos apresentados na análise da evidência, ou seja, dose anual de 5mg e dose diária de 2g, respectivamente.

Os ensaios clínicos incluídos na análise da evidência utilizaram doses de 5 e 10mg/dia para o Alendronato e doses de 2,5 e 5 mg/dia para o Risedronato. Considerando que a diferença de custos entre a dose diária (10 e 5 mg, respectivamente) e a dose semanal (70 e 35 mg, respectivamente) não é significativa, optou-se por trabalhar com a dose semanal para fins de cálculo dos custos do tratamento.

Quadro 7. Síntese de informações sobre apresentação dos medicamentos anti-osteoporóticos utilizados na Prevenção Secundária disponíveis no Mercado Brasileiro

Marca Comercial/ Fabricante	Princípio Ativo	Indicação Terapêutica Bula	Posologia	Apresentações disponíveis
FOSAMAX Merck Sharp & Dohme Farmacêutica Ltda	Alendronato de Sódio	Tratamento da osteoporose de mulheres pós-menopáusicas com osteoporose para prevenir fraturas, inclusive aquelas do quadril e da coluna (fraturas por compressão vertebral).	A posologia recomendada é de um comprimido de 70 mg semanalmente	70 MG CX. 1 BL X 4 CPD
ACTONEL Sanofi-Aventis	Risedronato de Sódio	Tratamento e prevenção da osteoporose em mulheres no período pós-menopausa para reduzir o risco de fraturas vertebrais. Em mulheres no período pós-menopausa, propicia um aumento na densidade mineral óssea, reduz a incidência de fraturas vertebrais e um endpoint composto de fraturas não-vertebrais relacionadas à osteoporose Tratamento da osteoporose estabelecida em mulheres no período pós-menopausa para reduzir o risco de fraturas de quadril.	A dose recomendada nos adultos é de 1 comprimido de 35 mg Uma Vez Por Semana, por via oral. O comprimido deve ser tomado no mesmo dia de cada semana.	35 MG COM REV 1 BL AL/PVC INC X 4 35 MG COM REV 1 BL AL/PVC INC X 2
ACLASTA Laboratório NOVARTIS BIOCÊNCIAS S.A	Ácido Zoledrônico	Tratamento da osteoporose em mulheres na pós-menopausa para reduzir a incidência de fraturas do quadril, vertebrais e não-vertebrais e para aumentar a densidade mineral óssea	Para o tratamento da osteoporose na pós-menopausa a dose recomendada é uma única infusão intravenosa de 5 mg de Aclasta administrado uma vez ao ano. Um sachê ao dia, ao se deitar, diluído em um copo com água	5 MG / 100 ML SOL INJ CT FR PLAS X 100 ML
PROTOS Laboratórios Servier do Brasil Ltda	Ranelato de Estrôncio	Tratamento da osteoporose da pós-menopausa para reduzir o risco de fratura vertebral e de quadril.		2000 MG CX C/ 28 SACHÊS COM PÓ GRANULADO P/ SUSPENSÃO ORAL

Fontes Bulas: Alendronato: [http://www4.anvisa.gov.br/base/visadoc/BM/BM\[25915-1-0\].PDF](http://www4.anvisa.gov.br/base/visadoc/BM/BM[25915-1-0].PDF)
 Ácido Zoledrônico: [http://www4.anvisa.gov.br/base/visadoc/BM/BM\[25965-1-0\].PDF](http://www4.anvisa.gov.br/base/visadoc/BM/BM[25965-1-0].PDF)
 Risedronato de Sódio 35 mg: [http://www4.anvisa.gov.br/base/visadoc/BM/BM\[26353-1-0\].PDF](http://www4.anvisa.gov.br/base/visadoc/BM/BM[26353-1-0].PDF)
 Risedronato de Sódio 5 mg: [http://www4.anvisa.gov.br/base/visadoc/BM/BM\[26349-1-0\].PDF](http://www4.anvisa.gov.br/base/visadoc/BM/BM[26349-1-0].PDF)
 Ranelato de Estrôncio: <http://www.medicinanet.com.br/bula/4340/protos.htm>
 Carbonato de Cálcio+Colecalciferol (Vitamina D): http://www.sanofi-aventis.com.br/produtos/Notice_Oscal-D.pdf
 Fonte para apresentações disponíveis no mercado:
http://www.anvisa.gov.br/monitora/cmmed/legis/comunicados/lista_conformidade.pdf (acessado em 16/01/2009)

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) considera como medicamento de referência para o Alendronato de Sódio, na apresentação de 70 mg, o Fosamax (Merck Sharp & Dohme Farmacêutica LTDA), e o Aclasta (Novartis) como medicamento de referência para o Ácido Zoledrônico na apresentação de 5 mg (ANVISA, 2009). Isto implica dizer que os medicamentos genéricos correspondentes deverão ter as mesmas apresentações e posologias que os medicamentos supracitados, bem como deverão apresentar a mesma biodisponibilidade e bioequivalência, sendo, por consequência, intercambiáveis entre si, conforme a legislação vigente (Lei 9.787/99).

Tendo como referência dados disponíveis no portal de compras do Governo Federal, onde são publicados dados de licitações públicas, foi possível estimar o custo de desembolso pelo SUS das alternativas: Alendronato de Sódio, Risedronato de Sódio, Ácido Zoledrônico. Para o Ranelato de Estrôncio foi utilizado preço de lista disponível em site oficial no Brasil, regulado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos – CMED, dado que o medicamento não está incluído entre as drogas incorporadas ao SUS, e, por esta razão, não estão disponíveis dados de licitação para este medicamento.

Tabela 2. Estimativa de custo anual com antiosteopóicos no SUS por paciente, em valores de 2008

Princípio Ativo	Custo Unitário* (R\$)	Consumo Anual por Paciente	Custo Anual por Paciente (R\$)
Ácido Zoledrônico	979,29	1	979,29
Ranelato de Estrôncio	3,52	365	1.282,97
Alendronato de Sódio	6,90	52	358,80
Risedronato de Sódio	23,22	52	1207,44

Fonte: COMPRASNET (www.comprasnet.gov.br); CMED (www.anvisa.gov.br).

* Comprimido/frasco-ampola

Tendo em vista que o Cálcio associado à Vitamina D foram utilizados como co-intervenção nos estudos incluídos para análise de evidência dos anti-

osteoporóticos incluídos na análise de decisão, o valor anual desta co-intervenção foi considerado na apuração dos custos da prevenção secundária com screening.

O custo do rastreamento foi estimado como um exame DEXA para cada mulher, valorado segundo Tabela Unificada de Procedimentos do SUS. O valor estabelecido na Portaria GM/MS nº 2848, de 06 de novembro de 2007, foi de R\$ 55,10 (cinquenta e cinco reais e dez centavos) por exame, que continua vigente.

Para as mulheres incluídas no grupo com diagnóstico de osteoporose existe a indicação para realizar exames periódicos para fins de monitoramento da utilização dos antiosteoporóticos. Documento publicado pelo Ministério da Saúde que orienta o uso de antiosteoporóticos no SUS recomenda (Costa et al, 2002):

1. Realização de densitometria óssea ao final do primeiro ano de uso do medicamento, caso a DMO esteja nos mesmos níveis que o primeiro exame ou melhor, recomenda manter o tratamento e repetir o exame a cada dois anos; caso ocorra redução significativa no escore, manter o tratamento, repetir o exame em 1 ano e posteriormente a cada dois anos; caso o exame apresente-se pior que os anteriores, suspender o tratamento;
2. Realização de uma radiografia da coluna vertebral torácica antes de iniciar a terapia medicamentosa e outra após o primeiro ano de tratamento, nos pacientes com osteoporose estabelecida;
3. Avaliação de calciúria a cada seis meses;
4. Avaliação anual da calcemia e da função renal, ou em situações de alteração da calciúria;

A estimativa de gasto por paciente com exames para monitoramento foi detalhada na tabela 3, considerando o horizonte temporal de cinco anos de utilização dos antiosteoporóticos. Tendo em vista que o foco deste trabalho é a fratura de fêmur, optou-se por excluir exame de monitoramento de fraturas vertebrais.

Tabela 3. Estimativa de custo por paciente com monitoramento do uso antiosteoporótico, considerando cinco anos de tratamento

Tipo de Exame	Valor Unitário	Frequência	Custo (R\$)
Densitometria óssea – DXA	55,10	2	110,20
Calciúria de 24 horas	3,51	10	35,10
Creatinina	3,51	5	17,55
Calcemia	3,51	5	17,55
Custo Total			180,40

Fonte: DATASUS/Tabela Unificada (Brasil, 2009); Brasil, 2007.

Para a alternativa de Cálcio associado à Vitamina D sem rastreamento, a valoração de custo se baseou apenas no custo do medicamento. O custo unitário (por comprimido) foi estimado com base em dados de licitações disponíveis no site oficial de compras do Governo Federal (COMPRASNET). A posologia considerada para fins de apuração do custo de tratamento foi duas doses diárias de 500mg+200UI, a mesma utilizada no ensaio clínico avaliado na análise das evidências.

Tabela 4. Estimativa de custo anual por paciente com Cálcio associado à Vitamina D no SUS, em valores de 2008

Princípio Ativo	Custo Unitário* (R\$)	Consumo Anual por Paciente	Custo Anual Por Paciente (R\$)
Cálcio+Vitamina D	0,09	730**	65,70

* Comprimido

** Considera a posologia duas doses diárias, sendo a dose diária total de 1000 mg+400UI, conforme estudo de Jackson et al (2007)

Fonte: http://portal.saude.gov.br/BPS/visao/consultapublica/publico_interno_item.cfm (acessado em 07 de julho de 2009); COMPRASNET, 2009 (www.comprasnet.gov.br).

Considerando diferenças observadas entre diferentes processos licitatórios, os preços máximos aprovados para venda ao setor público, que corresponde ao preço-fábrica aprovado pela CMED, foram apresentados na tabela 5.

Tabela 5. Estimativa de custo anual, por paciente, com antiosteopóticos, considerando preço fábrica, alíquota de ICMS de 18%, aprovado pela CMED, valores de 2008

Princípio Ativo	Custo Unitário	Consumo Anual por Paciente*	Custo Anual Por Paciente
Ácido Zoledrônico	1.304,21	1	1.304,21
Ranelato de Estrôncio	3,52	365	1.282,97
Alendronato de Sódio	11,64	52	605,02
Risedronato de Sódio	30,93	52	1.608,36

Fonte http://www.anvisa.gov.br/monitora/cmed/legis/comunicados/lista_conformidade.pdf, acessado em 16/01/2009

4.2.3 Estimativa de custo-efetividade para alternativas relevantes de prevenção secundária antiosteoporótica

Para estimar a relação de custo-efetividade entre as alternativas incluídas no primeiro recorte deste estudo, os dados de efetividade e de custos foram sintetizados. Em uma primeira análise, a efetividade é apresentada em termos de números de fraturas evitadas, quando comparado com a alternativa tradicional (expectante). Os custos foram calculados para uma coorte hipotética de 1000 mulheres, considerando como horizonte temporal o período de 5 anos de tratamento com antiosteoporóticos e seu monitoramento. A síntese destas informações foi apresentada no Quadro 8.

Quadro 8. Síntese dos parâmetros utilizados na análise de custo-efetividade para tecnologias de prevenção secundária

Parâmetro	Valor
	<i>Estimativa de Incidência no Brasil</i>
Risco de FFO sem medidas preventivas	6%
	<i>Valor Preditivo Positivo</i>
Acurácia DEXA	16,8%
	<i>Número de Fraturas Evitadas</i>
<i>Eficácia Antiosteoporóticos</i>	
Alendronato de Sódio vs Alternativa Tradicional	5
Ácido Zoledrônico vs Alternativa Tradicional	5
Risedronato de Sódio vs Alternativa Tradicional	3
Ranelato de Estrôncio VS Alternativa Tradicional	5
Cálcio associado à Vitamina D vs Alternativa Tradicional	5

Elementos de Custos	Valor estimado por paciente/ano	Valor estimado para uma coorte hipotética de 1000 mulheres em 5 anos
Custo DXA (<i>screening</i>)	R\$ 55,10	R\$ 55.100,00
Custo monitoramento dos pacientes tratados com anti-osteoporóticos *	R\$ 36,08	R\$ 4.906,88
Custo Cálcio + Vitamina D	R\$ 65,70	R\$ 328.500,00
Custo Alendronato de Sódio**	R\$ 424,50	R\$ 288.660,00
Custo Risedronato de Sódio**	R\$ 1.273,14	R\$ 865.735,20
Custo Ácido Zoledrônico**	R\$ 1.044,99	R\$ 710.593,20
Custo Ranelato de Estrôncio**	R\$ 1.348,67	R\$ 917.095,60

* O valor calculado na Tabela 3, custo de monitoramento em 5 anos, foi utilizado na estimativa de custo anual. Esclarecemos que foram incluídos 2 exames DXA para moitoramento, além do exame DXA realidado com finalidade de *screening*.

** Para o cálculo do custo do medicamento em 5 anos foram consideradas apenas as mulheres triadas após o rastreamento com DXA, e adicionado o valor da co-intervenção Cálcio+Vitamina D para estes pacientes.

Com base nas informações de custo e efetividade, foram comparados os custos adicionais requeridos para obter efetividade adicional. Desta forma foi possível estimar a razão de custo-efetividade incremental, comparando as alternativas de Prevenção Secundária estudadas com a alternativa tradicional (expectante), que pode ser observada na tabela 6.

Tabela 6. Estimativa de custo-efetividade incremental das alternativas de screening (DXA + intervenção de prevenção secundária)/prevenção secundária comparadas com a alternativa tradicional

	ΔC (R\$)	ΔE	$\Delta C / \Delta E$ (R\$)
Estimativa de ACE Incremental em relação à Alternativa Tradicional	Extra-custos em valores de 2008	Número de fraturas evitadas	Custo incremental por fratura evitada
Cálcio + Vitamina D	328.500,00	5	65.700,00
DXA + Alendronato de Sódio	368.294,40	5	73.658,88
DXA + Ácido Zoledrônico	790.227,60	5	158.045,52
DXA + Ranelato de Estrôncio	996.730,00	5	199.346,00
DXA + Risedronato de Sódio	945.369,60	3	315.123,20

A estratégia DXA + Risedronato de Sódio se configura como alternativa menos custo-efetiva, pois apresenta o maior custo por fratura evitada, quando comparada com as demais alternativas de tratamento. Com relação às demais alternativas, a alternativa Cálcio associado à Vitamina D, sem medida de rastreamento (DXA), apresentou melhor relação de custo-efetividade dentre as alternativas preventivas.

Em estudos econômicos, a noção de preferência temporal é um conceito que necessita ser explorado, dado que os indivíduos tendem a preferir um benefício hoje e incorrer em custos mais tarde que pagar hoje por um benefício que virá a longo prazo (Drummond et al, 2005). Considerando que na estimativa de custo-efetividade foi utilizado um horizonte temporal de cinco anos, optou-se por apresentar em separado tabelas com aplicação de desconto de 5%, inicialmente aplicando o percentual apenas nos custos, e, em seguida, nos custos e benefícios (tabelas 7 e 8, respectivamente).

A opção por apresentar essas informações em separado, é para que não se realize uma análise simplista de uma questão que ainda não é ponto pacífico na literatura internacional. A apresentação em separado fornece ao tomador de decisão mais elementos para sua análise.

Tabela 7. Estimativa de custo-efetividade incremental das alternativas de screening

(DXA + intervenção de prevenção secundária)/prevenção secundária comparadas com a alternativa tradicional, aplicado desconto de 5% nos custos, considerando a distribuição temporal dos mesmos

Estimativa de ACE Incremental em relação à Alternativa Tradicional	ΔC (R\$)	ΔE	ΔC /ΔE (R\$)
	Extra-custos em valores de 2008	Número de fraturas evitadas	Custo incremental por fratura evitada
DXA + Alendronato de Sódio	329.270,38	5	65.854,08
Cálcio + Vitamina D	418.630,86	5	83.726,17
DXA + Ácido Zoledrônico	676.560,76	5	135.312,15
DXA + Ranelato de Estrôncio	857.332,96	5	171.466,59
DXA + Risedronato de Sódio	834.442,01	3	278.147,34

Observa-se que, ao aplicarmos o percentual de 5% de desconto somente para os custos, houve uma diminuição do custo incremental por fratura evitada na maioria das alternativas, exceto para a alternativa Cálcio associado à Vitamina D, que sofreu um aumento substancial nesse parâmetro. Esse aumento pode ser atribuído ao fato de que os maiores gastos com o rastreamento ocorrem no primeiro ano da intervenção, ao passo que, para a alternativa Cálcio associado à vitamina D, os valores são os mesmos ao longo dos cinco anos em que as taxas de desconto foram aplicadas. Houve mudança na hierarquia das alternativas, quando comparamos com a não aplicação de desconto, aparecendo a alternativa DXA+Alendronato como mais custo-efetiva.

Tabela 8. Estimativa de custo-efetividade incremental das alternativas de screening (DXA + intervenção de prevenção secundária)/prevenção secundária comparadas com a alternativa tradicional, aplicado desconto de 5%, tanto nos custos, como na medida de efetividade

Estimativa de ACE Incremental em relação à Alternativa Tradicional	ΔC (R\$)	ΔE	ΔC/ΔE (R\$)
	Extra-custos em valores de 2008	Número de fraturas evitadas	Custo incremental por fratura evitada
DXA + Alendronato de Sódio	329.270,38	3,92	84.051,15
Cálcio + Vitamina D	418.630,86	3,92	106.861,74
DXA + Ácido Zoledrônico	676.560,76	3,92	172.702,17
DXA + Ranelato de Estrôncio	857.332,96	3,92	218.846,96
DXA + Risedronato de Sódio	834.442,01	2,35	355.006,17

Quando consideramos o percentual de 5% de desconto tanto para custos quanto para benefícios a alternativa DXA+Alendronato se apresenta como mais custo-efetiva. Observa-se aumento do custo incremental por fratura evitada quando comparado com os valores apresentados sem desconto (*vide* tabela 6) e quando comparado com a aplicação da referida taxa de desconto apenas nos custos (*vide*

tabela 7).

4.2.4 Análise de Sensibilidade

a) Aderência dos antiosteoporóticos

Um dos parâmetros de incerteza de efetividade submetido à análise de sensibilidade foram os valores de aderência. Assim, foram utilizados dados do estudo de Nogueira (2009) para realizar análise de sensibilidade, no qual autora considerou aderência inicial de 40% para todos os medicamentos (Krauss, 2003), e diminuição da adesão nos anos subsequentes. Foram mantidos os parâmetros de custos. O número de fraturas evitadas por cada intervenção, bem como a razão de custo-efetividade foram apresentadas na tabela 9.

Tabela 9. Análise de sensibilidade - Estimativa de custo-efetividade incremental das alternativas de screening (DXA + intervenção de prevenção secundária)/prevenção secundária comparadas com a alternativa tradicional, considerando aderência de 40% para todos os medicamentos

Estimativa de ACE Incremental em relação à Alternativa Tradicional	ΔC (R\$)	ΔE	$\Delta C / \Delta E$ (R\$)
	Extra-custos em valores de 2008	Número de fraturas evitadas	Custo incremental por fratura evitada
Cálcio + Vitamina D	328.500,00	4	82.125,00
DXA + Alendronato de Sódio	368.294,40	4	92.073,60
DXA + Ácido Zoledrônico	790.227,60	3	263.409,20
DXA + Risedronato de Sódio	945.369,60	3	315.123,20
DXA + Ranelato de Estrôncio	996.730,00	3	332.243,33

Os valores da razão de custo-efetividade sofreram um aumento não linear, com exceção do Risedronato de Sódio que permaneceu com a mesma efetividade e conseqüentemente, mesmo custo incremental por fratura evitada. A alternativa Cálcio associado à Vitamina D permaneceu como a alternativa mais custo-efetiva, entretanto a diferença de custo por fratura evitada entre a alternativa Cálcio associado à vitamina D e DXA + Alendronato diminuiu. A alternativa DXA + Risedronato de Sódio passou a apresentar uma efetividade semelhante às alternativas DXA + Ranelato de Estrôncio, e com isso, tornou-se mais custo-efetiva que o Ranelato de Estrôncio.

b) Custos dos medicamentos antiosteoporóticos

Em pesquisa realizada em Atas de Registro de Preços de licitações públicas, foram observadas variações consideráveis nos valores de aquisição dos

medicamentos com princípio ativo Alendronato de Sódio e Ácido Zoledrônico, de acordo com a quantidade comprada ou Unidade da Federação aonde era adquirida o medicamento. Para estimar a influência desta variação de preço na análise de decisão, procedeu-se análise de sensibilidade utilizando o maior valor que pode ser pago pelo poder público, aprovado pela CMED (Preço Fábrica 18%) para os medicamentos supracitados.

Tabela 10. Análise de sensibilidade - Estimativa de custo-efetividade incremental das alternativas de screening (DXA + intervenção de prevenção secundária)/prevenção secundária comparadas com a alternativa tradicional, considerando preços fabricantes 18% aprovados pela CMED

Estimativa de ACE Incremental em relação à Alternativa Tradicional	ΔC (R\$)	ΔE	$\Delta C / \Delta E$ (R\$)
	Extra-custos em valores de 2008	Número de fraturas evitadas	Custo incremental por fratura evitada
DXA + Alendronato de Sódio	491.048,00	5	98.209,60
DXA + Ranelato de Estrôncio	952.054,00	5	190.410,80
DXA + Ácido Zoledrônico	966.497,20	5	193.299,44
DXA + Risedronato de Sódio (Dominada)	1.173.319,20	3	391.106,40

Após análise de sensibilidade, observou-se que, considerando o valor máximo de compra pelo poder público, ocorre mudança na hierarquia das alternativas medicamentosas, pois o Ranelato de Estrôncio mostra-se mais custo-efetivo que o Ácido Zoledrônico. Neste caso, a segunda alternativa mais custo-efetiva nas análises anteriores sem aplicação de desconto, DXA+ Alendronato de Sódio, apresentou-se como mais custo-efetiva.

Se considerarmos que o preço de licitação pesquisado para o Cálcio associado à Vitamina D seja próximo do máximo preço praticado, esta alternativa continuaria como mais custo-efetiva.

4.3 Estimativa de Custo-Efetividade – Segundo Recorte

4.3.1. Estimativa da efetividade do tratamento da fratura de fêmur osteoporótica

I. Rede assistencial do SUS – Principais informações disponíveis na base SIH-SUS/DATASUS

a) Frequência de casos de fratura de fêmur atendidos na rede assistencial do SUS no ano de 2007

Nas tabelas 11 e 12 observa-se a distribuição dos casos de fratura de fêmur em mulheres com idade maior ou igual a 65 anos atendidas na rede assistencial do SUS, cujos dados foram extraídos da base de dados SIH-SUS/DATASUS, considerando CID S720 – Fratura de colo de fêmur, S721 – Fratura trocantérica e S722 – Fratura Subtrocantérica, conforme anteriormente detalhado no capítulo da metodologia.

Tabela 11. Distribuição de casos de fratura de fêmur em mulheres atendidas na rede assistencial do SUS, por região e faixa etária. Brasil, 2007

			Região					Total
			NORTE	NORDESTE	SUDESTE	SUL	CENTRO-OESTE	
Faixa Etária	65-69	Frequência	44	276	819	220	80	1439
		% Reg. Fed.	10,2%	8,0%	8,9%	8,0%	9,7%	8,6%
		% Total	0,3%	1,7%	4,9%	1,3%	0,5%	8,6%
	70-74	Frequência	82	452	1330	384	159	2407
		% Reg. Fed.	19,0%	13,1%	14,5%	13,9%	19,2%	14,5%
		% Total	0,5%	2,7%	8,0%	4,9%	4,9%	4,9%
	75-79	Frequência	91	684	1949	622	160	3506
		% Reg. Fed.	21,1%	19,9%	21,2%	22,5%	19,3%	21,1%
		% Total	0,5%	4,1%	11,7%	3,7%	1,0%	21,1%
	80-mais	Frequência	214	2032	5088	1534	429	9297
		% Reg. Fed.	49,7%	59,0%	55,4%	55,6%	51,8%	55,8%
		% Total	1,3%	12,2%	30,6%	9,2%	2,6%	55,8%
Total		Frequência	431	3444	9186	2760	828	16649
		% Reg. Fed.	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%
		% Total	2,6%	20,7%	55,2%	16,6%	5,0%	100,0%

Fonte: SIH-SUS/DATASUS

Tabela 12. Distribuição de casos de fratura de fêmur em mulheres atendidas na rede assistencial do SUS, por região, faixa etária e tipo de fratura. Brasil, 2007

Tipo Fratura				Faixa Etária				Total
				65-69	70-74	75-79	80-mais	
COLO	Região NORTE	Frequência	27	50	50	124	251	
		% Reg. Fed.	3,4%	3,9%	3,0%	2,7%	3,0%	
		% Total	0,3%	0,6%	0,6%	1,5%	3,0%	
	NORDESTE	Frequência	151	244	338	977	1710	
		% Reg. Fed.	19,0%	19,1%	20,1%	21,6%	20,7%	
		% Total	1,8%	2,9%	4,1%	11,8%	20,7%	
	SUDESTE	Frequência	446	699	905	2395	4445	
		% Reg. Fed.	56,1%	54,8%	53,7%	53,0%	53,7%	
		% Total	5,4%	8,4%	10,9%	28,9%	53,7%	
	SUL	Frequência	125	204	318	834	1481	
		% Reg. Fed.	15,7%	16,0%	18,9%	18,4%	17,9%	
		% Total	1,5%	2,5%	3,8%	10,1%	17,9%	
	CENTRO-OESTE	Frequência	46	79	73	191	389	
		% Reg. Fed.	5,8%	6,2%	4,3%	4,2%	4,7%	
		% Total	0,6%	1,0%	0,9%	2,3%	4,7%	
	Total	Frequência	795	1276	1684	4521	8276	
		% Reg. Fed.	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	
		% Total	9,6%	15,4%	20,3%	54,6%	100,0%	
TRANS	Região NORTE	Frequência	17	32	41	90	180	
		% Reg. Fed.	2,6%	2,8%	2,3%	1,9%	2,1%	
		% Total	0,2%	0,4%	0,5%	1,1%	2,1%	
	NORDESTE	Frequência	125	208	346	1055	1734	
		% Reg. Fed.	19,4%	18,4%	19,0%	22,1%	20,7%	
		% Total	1,5%	2,5%	4,1%	12,6%	20,7%	
	SUDESTE	Frequência	373	631	1044	2693	4741	
		% Reg. Fed.	57,9%	55,8%	57,3%	56,4%	56,6%	
		% Total	4,5%	7,5%	12,5%	32,2%	56,6%	
	SUL	Frequência	95	180	304	700	1279	
		% Reg. Fed.	14,8%	15,9%	16,7%	14,7%	15,3%	
		% Total	1,1%	2,1%	3,6%	8,4%	15,3%	
	CENTRO-OESTE	Frequência	34	80	87	238	439	
		% Reg. Fed.	5,3%	7,1%	4,8%	5,0%	5,2%	
		% Total	0,4%	1,0%	1,0%	2,8%	5,2%	
	Total	Frequência	644	1131	1822	4776	8373	
		% Reg. Fed.	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	
		% Total	7,7%	13,5%	21,8%	57,0%	100,0%	

Fonte: SIH-SUS/DATASUS

Segundo informações apresentadas na tabela 11, 55,2% dos casos atendidos se concentraram na região Sudeste, seguido da região nordeste com 20,7% e Sul com 16,6%. As regiões Centro-Oeste e Norte foram as que apresentaram menores percentuais, 5% e 2,6%, respectivamente. Ao analisar a distribuição por tipo de fratura, na tabela 12, tanto para fraturas de colo de fêmur como para fraturas trans (incluindo, nessa categoria, as fraturas trocantéricas e subtrocantéricas), a distribuição é semelhante; assim, constata-se que mais da metade dos atendimentos ocorrem na região Sudeste do Brasil. Com relação às faixas etárias, tabela 11, as regiões Centro-Oeste e Norte, comparativamente às demais regiões, exibem

percentuais de atendimentos elevados nas faixas mais jovens, especialmente, na faixa de 70 a 74 anos; por outro lado, nas regiões Sul, Sudeste e Nordeste, comparativamente ao Centro Oeste e ao Norte, a faixa melhor aquinhoadada é a mais idosa, de 80 anos e mais.

No intuito de verificar se os percentuais majoritários de serviços produzidos no SE, supracitados, poderiam ser explicados por um maior percentual populacional na região Sudeste, dividiu-se o número de internações de mulheres idosas no SUS por fratura de fêmur pela população de mulheres idosas, usuária do SUS em cada região. Para a comparação entre as regiões, admitiu-se uma incidência de fratura de fêmur osteoporótica por faixa etária semelhante entre as diferentes regiões do país, inferindo-se, desta forma, informações comparativas sobre “cobertura” pelo SUS dos casos de fratura de fêmur por região do País. Para estimar a população incluída no denominador dessa equação, ou seja, para derivar a população usuária do SUS, subtraímos o percentual de mulheres que tem acesso à Saúde Suplementar do total da população de mulheres informado pelo IBGE. Os dados de cobertura pela Saúde Suplementar foram obtidos no site da Agência Nacional de Saúde Suplementar – ANS (Tabela 13). Os dados disponíveis no SIH-SUS/DATASUS referem-se a internações ocorridas por FFO, não dando conta diretamente dos casos que não tiveram acesso ao SUS, ou seja, a estimativa de “cobertura” procura se aproximar do percentual de pacientes FFO, sexo feminino, dependentes do SUS que demandou e que teve acesso à rede assistencial do SUS em relação ao total de pacientes FFO, sexo feminino, dependentes do SUS.

Tabela 13. Taxa de Cobertura de Planos de Saúde na população feminina, por região e faixa etária. 2007

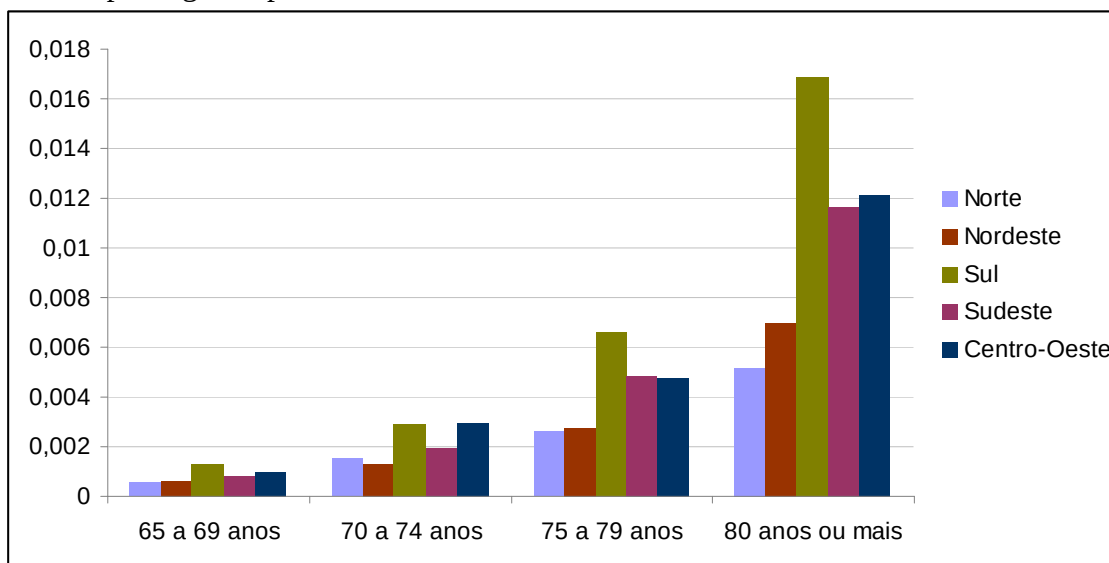
Região	60 a 69 anos	70 a 79 anos	80 anos ou mais	Total
Norte	10,3	12,5	13,4	11,3
Nordeste	11,2	12,4	13,9	12
Sudeste	34,7	38,1	40,4	36,7
Sul	18	19	18,9	18,5
Centro Oeste	18,6	20,8	21,6	19,7
TOTAL	23,8	26,5	28,1	25,3

Fonte: Agência Nacional de Saúde Suplementar, 2009

No gráfico 2, observa-se uma maior “cobertura” na região Sul para todas as faixas etárias consideradas. As menores taxas de “cobertura” estão concentradas nas regiões Norte e Nordeste, embora quando analisado apenas o número de casos, a região Nordeste tenha apresentado o segundo maior percentual de casos de fratura de

fêmur.

Gráfico 02. “Coberturas” comparativas de fraturas de fêmur em mulheres usuárias do SUS por região e por faixa etária. Brasil, 2007



Fonte: SIH-SUS/DATASUS; IBGE; ANS

* Os dados populacionais foram corrigidos, subtraindo do valor o percentual da população coberta pela saúde suplementar, considerando informações da ANS sobre cobertura populacional de planos de saúde por região.

A tabela 14 mostra dados comparativos de “cobertura” das regiões Norte/Nordestes versus Sul/Sudeste, Centro-Oeste, considerando dados populacionais do IBGE. No gráfico 3, os dados populacionais foram corrigidos com base no percentual de cobertura populacional de planos de saúde, conforme gráfico anterior. Pode-se constatar a partir desses dados que há um diferencial crescente de “cobertura” por faixa etária a favor do Sul, Sudeste e Centro-Oeste, explicitando um déficit de “cobertura” por faixa etária no Nordeste em todas as faixas, inclusive na faixa etária de 80 anos ou mais, a despeito da alta proporção de atendimentos nesta faixa etária, quando realizamos a análise apenas do número de atendimentos.

Quando comparados os dados de “cobertura” apresentados na tabela 14, ou seja, considerando a população geral de mulheres na faixa etária indicada, com o gráfico 3, cujo denominador é a estimativa de mulheres usuárias do SUS, verifica-se uma diminuição na diferença de “cobertura” entre os grupos, de aproximadamente 10%, em todas as faixas etárias estudadas. Essa informação pode ser explicada pelo fato de na região sudeste, maior contingente populacional do grupo SE/S/CO, existir uma maior cobertura pelos planos de saúde, o que diminui o percentual da população que depende exclusivamente do SUS.

Tabela 14. “Cobertura” de fraturas de fêmur em mulheres por grupos regionais e por faixa etária. Brasil, 2007

Grupo	65 a 69 anos	70 a 74 anos	75 a 79 anos	80 anos ou mais
N/NE	0,0005	0,0012	0,0024	0,0053
SE/S/CO	0,0008	0,0019	0,0039	0,0097

Fonte: SIH-SUS/DATASUS; IBGE.

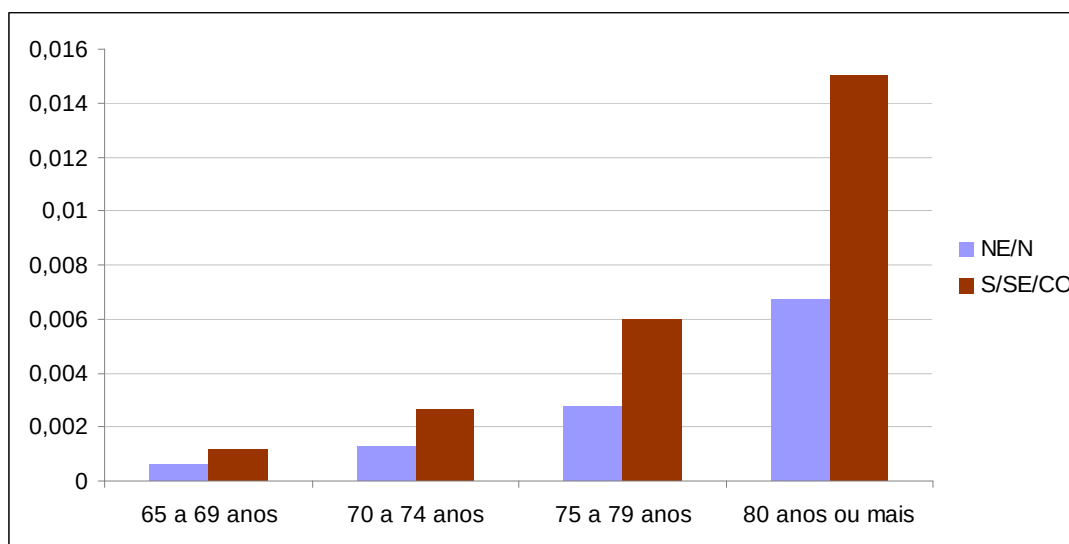


Gráfico 03. “Cobertura” comparativa de fraturas de fêmur em mulheres usuárias do SUS por grupos regionais e por faixa etária. Brasil, 2007

Fonte: SIH-SUS/DATASUS; IBGE; ANS

* Os dados populacionais foram corrigidos considerando informações da ANS sobre cobertura populacional de planos de saúde por região.

Quando analisados os dados de “cobertura” por tipo de fratura (tabela 15), é possível observar uma maior “cobertura” de casos de fratura do colo do fêmur em maiores de 75 anos e menor “cobertura” para os grupos de idade de 65 a 74 anos.

Tabela 15. Incidência/cobertura de fraturas de colo de fêmur e transtrocanterianas em mulheres usuárias do SUS, por grupos de idade. Brasil, 2007

Grupos de idade	População*	Número Casos Colo	Incidência Colo	Número Casos Trans	Incidência Trans**
65 a 69 anos	1.476.760	795	0,00054	644	0,00044
70 a 74 anos	1.114.270	1.276	0,00115	1.131	0,00102
75 a 79 anos	738.433	1.684	0,00228	1.822	0,00247
80 anos ou mais	802.335	4.521	0,00563	4.776	0,00595

* Dados populacionais corrigidos considerando cobertura populacional da Saúde Suplementar

**Inclui fraturas trocantéricas e subtrocantéricas

Fonte: SIH-SUS/DATASUS; IBGE; ANS

Com referência ao tempo de permanência em ambiente hospitalar, no gráfico 4 é possível comparar as medianas, após a exclusão dos dados discrepantes, que estão apresentados em separado. As medianas são semelhantes e todas foram inferiores a 10 dias, a maior mediana observada foi na região Norte, e a maior parte dos

pacientes (75º percentil) foi internado por menos de 12 dias, à exceção da Região Norte.

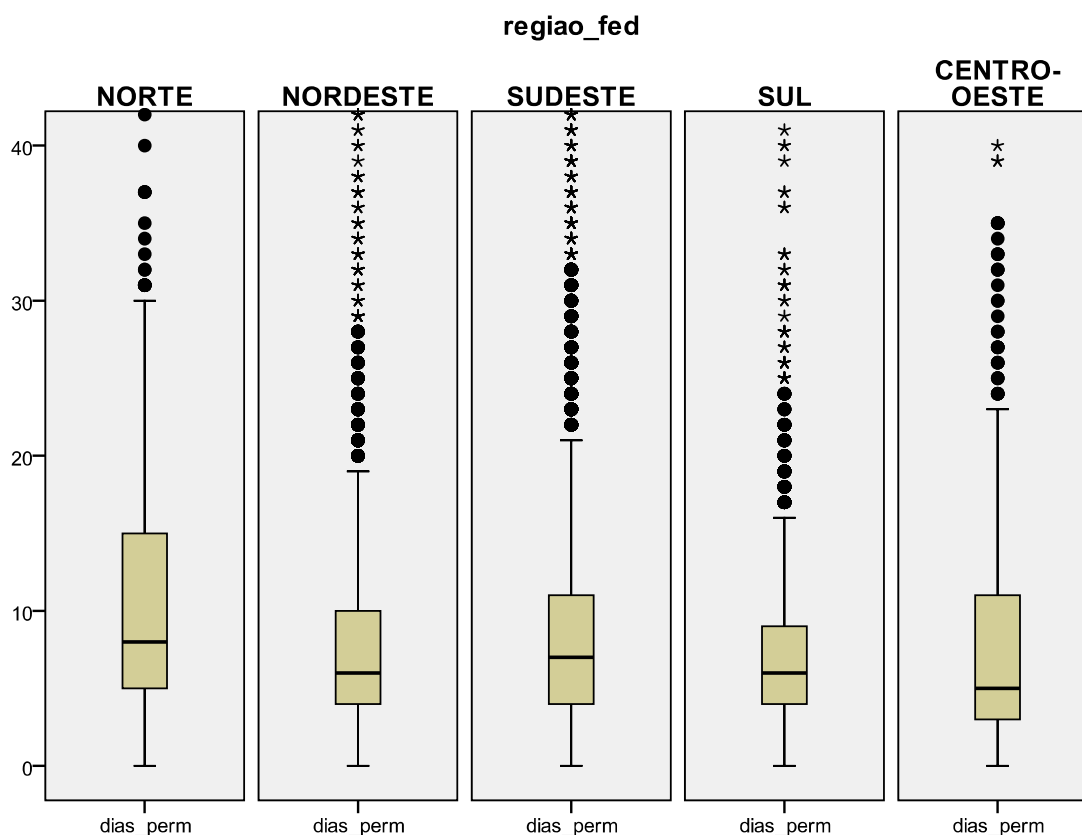


Gráfico 04. Tempo de permanência de mulheres com 65 anos ou mais internadas em serviços assistenciais do SUS com diagnóstico de fratura de Fêmur por região.

Brasil, 2007

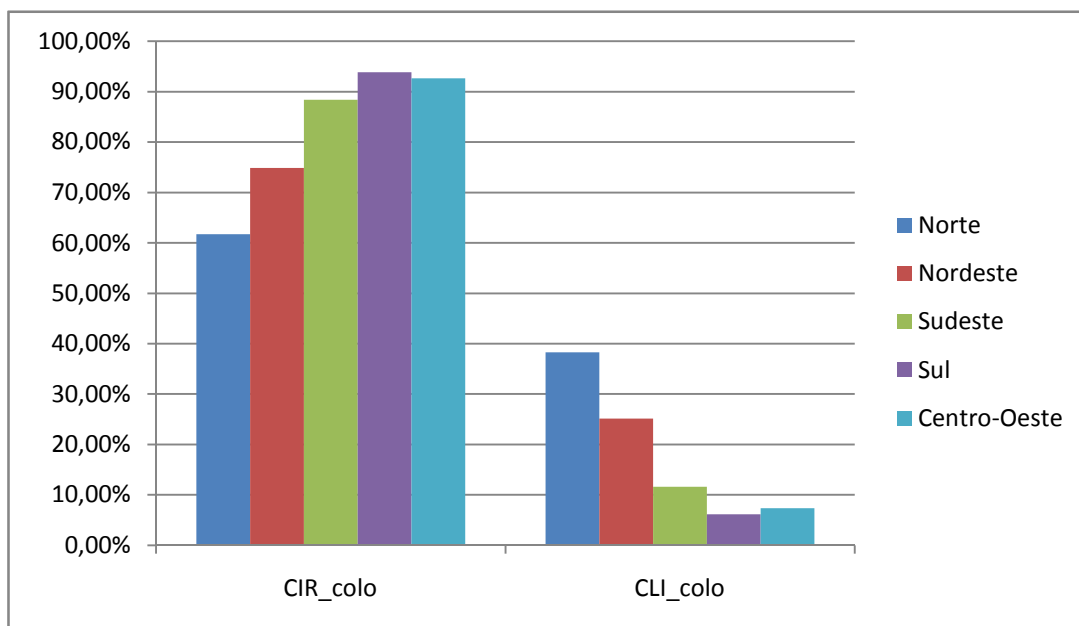
Fonte: SIH-SUS/DATASUS

b) Tipos de tratamento realizados e letalidade hospitalar observada

Conforme explicitado na metodologia, os procedimentos realizados na rede assistencial do SUS foram categorizados como Clínicos ou Cirúrgicos. Das mulheres internadas na rede assistencial do SUS com diagnóstico de fratura de fêmur em 2007, 86,9% foram submetidas a tratamento cirúrgico e 13,1% foram submetidas a tratamento clínico. Nos gráficos 5 e 6, estão apresentados percentuais de tratamento cirúrgico e clínico por região.

No gráfico 5, que apresenta dados de fratura de colo de fêmur, é possível verificar que o percentual de procedimentos clínicos é maior nas regiões Norte e Nordeste, que são as regiões com as menores taxas de “cobertura”. Os procedimentos clínicos atingem, nessas regiões, percentuais superiores a 20%, o que parece estar mais associado a uma incapacidade da rede assistencial em realizar procedimentos cirúrgicos que a um perfil de maior gravidade dos pacientes, contra-

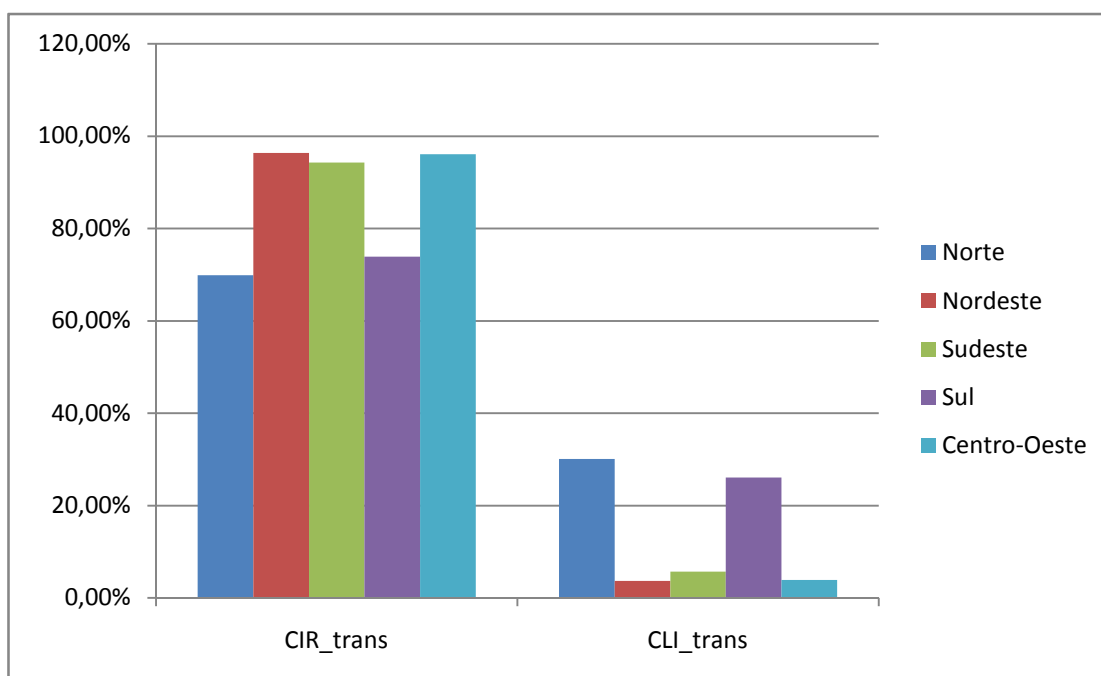
indicando a cirurgia.



Fonte: SIH-SUS/DATASUS

Gráfico 05. Variação percentual no tipo de procedimento realizado para o tratamento de fraturas de colo do fêmur em mulheres atendidas na rede assistencial do SUS por região. Brasil, 2007

No gráfico 6, no qual são apresentados dados sobre fraturas trocantéricas e subtrocantéricas, os maiores percentuais de procedimentos clínicos, acima de 20%, estão nas regiões Norte e Sul.



Fonte: SIH-SUS/DATASUS

Gráfico 06. Variação percentual no tipo de procedimento realizado para o tratamento de fraturas de fêmur trocantéricas e subtrocantéricas em mulheres atendidas na rede assistencial do SUS, por região. Brasil, 2007

Para fins da análise da letalidade hospitalar, foram excluídos os procedimentos denominados “primeiro atendimento”, o que resultou na exclusão de 603 casos categorizados como atendimento clínico.

A letalidade hospitalar observada foi de 4,3%, sendo que, para procedimentos cirúrgicos, o percentual foi de 3,5% e, para procedimentos clínicos, o percentual foi de 11,4%, conforme pode ser verificado na tabela 16.

Tabela 16. Letalidade hospitalar entre pacientes atendidas na rede assistencial do SUS para correção de fratura de fêmur, por tipo de tratamento. Brasil, 2007

MORTE	CIRÚRGICO	CLÍNICO	CIRÚRGICO	CLÍNICO
NÃO	13960	1396	96,50%	88,60%
SIM	510	180	3,50%	11,40%
TOTAL	14470	1576	100,00%	100,00%

Fonte: SIH-SUS/DATASUS

Com relação ao tipo de fratura, para as de colo do fêmur observou-se uma letalidade hospitalar de 4%, para pacientes submetidos a tratamento cirúrgico, e de 11% em pacientes submetidos a procedimentos clínicos. Nas fraturas trocantéricas e subtrocantéricas, a letalidade hospitalar foi de 3%, para procedimentos cirúrgicos, e de 13% para procedimentos clínicos (tabela 17).

Tabela 17. Letalidade hospitalar entre pacientes atendidas na rede assistencial do SUS para correção de fratura de fêmur, por tipo de tratamento, Brasil, 2007

Morte _ COLO	CIRÚRGICO	CLÍNICO	CIRÚRGICO	CLÍNICO
NÃO	6522	997	96%	89%
SIM	271	120	4%	11%
TOTAL	6793	1117	100%	100%
Morte _ TRANS	CIRÚRGICO	CLÍNICO	CIRÚRGICO	CLÍNICO
NÃO	7438	399	97%	87%
SIM	239	60	3%	13%
TOTAL	7677	459	100%	100%

Fonte: SIH-SUS/DATASUS

Quanto à distribuição da letalidade hospitalar por região, conforme mostra a tabela 18, existe uma variação importante. As maiores taxas observadas estão associadas a procedimentos clínicos realizados na região Sudeste e Sul, com 17,79% e 10,90% de letalidade, respectivamente.

Tabela 18. Distribuição da letalidade hospitalar, por região, por tipo de procedimento (cirúrgico ou clínico) entre pacientes atendidas na rede assistencial do SUS para correção de fratura de fêmur. Brasil, 2007

				Não óbito	Óbito	Total
CIRÚRGICO	Região	NORTE	Frequência	267	6	273
			% Região	97,80%	2,20%	100%
	NORDESTE	Frequência	2849	66	2915	
		% Região	97,74%	2,26%	100%	
	SUDESTE	Frequência	7652	311	7963	
		% Região	96,09%	3,90%	100%	
	SUL	Frequência	2440	107	2547	
		% Região	95,80%	4,20%	100%	
	CENTRO-OESTE	Frequência	752	20	772	
		% Região	97,41%	2,59%	100%	
Total	Frequência		13960	510	14470	
	% Região		96,48%	3,52%	100%	
CLÍNICO	Região	NORTE	Frequência	142	4	146
			% Região	97,26%	2,74%	100%
	NORDESTE	Frequência	461	26	487	
		% Região	94,66%	5,34%	100%	
	SUDESTE	Frequência	610	132	742	
		% Região	82,21%	17,79%	100%	
	SUL	Frequência	139	17	156	
		% Região	89,10%	10,90%	100%	
	CENTRO-OESTE	Frequência	44	1	45	
		% Região	97,78%	2,22%	100%	
Total	Frequência		1396	180	1576	
	% Região		88,58%	11,42%	100%	

Fonte: SIH-SUS/DATASUS

A análise dos dados de letalidade por faixa etária e por região (tabela 19) mostra uma discrepância entre as taxas, que são maiores nas regiões Sul e Sudeste, diferença que aumenta com a faixa etária. Na faixa etária de 80 anos ou mais, as taxas de letalidade nas regiões Sul e SE foram de 5,6% e 6,7%, respectivamente, enquanto que na região Nordeste, de 3,3%.

Tabela 19. Distribuição da letalidade hospitalar, por região e por faixa etária, entre pacientes atendidas na rede assistencial do SUS para correção de fratura de fêmur. Brasil, 2007

Brasil, 2007

Faixa Etária				Não Morte	Morte	Total
65-69	Região	NORTE	Frequência	43	1	44
			% Região	97,7%	2,3%	100,0%
			% Total	3,1%	0,1%	3,2%
		NORDESTE	Frequência	267	6	273
			% Região	97,8%	2,2%	100,0%
			% Total	19,3%	0,4%	19,7%
		SUDESTE	Frequência	748	24	772
			% Região	96,9%	3,1%	100,0%
			% Total	54,0%	1,7%	55,7%
		SUL	Frequência	213	5	218
			% Região	97,7%	2,3%	100,0%
			% Total	15,4%	0,4%	15,7%
		CENTRO-OESTE	Frequência	79	0	79
			% Região	100,0%	0,0%	100,0%
			% Total	5,7%	0,0%	5,7%
	Total	Frequência	1350	36	1386	
		% Região	97,4%	2,6%	100,0%	
		% Total	97,4%	2,6%	100,0%	
70-74	Região	NORTE	Frequência	79	0	79
			% Região	100,0%	0,0%	100,0%
			% Total	3,4%	0,0%	3,4%
		NORDESTE	Frequência	442	4	446
			% Região	99,1%	0,9%	100,0%
			% Total	18,9%	0,2%	19,1%
		SUDESTE	Frequência	1240	30	1270
			% Região	97,6%	2,4%	100,0%
			% Total	53,2%	1,3%	54,4%
		SUL	Frequência	370	11	381
			% Região	97,1%	2,9%	100,0%
			% Total	15,9%	0,5%	16,3%
		CENTRO-OESTE	Frequência	155	2	157
			% Região	98,7%	1,3%	100,0%
			% Total	6,6%	0,1%	6,7%
	Total	Frequência	2286	47	2333	
		% Região	98,0%	2,0%	100,0%	
		% Total	98,0%	2,0%	100,0%	
75-79	Região	NORTE	Frequência	87	1	88
			% Região	98,9%	1,1%	100,0%
			% Total	2,6%	0,0%	2,6%
		NORDESTE	Frequência	663	16	679
			% Região	97,6%	2,4%	100,0%
			% Total	19,6%	0,5%	20,1%
		SUDESTE	Frequência	1772	66	1838
			% Região	96,4%	3,6%	100,0%
			% Total	52,5%	2,0%	54,5%
		SUL	Frequência	588	24	612
			% Região	96,1%	3,9%	100,0%
			% Total	17,4%	0,7%	18,1%
		CENTRO-OESTE	Frequência	154	4	158

			% Região	97,5%	2,5%	100,0%
			% Total	4,6%	0,1%	4,7%
Total			Frequência	3264	111	3375
			% Região	96,7%	3,3%	100,0%
			% Total	96,7%	3,3%	100,0%
80-mais	Região	NORTE	Frequência	200	8	208
			% Região	96,2%	3,8%	100,0%
			% Total	2,2%	0,1%	2,3%
		NORDESTE	Frequência	1938	66	2004
			% Região	96,7%	3,3%	100,0%
			% Total	21,6%	0,7%	22,4%
		SUDESTE	Frequência	4502	323	4825
			% Região	93,3%	6,7%	100,0%
			% Total	50,3%	3,6%	53,9%
		SUL	Frequência	1408	84	1492
			% Região	94,4%	5,6%	100,0%
			% Total	15,7%	0,9%	16,7%
		CENTRO-OESTE	Frequência	408	15	423
			% Região	96,5%	3,5%	100,0%
			% Total	4,6%	0,2%	4,7%
		Total	Frequência	8456	496	8952
			% Região	94,5%	5,5%	100,0%
			% Total	94,5%	5,5%	100,0%

Fonte: SIH-SUS/DATASUS

II. Síntese dos dados utilizados na análise de decisão para o 2º Recorte

A primeira alternativa considerada na análise de decisão diz respeito ao tratamento realizado em serviços de alta efetividade técnica e os parâmetros utilizados na estimativa da efetividade destes serviços de alta efetividade para o tratamento da fratura de fêmur osteoporótica em idosos foram baseados em dados da literatura internacional, após busca na literatura, conforme anteriormente referido na metodologia.

No modelo de análise de decisão foi utilizada categorização hipotética dos serviços assistenciais para a atenção à fratura de fêmur como de “baixa efetividade”, referindo-se a tratamento cirúrgico realizado no âmbito do SUS e de “muito baixa efetividade”, referindo-se a tratamento clínico também realizado na rede assistencial do SUS. Embora inicialmente os tratamentos clínicos e cirúrgicos realizados no SUS fizessem parte de um mesmo ramo da árvore de decisão, optou-se por tratar estes tipos de tratamentos como ramos separados na árvore de decisão no intuito de obviar as diferenças de efetividade entre os dois tipos de tratamento e porque o percentual de procedimentos clínicos realizados é muito superior ao esperado quando a opção por não realizar a cirurgia está relacionada apenas ao perfil de gravidade do paciente.

As informações necessárias à análise da efetividade do tratamento da fratura de fêmur no SUS foram sintetizadas, tendo como referência a dissertação de Maria Dolores Nogueira (Nogueira, 2009). Segundo a referida autora, os dados incluídos no segundo recorte foram extraídos do banco de dados do SIH/SUS-DATASUS. As informações consideradas mais relevantes para esta análise foram sumarizadas no tópico anterior.

No preenchimento da árvore de decisão referente a este segundo recorte, em decorrência de lacunas nos bancos de dados disponíveis, foi necessário arbitrar alguns valores necessários à análise de decisão. Estes valores foram baseados na literatura nacional e internacional, e, considerando a impossibilidade de estabelecer o tamanho da incerteza associada a estes valores arbitrados, foi conduzida análise de sensibilidade.

a) População estudada

No modelo trabalhado neste estudo, a simulação para tratamento da fratura de fêmur foi baseada em duas coortes hipotéticas de mulheres com 65 anos ou mais submetidas ao tratamento, uma com 60 e outra com 55 mulheres. Estas coortes hipotéticas se referem ao número esperado de fraturas caso não haja tratamento preventivo e caso haja intervenção de prevenção secundária, respectivamente, segundo modelo utilizado e árvore de decisão do primeiro recorte deste trabalho.

Para o cálculo do custo total de uma intervenção a ser introduzida nos serviços assistenciais do SUS, a população de mulheres com idade igual ou superior a 65 anos usuárias do SUS foi estimada em 5.328.874, considerando dados do IBGE de 2007 e uma cobertura do SUS de 75% da população nesta faixa etária.

b) Tipo de tratamento realizado

Segundo a base de dados SIH/SUS, 86,9% das mulheres internadas em serviços tradicionais foram submetidas a tratamento cirúrgico e 13,1% foram submetidas a procedimentos clínicos.

c) Mortalidade associada à fratura de fêmur

A mortalidade hospitalar observada no banco de dados do SIH/SUS foi de 4,3%, considerando os tipos de tratamento a que as pacientes foram submetidas, observou-se que a mortalidade associada a procedimentos cirúrgicos foi de 3,5% e

ao tratamento conservador foi de 11,4% (Nogueira, 2009).

Tendo em vista que no banco de dados utilizado estão disponíveis somente informações sobre mortalidade intra-hospitalar, foi necessário estimar a mortalidade após 90 dias da internação, com a finalidade de comparar os dados com a literatura nacional e internacional. Para a estimativa, Nogueira (2009) realizou análise comparativa com banco de dados de estudo desenvolvido no âmbito de serviço de excelência do SUS (trabalho ainda não publicado), e, partindo das diferenças observadas neste estudo entre mortalidade intra-hospitalar e após 90 dias, estimou dados de mortalidade para o banco de dados SIH-SUS/DATASUS.

Utilizando o mesmo racional, a taxa de mortalidade estimada após 90 dias de internação de pacientes tratados em serviços de baixa efetividade - tratamento cirúrgico realizado na rede assistencial do SUS foi de 9,5%. Para serviços de efetividade muito baixa – tratamento conservador realizado na rede assistencial do SUS, a taxa de mortalidade após 90 dias foi estimada em 29,9% .

d) Probabilidade de recuperação com seqüela e sem seqüela das pacientes após o tratamento da fratura de fêmur osteoporótica

O percentual de pacientes com recuperação sem seqüela, 90 dias após a fratura, após a intervenção, foi estimado, para a atenção de alta efetividade, em 57%; para o grupo submetido a tratamento cirúrgico no SUS, foi de 44%, percentuais estimados com base no ensaio de Vidán *et al* (2005). Para as pacientes submetidas a tratamento conservador, admitiu-se que todas as que não foram a óbito, se recuperaram com seqüelas.

e) Estimativa de sobrevida após tratamento da fratura de fêmur osteoporótica

Dados da Tábua Completa de Mortalidade do IBGE para a população feminina em 2007 foram utilizados para estimar a sobrevida de mulheres com 65 anos ou mais que não sofreram fratura de fêmur osteoporótica. Tendo em vista que o maior número de fraturas observadas ocorreu em mulheres com 76 anos, a sobrevida nesta idade foi utilizada para fins de cálculo de sobrevida para mulheres que não sofreram fratura, qual seja, 11,8 anos.

Utilizando a estimativa de efetividade para os primeiros 90 dias após a internação dos pacientes fraturados, para fins desta análise de decisão, foi realizada simulação considerando sobrevida nos anos subsequentes das mulheres que receberam tratamento para fratura de fêmur.

No caso das pacientes que se recuperaram sem seqüelas, considerou-se que a sobrevida das mesmas seria igual a das mulheres que não sofreram fratura. Para as do grupo recuperação com seqüela, arbitrou-se que as mesmas teriam sobrevida diminuída em 25%, quando comparadas às mulheres que não sofreram fratura, ou seja, 8,9 anos.

f) Estimativa de QALY – valores de Qol utilizados

No Brasil, não estão disponíveis na literatura estudos bem desenhados que estabeleçam medida de qualidade de vida da nossa população, de maneira geral, nos moldes requeridos nas avaliações econômicas.

Dadas estas limitações, foram arbitrados valores de Qol com base na literatura internacional. Temos clareza que estes valores não refletem a nossa realidade, o que acarretará certo grau de incerteza à nossa análise de decisão, no que se refere à estimativa de QALY. Arbitrou-se uma diminuição de 25% no valor de Qol para pacientes submetidos ao tratamento cirúrgico no SUS, e uma diminuição de 25% desse valor para pacientes submetidos a procedimentos clínicos no SUS.

Com base no estudo de Tosteson et al (2008) e Christensen et al (2005), descritos no início deste capítulo, estimou-se valores de Qol para a população saudável e para a população fraturada. Para as mulheres que se recuperaram sem seqüela, a partir do segundo ano após a fratura, foram considerados os mesmos valores de mulheres que não sofreram fratura, que foi de 0,771 (Hanmer et al, 2006, apud Tosteson et al, 2008). Brazier et al (2002) referem que a perda de QALY é maior no ano em que ocorre a fratura e que nos anos subseqüentes os valores de Qol tendem a melhorar, partindo desta referência, foram utilizados os valores de redução de 0,795 para o primeiro ano de fratura e de 0,85 para pacientes com seqüela nos anos subseqüentes (Brazier et al, 2002).

No quadro 9 pode ser observada a síntese dos parâmetros utilizados para preenchimento da árvore de decisão. Nas figuras 10 e 11, são apresentadas as árvores de decisão para o segundo recorte, cujo desfecho foi apresentado em termos de anos de vida salvos e de QALY, para os cenários de tratamento de 60 fraturas e de 55 fraturas, respectivamente.

Quadro 9 - Síntese dos parâmetros utilizados na análise de decisão do segundo recorte

Parâmetros utilizados			
	Efetividade Alta (%)	Efetividade Baixa (%)	Efetividade Muito Baixa (%)
Óbito nos três primeiros meses após FFO	8*	9,5	29,9
Probabilidade de recuperação sem seqüelas	57	44	0
Probabilidade de recuperação com seqüelas	43	56	100
Expectativa média de sobrevida (em anos)			
Sobrevida em mulheres com seqüelas	8,9		
Sobrevida em mulheres sem seqüelas	11,8		
Valores utilizados para estimar QALY			
Qol sem fratura	0,771		
Qol no 1o. ano da fratura	0,614487		
Qol após 1º. ano com seqüela	0,65535		
Qol após 1o. ano com seqüela SUS Cirúrgico	0,4915125		
Qol 1o. ano da fratura SUS Clínico	0,345648938		
Qol após 1o. ano com seqüela Clínico	0,368634375		

(*) Taxa de mortalidade após 90 dias em serviços de alta efetividade baseada em estudo prospectivo, em população de maiores de 65 anos, conduzido por Cree et al (2000);

Fontes: Banco de Dados SIH/SUS 2007; Vidán et al (2005); Tábua de Mortalidade do IBGE, Tosteson et al (2008) e Christensen et al (2005).

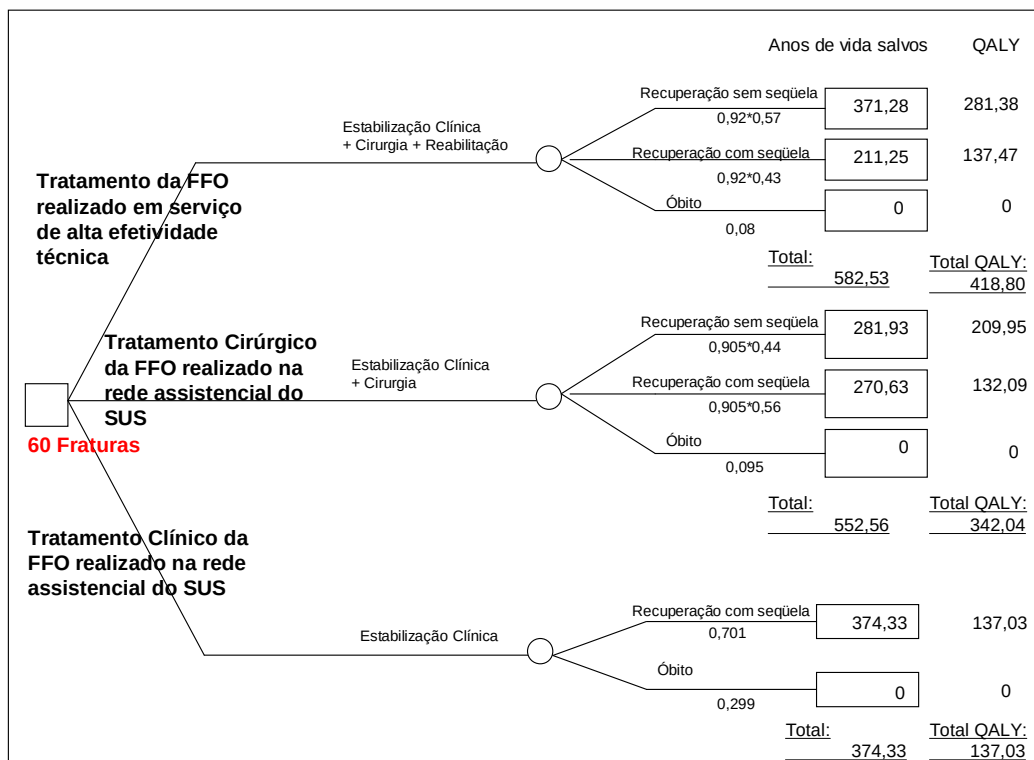


Figura 10. Árvore de decisão Segundo Recorte – Tratamento da FFO em serviços com efetividades diferentes (efetividade do SUS *versus* alta efetividade), considerando o tratamento de 60 fraturas

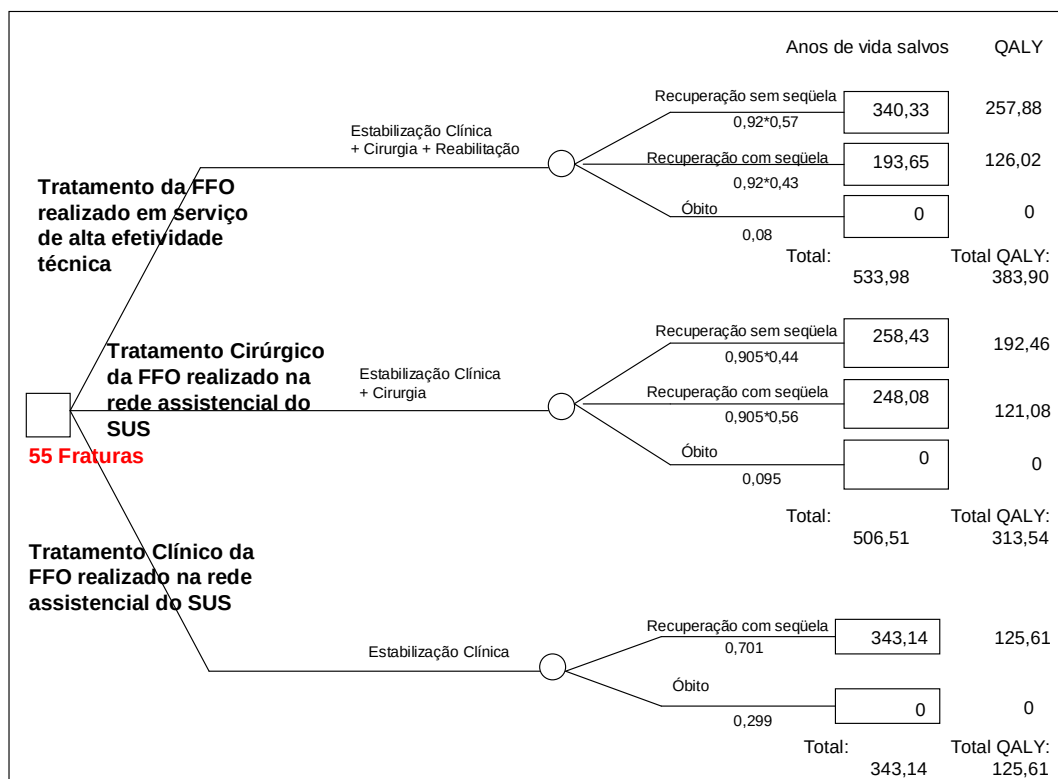


Figura 11. Árvore de decisão Segundo Recorte – Tratamento da FFO em serviços com efetividades diferentes (efetividade do SUS *versus* alta efetividade), considerando o tratamento de 55 fraturas

4.3.2 Estimativa de Custos associados às alternativas de tratamento da fratura de fêmur osteoporótica

a) Tratamento de alta efetividade

Para estimar os custos do tratamento a fratura em serviço de alta efetividade foi utilizado como referência estudo de Zathraeus et al (2002), no que se refere aos itens de custo e na quantidade de utilização de cada item. Os valores associados aos itens de despesa foram valorados a partir de dados do SIH-SUS/DATASUS e da tabela de procedimentos do SUS.

Zethraeus et al (2002) realizaram estudo avaliando custo e qualidade de vida associados a fraturas osteoporóticas na população sueca. O estudo dos custos foi realizado tendo como perspectiva a da sociedade e, para coleta de dados, os autores utilizaram informações de prontuário e entrevista com os pacientes. O horizonte temporal trabalhado foi de 1 ano. Como elementos de custo direto para o sistema de saúde foram elencados: cuidados com o paciente durante internação hospitalar, exames de RX e custos de cuidados com idosos fora da assistência hospitalar.

Na estimativa proposta para este trabalho foram incluídos apenas os itens de custos referentes à assistência hospitalar do trabalho de Zathraeus et al (2002) e foi acrescentado aos custos a visita do Geriatra, baseado no estudo de Vidán *et al* (2005).

Tabela 20. Estimativa de custos hospitalares para a atenção à fratura de fêmur osteoporótica em serviços de alta efetividade, por fratura

Itens de custo	Frequência	Valor Unitário (R\$)	Valor Total (R\$)
Procedimento cirúrgico	1,00	1.931,48	1.931,48
Exames de Raio X	3,40	19,60	66,64
<i>Visitas Ortopedia</i>			
Médico Ortopedista	1,40	9,05	12,67
Médico Geriatra	4,50	9,05	40,73
Fisioterapeuta	4,50	6,35	28,58
Enfermeiro	4,50	6,35	28,58
Terapeuta Ocupacional	0,60	6,35	3,81
Total			2.112,48

Fonte: Adaptado de Zathraeus et al (2002)

b) Tratamento cirúrgico e clínico realizados em serviços assistenciais do SUS (baixa e muito baixa efetividade)

Na estimativa do valor médio de desembolso para o tratamento das FFO pelo SUS foram considerados apenas custos de internação. Utilizou-se a base de dados do SIH/SUS, considerando procedimentos associados aos diagnósticos principais S720 – Fratura de colo de Fêmur, S721 – Fratura Trocantérica e S722 – Fratura Subtrocantérica e relacionados exclusivamente a fratura de fêmur osteoporótica.

Para fins do cálculo dos custos, os procedimentos foram categorizados em conservadores e cirúrgicos. Os valores médios de procedimentos cirúrgicos foram considerados para a estimativa de custo-efetividade do tratamento de baixa efetividade e os valores médios de procedimentos conservadores foram utilizados na estimativa de custo-efetividade do tratamento de muito baixa efetividade da FFO.

O valor médio de procedimento inclui na sua composição custos de serviços hospitalares, profissionais, de exames necessários, acompanhante, da prótese, sangue, anestesia e UTI (val_sh; val_sp; val_sadt; val_acomp; val_ortp; val_sangue; val_sadtsr; val_obsang; val_uti).

Na tabela 21, podem ser observados, de forma detalhada, os procedimentos incluídos na estimativa de custo dos procedimentos cirúrgicos: a frequência, os custos associados a cada tipo de procedimento, valor médio de prótese, de UTI e a média de permanência dos pacientes no ambiente hospitalar.

Tabela 21. Frequência, valor total, valor médio e média de permanência para procedimentos cirúrgicos realizados em mulheres com mais de 65 anos com diagnóstico principal de fratura de colo de fêmur, fratura trocantérica ou fratura subtrocantérica. Brasil, 2007

Tipo de Procedimento Cirúrgico	Frequência	Valor Total (R\$)	Valor Médio (R\$)	Valor Médio da Prótese (R\$) *	Valor Médio UTI (R\$)*	Média de Permanência (Dias)
Artroplastia parcial do quadril	2.092	5.748.990,38	2.748,08	963,97	125,98	9,73
Tratamento cirúrgico da fratura do colo do fêmur	2.892	5.032.978,85	1.740,31	568,27	116,35	9,00
Tratamento cirúrgico da fratura transtrocanteriana	8.950	16.255.359,80	1.816,24	570,94	95,34	8,44

Epifisiodesse do trocanter maior do fêmur	3	2.524,65	841,55	42,80	-	8,33
Tratamento cirúrgico da fratura subtrocanteriana	533	908.718,41	1.704,91	725,00	112,69	9,94
TOTAL	14.470	27.948.572,09	1.931,48	574,20	90,07	9,09

(*) Optou-se por apresentar em separado os valores médios da Prótese e de UTI como forma de mostrar a participação destes valores no custo total procedimento, entretanto, conforme detalhado anteriormente, estes valores já estão computados no valor total.

Fonte: Base de Dados SIH/SUS – 2007

Na tabela 22, podem ser observados, de forma detalhada, a frequência e os elementos de custo incluídos na estimativa de custo dos procedimentos conservadores: os custos associados a cada tipo de procedimento e a média de tempo de permanência dos pacientes no ambiente hospitalar.

Tabela 22. Procedimentos conservadores realizados em pacientes com diagnóstico principal de fratura de colo de fêmur, fratura trocantérica ou fratura subtrocantérica: frequência, valor total, valor médio e média de permanência. Brasil, 2007

Tipo de procedimento	Frequência	Valor Total (R\$)	Valor Médio (R\$)	Média de Permanência (Dias)
Instalação de tração cutânea	4	79,79	19,96	2,50
Redução incruenta da fratura de fêmur	188	52.889,66	281,33	7,54
Tratamento conservador da fratura da extremidade proximal do fêmur	1.349	448.478,22	332,45	10,87
Tratamento conservador da avulsão do grande trocanter	26	7.890,77	303,49	14,42
Tratamento conservador da avulsão do grande trocanter e do pequeno trocanter do fêmur	6	5.506,33	917,72	12,17
Tratamento conservador da avulsão do pequeno trocanter do fêmur	3	377,78	125,93	3,33
TOTAL	1.576	515.222,55	326,92	8,47

Fonte: Base de Dados SIH/SUS – 2007

4.3.3 Estimativas de custo-efetividade das alternativas de atenção para fratura de fêmur osteoporótica realizada em serviços alta, baixa e muito baixa efetividade

Tendo com parâmetros as informações de custo e efetividade detalhadas nos tópicos anteriores, foram comparados os custos adicionais requeridos para obter efetividade e utilidade adicionais, possibilitando estimar a razão de custo-efetividade/custo-utilidade incremental. No caso das intervenções ora avaliadas, a medida de efetividade empregada foi “anos de vida salvos” e “anos de vida ganhos ajustados pela qualidade” - QALY.

No quadro 10, são apresentados os custos e as medidas de efetividade das intervenções realizadas em serviços de alta, baixa e muito baixa efetividade.

Quadro 10: Parâmetros utilizados na estimativa de custo-efetividade/custo-utilidade para alternativas de tratamento da Fratura de Fêmur Osteoporótica

Alternativa/ Parâmetro	Anos de vida salvos	QALYs
Cenário 1: Tratamento de 60 fraturas		
Tratamento à FFO de alta efetividade	582,53	418,80
Tratamento à FFO de baixa efetividade (tto cirúrgico SUS)	552,56	342,04
Tratamento à FFO de muito baixa efetividade (tto conservador SUS)	374,33	137,03
	Valor Estimado por fratura (em R\$ de 2008)	Valor Estimado para uma coorte hipotética de 60 mulheres fraturadas
Tratamento à FFO de alta efetividade	2.112,48	126.748,80
Tratamento à FFO de baixa efetividade (tto cirúrgico SUS)	1.931,48	115.888,80
Tratamento à FFO de muito baixa efetividade (tto conservador SUS)	326,92	19.615,20

Em uma primeira análise, foram estimados os custos incrementais de custo-efetividade e custo-utilidade, comparando as alternativas de alta e baixa efetividade com a alternativa menos efetiva, que foi o tratamento conservador (procedimentos não cirúrgicos) realizado no âmbito do SUS. Nas tabelas abaixo, é possível verificar o resultado destas estimativas.

Tabela 23. Estimativa de custo-efetividade incremental das alternativas de tratamento da fratura de fêmur osteoporótica, quando comparadas com a alternativa menos efetiva

	ΔC (R\$)	ΔE	$\Delta C / \Delta E$ (R\$)
Estimativa de ACE Incremental em relação à alternativa menos efetiva	Extra-custos em valores de 2008	Δ Anos de vida salvos	Custo incremental por ano de vida salvo
Tratamento da FFO de alta efetividade	107.133,60	208,20	514,57
Tratamento da FFO de baixa efetividade	96.273,60	178,23	540,16

Tabela 24. Estimativa de custo-utilidade incremental das alternativas de tratamento à fratura de fêmur osteoporótica, quando comparadas com a alternativa menos efetiva.

	ΔC (R\$)	ΔE	$\Delta C / \Delta E$ (R\$)
Estimativa de ACU Incremental em relação à alternativa menos efetiva	Extra-custos em valores de 2008	Δ QALYs	Custo incremental por QALY
Tratamento da FFO de alta efetividade	107.133,60	281,77	R\$ 380,22
Tratamento da FFO de baixa efetividade	96.273,60	205,01	R\$ 469,60

O tratamento à Fratura de Fêmur Osteoporótica em serviço de alta efetividade se configura como a alternativa com melhor relação custo-efetividade e custo-utilidade, conforme estimativas apresentadas.

Na tabela 25, está apresentada estimativa de custo-efetividade/custo-utilidade, excluído a alternativa menos efetiva, com a finalidade de avaliar o custo incremental por ano de vida salvo e por QALY ganho, quando comparamos intervenção de alta efetividade com o tratamento cirúrgico realizado na rede assistencial do SUS. Observou-se um custo incremental de R\$ 362,36 por ano de vida salvo e de R\$ 141,48 por QALY ganho.

Tabela 25: Estimativa de custo-efetividade/custo-utilidade incremental da intervenção Tratamento da FFO em serviço de alta efetividade em comparação com o tratamento cirúrgico da FFO em serviço tradicional do SUS (baixa efetividade), em uma coorte hipotética de 60 pacientes com fraturas tratadas

	Custos (R\$)	Anos de Vida Salvos	QALY
Tratamento da FFO de alta efetividade	126.748,80	582,53	418,80
Tratamento da FFO de baixa efetividade	115.888,80	552,56	342,04
Diferença de Custos	10.860,00	29,97	76,76
Custo Incremental por Ano de Vida Salvo	362,36		
Custo Incremental por QALY ganho	141,48		

4.3.4 Análise de sensibilidade

a) Mortalidade após um ano de fratura

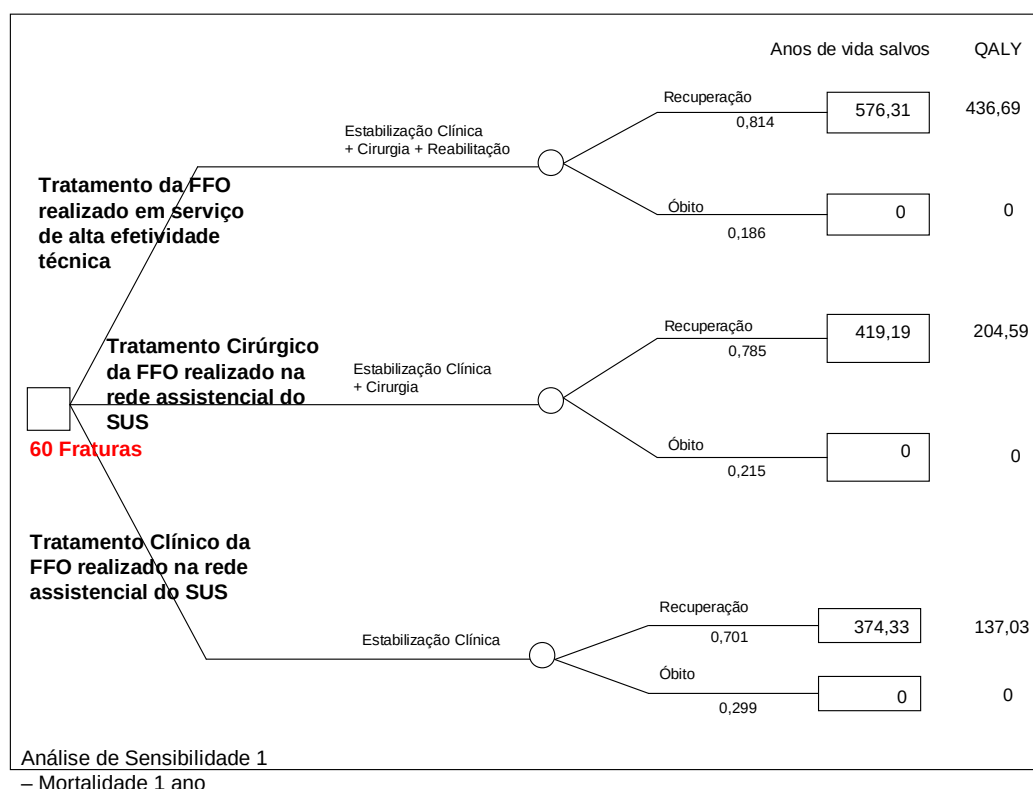
A mortalidade após um ano de fratura é um dado largamente utilizado na literatura nacional e internacional. Com não foi possível obter uma estimativa de mortalidade após um ano de fratura de fêmur a partir da base de dados SIH-SUS, optou-se por realizar análise de sensibilidade.

Os dados de mortalidade após o primeiro ano da fratura foram extraídos de estudos nacionais e internacionais. Em estudo conduzido por Vidal, Coeli, Pinheiro e Camargo Jr.(2006), os autores obtiveram uma taxa de mortalidade de 21,5% em pacientes submetidos a tratamento de fratura de fêmur osteoporótica no SUS após um ano. Grima *et al* (2008) observaram uma mortalidade de 18,6% no primeiro ano após fratura.

Para fins desta análise de sensibilidade, foram consideradas apenas as probabilidades de Óbito e Recuperação.

A ponderação de QALY utilizado no primeiro ano após a fratura foi de 0,6145 para serviços de alta efetividade; 0,46086525 para serviços de baixa efetividade e de 0,35 para serviços de muito baixa efetividade. Nos anos subseqüentes, considerando um horizonte temporal de cinco anos, admitiu-se que as pacientes atendidas em serviços de alta efetividade retornariam aos níveis de QALY antes da fratura, considerando o valor de 0,771; para serviços de baixa efetividade, 0,4915; e as pacientes tratadas em serviços de muito baixa efetividade, o valor de Qol utilizado foi de 0,3686.

Na figura 12, está representada a árvore de decisão considerando os parâmetros acima mencionados.



Nota: Parâmetro Óbito 0,186 tem como fonte Grima (2008); Parâmetro Óbito 0,215 tem como fonte Vidal *et al* (2006)

Figura 12. Árvore de decisão Segundo Recorte – Tratamento da FFO em serviços com efetividades diferentes (efetividade do SUS *versus* alta efetividade), considerando o tratamento de 60 fraturas, e mortalidade após 1 ano da fratura de fêmur osteoporótica

Conforme a tabela 26, quando comparamos a alternativa de tratamento em serviços de alta efetividade técnica com serviço de baixa efetividade (tratamento cirúrgico no SUS), o custo incremental por ano de vida salvo passa a ser de R\$ 69,12 e o custo por QALY ganho de R\$ 46,79, representando uma diminuição de 81% e 67%, respectivamente.

Tabela 26: Estimativa de custo-efetividade/custo-utilidade incremental da intervenção Tratamento da FFO em serviço de alta efetividade em comparação com o tratamento cirúrgico da FFO em serviço tradicional do SUS (baixa efetividade), em uma coorte hipotética de 60 mulheres tratadas, conservadoramente ou não.

	Custo (R\$)	Anos de Vida Salvos	QALY
Tratamento à FFO de alta efetividade	126.748,80	576,31	436,69
Tratamento à FFO de baixa efetividade	115.888,80	419,19	204,59
Diferença de Custos	10.860,00	157,12	232,10
Custo Incremental por Ano de Vida Salvo	69,12		
Custo Incremental por QALY ganho	46,79		

b) Custos dos procedimentos de Alta Efetividade

Para fins de análise de sensibilidade, considerando os custos do tratamento à fratura de fêmur de alta efetividade, utilizou-se como referência estudo de Bracco et al (2009). Com base em sistema de custo de um hospital universitário, o autor encontrou um custo médio por cirurgia de R\$ 8.266,25. O custo dos procedimentos de baixa e muito baixa efetividade foram mantidos. Foram utilizados os parâmetros de efetividade apresentados na árvore de decisão referente à mortalidade após um ano da fratura (figura 12). O resultado desta análise foi apresentado na tabela 27.

Tabela 27: Estimativa de custo-efetividade/custo-utilidade incremental da intervenção Tratamento da FFO em serviço de alta efetividade em comparação com o tratamento cirúrgico da FFO em serviço tradicional do SUS (baixa efetividade), em uma coorte hipotética de 60 mulheres tratadas, conservadoramente ou não.

	Custo (R\$)	Anos de Vida Salvos	QALY
Tratamento à FFO de alta efetividade	R\$ 495.975,00	576,31	436,69
Tratamento à FFO de baixa efetividade	R\$ 115.888,80	419,19	204,59
Diferença de Custos	R\$ 380.086,20	157,12	232,10
Custo Incremental por Ano de Vida Salvo	R\$ 2.419,05		
Custo Incremental por QALY ganho	R\$ 1.637,61		

É possível observar na tabela 27 que, com o aumento no custo do tratamento cirúrgico de alta efetividade da fratura de fêmur, observa-se um aumento substancial nos custos incrementais por ano de vida salvo e por QALY ganhos, quando comparamos com a análise inicial apresentada na tabela 25, passando de R\$ 362,36 para R\$ 2.419,05 por ano de vida salvo e de R\$ 141,48 para R\$ 1.637,61 por QALY ganho.

4.4 Análise comparativa entre os dois recortes trabalhados e cálculo da razão custo-efetividade incremental entre a alternativa de prevenção mais custo-efetiva e o tratamento da fratura de fêmur osteoporótica mais custo-efetivo

A análise comparativa dos dois recortes, tanto para prevenção secundária como para o tratamento da FFO, foi realizada considerando os dados obtidos nas estimativas trabalhadas nos tópicos anteriores deste trabalho, utilizando para a comparação os desfechos anos de vida salvos e QALY ganhos.

No primeiro recorte, que comparou medidas para prevenção secundária versus alternativa expectante, a intervenção dominante após a estimativa de custo-efetividade foi a alternativa de não realizar screening e administrar Cálcio associado

à Vitamina D para a Coorte de 1000 mulheres com 65 anos ou mais. Como medida de efetividade observou-se que, com esta intervenção, seria possível evitar 5 fraturas na referida coorte, com um custo de R\$ 328.500,00, assim, o valor gasto por fratura evitada seria de R\$ 65.700,00.

No intuito de permitir a comparação entre este dado e os dados referentes ao segundo recorte, partindo do desfecho fraturas evitadas, a efetividade da medida de prevenção secundária mais custo efetiva foi calculada em termos de anos de vida salvos e QALY. Assim, ao resultado “cinco fraturas evitadas” foi multiplicada a expectativa de vida das mulheres sem fratura, anteriormente estimado em 11,8 anos, resultando em 59 anos de vida ganhos. Posteriormente, foi multiplicado o Qol relativo a pessoas saudáveis (0,771), resultando em 45,49 QALY ganhos para as 5 fraturas evitadas com prevenção secundária.

No segundo recorte, que comparou tratamento à fratura de fêmur osteoporótica de alta efetividade, utilizando parâmetros de estudos bem desenhados, com tratamento cirúrgico e conservador realizado em serviços da rede assistencial do SUS, a estimativa apontou o tratamento de alta efetividade como o mais custo-efetivo e com melhor relação de custo-utilidade.

Na terceira etapa de nossa estimativa de custo-efetividade, foram comparadas a alternativa mais custo-efetiva dentre as intervenções preventivas apresentadas no primeiro recorte *versus* a alternativa mais custo-efetiva observada no segundo recorte.

Com o objetivo de estimar o valor total de anos de vida salvos para a alternativa de prevenção secundária mais custo-efetiva, foi montada uma árvore de decisão (no segundo recorde) considerando o tratamento de 55 fraturas, que é o total de fraturas esperadas em uma coorte de 1000 mulheres submetidas a medidas de prevenção secundária. Aos anos de vida salvos no tratamento de 55 fraturas realizados em serviços tradicionais do SUS foram adicionados os anos de vida salvos com as 5 fraturas evitadas.

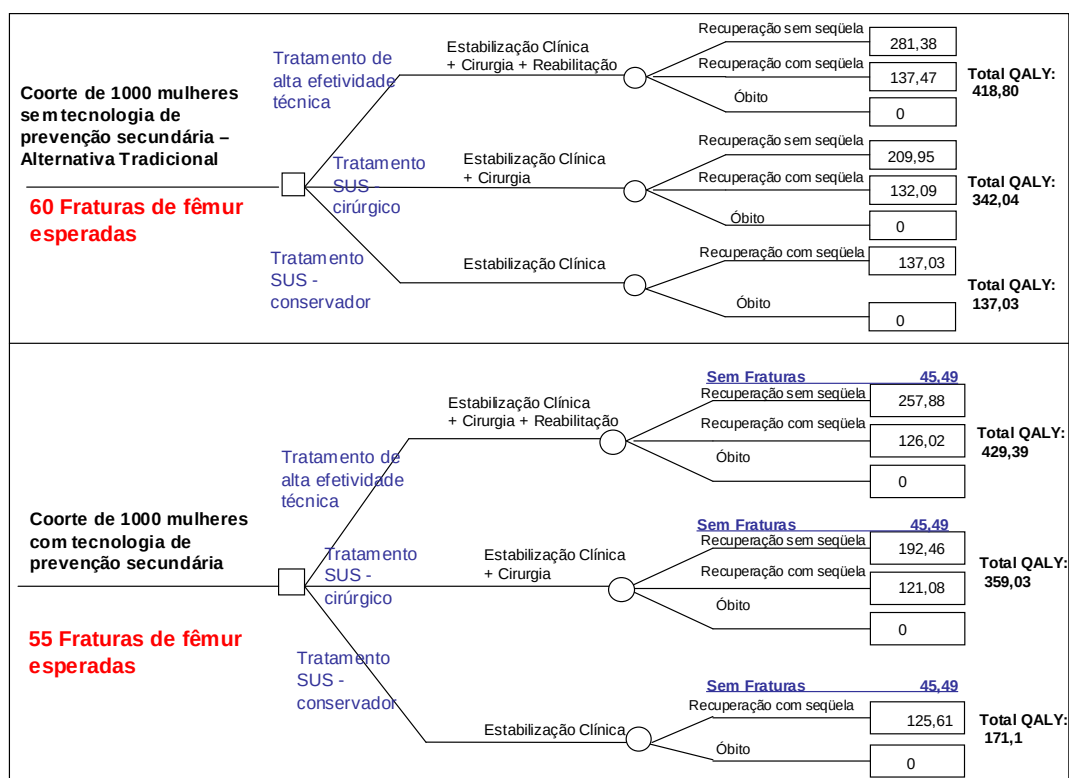


Figura 13. Terceiro Recorte – Combinação de alternativas de prevenção secundária e de tratamento das FFOs

No quadro 11, abaixo, são sintetizados os parâmetros utilizados na terceira estimativa de custo-efetividade e custo-utilidade.

Quadro 11: Parâmetros de utilizados na estimativa de custo-efetividade/custo-utilidade de alternativa de prevenção secundária *versus* alternativas de tratamento da Fratura de Fêmur Osteoporótica

Alternativa/ Parâmetro	Anos de vida salvos	QALY
Cenário 1: Tratamento de 60 fraturas		
Tratamento à FFO de alta efetividade	582,53	418,80
Tratamento à FFO de baixa efetividade	552,56	342,04
Tratamento à FFO de muito baixa efetividade	374,33	137,03
Cenário 2: Tratamento de 55 fraturas + Medida de Prevenção Secundária		
Tratamento à FFO de alta efetividade*	589,38	426,61
Tratamento à FFO de baixa efetividade*	561,91	359,03
Tratamento à FFO de muito baixa efetividade*	398,54	171,10
	Valor Estimado para uma coorte hipotética de 55 fraturas	Valor Estimado para uma coorte hipotética de 60 fraturas
Tratamento à FFO de alta efetividade	R\$ 116.186,40	R\$ 126.748,80
Tratamento à FFO de baixa efetividade	R\$ 106.231,40	R\$ 115.888,80
Tratamento à FFO de muito baixa efetividade	R\$ 17.980,60	R\$ 19.615,20
Custo para evitar 5 fraturas com alternativa mais custo-efetiva 1o. Recorte ⇒ Cálcio associado à Vitamina D	R\$ 328.500,40	

* Na estimativa de anos de vida salvos e QALYs para o Cenário 2, foram adicionados 55,4 anos de vida salvos e 45,49 QALY, referentes a 5 fraturas evitadas (estimativa de efetividade 1º. Recorte).

Na comparação entre os dois recortes, observa-se que o screening (DMO + prevenção secundária), associado a tratamento conservador da FFO, quando comparado à intervenção tratamento da FFO em serviço de alta efetividade, apresenta maiores custos com menor efetividade, sendo, portanto uma alternativa dominada do ponto de vista do custo /efetividade e do custo/utilidade (tabela 28).

Tabela 28: Estimativa de Custo-Efetividade Incremental comparando screening (DXA + intervenção de prevenção secundária) versus tratamento da FFO

	Custos (R\$)	Anos de Vida Salvos	QALY
DMO+ Medida de Prevenção Secundária +Tratamento à FFO em serviço de muito baixa efetividade (*)	342.212,60	402,14	171,10
Tratamento a FFO de alta efetividade sem medida preventiva (**)	126.748,80	582,53	418,80
Diferença de Custos	215.463,80	-180,39	-247,70
Custo Incremental por Ano de Vida Salvo	(1.194,43)		
Custo Incremental por QALY ganho	(869,85)		

* Tratamento das 55 fraturas com procedimentos conservadores na rede assistencial do SUS.

**Tratamento das 60 fraturas esperadas em uma coorte hipotética de 1000 mulheres, caso não seja realizada medida de prevenção secundária.

Quando são comparadas as alternativas: a) screening (DXA + intervenção de prevenção secundária), associada a tratamento cirúrgico da FFO realizado no SUS *versus* b) tratamento da FFO em serviço de alta efetividade sem medida preventiva – observou-se que a primeira alternativa também é dominada do ponto de vista do custo /efetividade e do custo/utilidade, apresentando uma diferença de custo bem mais elevada que na primeira análise (tabela 29).

Tabela 29: Estimativa de Custo-Efetividade Incremental comparando screening (DXA + intervenção de prevenção secundária) versus tratamento da FFO (alternativa expectante)

	Custo (R\$)	Anos de Vida Salvos	QALY
DMO + Medida de Prevenção Secundária +Tratamento à FFO em serviço de baixa efetividade (*)	434.731,40	565,51	359,03
Tratamento a FFO de alta efetividade sem medida preventiva (**)	126.748,80	582,53	418,80
Diferença de Custos	307.982,60	-17,02	-59,77
Custo Incremental por Ano de Vida Salvo	(18.095,33)		
Custo Incremental por QALY ganho	(5.152,71)		

* Tratamento das 55 fraturas com procedimento cirúrgico na rede assistencial do SUS.

**Tratamento das 60 fraturas esperadas em uma coorte hipotética de 1000 mulheres, caso não seja realizada medida de prevenção secundária.

Ao aplicarmos uma taxa de desconto de 5% tanto nos custos como nos resultados, considerando um horizonte temporal de cinco anos, observamos que não houve alteração na hierarquia das alternativas.

Tabela 30: Estimativa de Custo-Efetividade Incremental comparando screening (DXA + intervenção de prevenção secundária) versus tratamento da FFO, com aplicação de desconto de 5% nos benefícios e nos custos

	Custos (R\$)	Anos de Vida Salvos	QALY
DMO+ Medida de Prevenção Secundária +Tratamento à FFO em serviço de muito baixa efetividade (*)	432.718,67	315,08	126,34
Tratamento a FFO de alta efetividade sem medida preventiva (**)	99.307,68	456,41	328,13
Diferença de Custos	333.410,98	-141,34	-201,79
Custo Incremental por Ano de Vida Salvo	(2.359,00)		
Custo Incremental por QALY ganho	(1.652,27)		

* Tratamento das 55 fraturas com procedimentos conservadores na rede assistencial do SUS.

**Tratamento das 60 fraturas esperadas em uma coorte hipotética de 1000 mulheres, caso não seja realizada medida de prevenção secundária.

Tabela 31: Estimativa de Custo-Efetividade Incremental comparando screening (DXA + intervenção de prevenção secundária) versus tratamento da FFO (alternativa expectante), com aplicação de desconto de 5% nos benefícios e nos custos

	Custo (R\$)	Anos de Vida Salvos	QALY
DMO + Medida de Prevenção Secundária +Tratamento à FFO em serviço de baixa efetividade (*)	501.863,17	443,08	273,58
Tratamento a FFO de alta efetividade sem medida preventiva (**)	99.307,68	456,41	328,13
Diferença de Custos	402.555,48	-13,34	-54,55
Custo Incremental por Ano de Vida Salvo	(30.187,50)		
Custo Incremental por QALY ganho	(7.380,01)		

* Tratamento das 55 fraturas com procedimentos conservadores na rede assistencial do SUS.

**Tratamento das 60 fraturas esperadas em uma coorte hipotética de 1000 mulheres, caso não seja realizada medida de prevenção secundária.

4.4.1 Análise de sensibilidade

Foi realizada análise de sensibilidade multipla para o terceiro recorte utilizando os parâmetros utilizados nas análises de sensibilidade anteriormente apresentadas, quais sejam:

- a) Aderência inicial de 40% para a medida de prevenção secundária (Dolores, 2009);
- b) Mortalidade em 1 ano após fratura (Vidal *et al*, 2006; Grima *et al*, 2008);
- c) Custo da cirurgia (Bracco, 2009).

Os valores de QALY aplicados foram – no primeiro ano: 0,6145 para serviços de alta efetividade; 0,46086525 para serviços de baixa efetividade e de 0,35 para serviços de muito baixa efetividade; nos anos subseqüentes: serviços de alta efetividade retornariam aos níveis de QALY antes da fratura, considerando o valor de 0,771; para serviços de baixa efetividade, 0,4915; e serviços de muito baixa efetividade, o valor de Qol utilizado foi de 0,3686.

Para fins desta análise de sensibilidade, foram consideradas apenas as probabilidades de Óbito e Recuperação e foi considerado um horizonte temporal de cinco anos.

Tabela 32: Estimativa de Custo-Efetividade Incremental comparando screening (DXA + intervenção de prevenção secundária) versus tratamento da FFO (alternativa expectante) – Análise de Sensibilidade

	Custo (R\$)	Anos de Vida Salvos	QALY
Medida de Prevenção Secundária +Tratamento à FFO em serviço de muito baixa efetividade	346.480,60	396,58	164,28
Tratamento a FFO de alta efetividade sem medida preventiva	495.993,00	576,31	436,69
Diferença de Custos	(149.512,40)	-179,73	-272,41
Custo Incremental por Ano de Vida Salvo	831,87		
Custo Incremental por QALY ganho	548,85		

Os dados apresentados na tabela 32 mostram que não existe dominância, ao contrário do que ocorreu nos dados anteriormente apresentados, entretanto, a alternativa que apresenta maior efetividade é a do tratamento à FFO em serviço de alta efetividade e que o custo incremental por ano de vida salvo é de R\$ 831,87 e o custo incremental por QALY ganho é de R\$ 548,85.

5. Discussão

A presente análise explorou relações de custo-efetividade de tecnologias voltadas para o screening/prevenção secundária e para o tratamento da fratura de fêmur osteoporótica. A escolha das alternativas para comparação é justificada tanto pelo impacto financeiro para o SUS da prevenção secundária da osteoporose quanto pela elevada morbi-mortalidade esperada em decorrência das fraturas de fêmur osteoporóticas.

O Ministério da Saúde brasileiro recomenda a prevenção secundária (*screening* com antiosteoporótico) para a população de mulheres com mais de 65 anos (Costa *et al*, 2002). Como idade e sexo são dois fatores de risco que têm apresentado associação com a ocorrência de fratura de fêmur osteoporótica (Cummings *et al*, 1995; Kanis *et al*, 2001), a análise foi focalizada em mulheres com 65 anos ou mais. A escolha dessa faixa etária se justifica na medida em que a) os valores de eficácia correspondentes a estudos bem desenhados foram geralmente obtidos em mulheres dessa faixa etária; b) corresponde ao momento na história natural da doença em que aumenta a probabilidade de ocorrência de fratura osteoporótica e c) é consoante à faixa focalizada pelo Ministério da Saúde, cuja perspectiva é a apontada para a análise de custo nesse estudo.

A primeira barreira encontrada para realizar a estimativa proposta foi relacionada à falta de estudos que respondam sobre a epidemiologia da osteoporose no Brasil e sobre a efetividade das estratégias de prevenção da doença para a população brasileira. No Brasil, ainda não foi possível estabelecer o perfil epidemiológico da osteoporose na população de mulheres na pós-menopausa, pois os estudos disponíveis são voltados para populações específicas e com amostra populacional pouco representativa, como é o caso dos estudos desenvolvidos por Costa-Paiva *et al* (2003), Bandeira e Carvalho (2007) e Faisal-Cury e Zacchello (2007).

Com relação à detecção da osteoporose no Brasil, a alternativa mais difundida no país e no mundo para esse fim é a medida de DMO com a tecnologia DXA que foi incorporada ao SUS no final da década de 1990. Por essas razões, a DXA foi incluída na análise de decisão, embora apresente limitações. A mais importante diz respeito à baixa acurácia prognóstica daquela tecnologia: metade das mulheres que não foi diagnosticada como osteoporótica está sujeita a sofrer fratura de fêmur osteoporótica, bem como metade das mulheres com diagnóstico de osteoporose pode

não sofrer fratura e morrer por outras causas (Marshall et al, 1996, MacLean et al, 2007). Além disso, o *software* utilizado no Brasil não é adaptado à nossa população, pois utiliza parâmetros de normalidade de população jovem caucasiana de países desenvolvidos do hemisfério norte. Isso deve ser um fator de erro na detecção da condição em nosso país, já que alguns fatores de risco importantes para osteoporose e para fratura osteoporótica, como exposição ao sol, idade à menarca, expectativa de vida aos 80 anos, composição étnica e geometria óssea se apresentam de forma mais favorável no Brasil.

A estimativa do efeito do tratamento com antiosteoporóticos, realizada para fins das análises de custo-efetividade, foi baseada em comparação indireta entre as alternativas terapêuticas de prevenção à osteoporose. Estudos de eficácia de comparação direta entre os diferentes antiosteoporóticos, ou seja, estudos “*head-to-head*”, seriam mais adequados para a análise de decisão; entretanto, nem sempre esses tipos de estudos estão disponíveis no momento da avaliação econômica, conforme relatam Drummond e Sculpher (2005).

Nos últimos anos, muitos estudos foram desenvolvidos para avaliar a eficácia de antiosteoporóticos; todavia, em sua maioria avaliam desfechos intermediários, como variação de densidade mineral óssea e alteração nos marcadores de remodelagem óssea. Embora esses sejam desfechos importantes, ainda não é possível estabelecer uma relação entre esses desfechos e o risco de fratura osteoporótica, consequência clínica mais relevante no caso da osteoporose. Para Krauss (2004), dentre as dificuldades de se realizar estudos de ATS está a limitada disponibilidade de estudos primários de boa qualidade sobre o efeito das tecnologias estudadas, principalmente com relação a medidas de resultado de interesse e em populações específicas, como é o caso do nosso estudo. A autora também aponta para a escassez de estudos de síntese de qualidade, sendo freqüente a necessidade da equipe encarregada por uma ATS elaborar uma nova síntese ou refazer as existentes. Nosso grupo de trabalho _osteoporose_ se defrontou com esse problema.

Outro problema identificado foi que as populações selecionadas em alguns dos ensaios clínicos avaliados com a finalidade de estabelecer a eficácia das drogas antiosteoporóticas têm faixa etária superior a 70 anos. A idade é um fator prognóstico importante para o desenvolvimento da doença osteoporótica, podendo estar associada a um maior número de co-morbidades que podem contribuir para o desfecho fratura e morte em decorrência de fratura. Por se tratar de uma população

com maior risco de fratura, favorece um melhor resultado para o grupo de intervenção, devido à maior prevalência esperada nessa amostra populacional.

Na estimativa de efetividade/utilidade para o segundo recorte, foram considerados como desfechos para o tratamento de fratura de fêmur osteoporótica anos de vida salvos e anos de vida ganhos ajustados pela qualidade (QALY). Para estimar os dados de efetividade relacionados ao tratamento da FFO realizada no SUS, foi utilizada a base de dados do SIH-SUS/DATASUS. A utilização dessa base de dados administrativos se justifica pelo amplo acesso e baixo custo na sua obtenção; todavia, tal banco sofre de limitações importantes como sub-registro de óbitos e de comorbidades (Pinheiro *et al*, 2006), por exemplo, o que não invalida sua utilização para os fins do presente estudo.

Após categorização como cirúrgico e não cirúrgico (clínico), verificou-se um percentual de não cirurgia em 13% dos casos. Pinheiro (1999), utilizando a mesma base de dados, porém focalizando a população do Rio de Janeiro, observou que 21,5% da população receberam tratamento clínico e 78,5% tratamento cirúrgico. Embora o percentual de procedimentos clínicos encontrado por Pinheiro (1999) seja maior que o valor encontrado em nosso estudo, o percentual de 13% continua acima do esperado. Em estudo prospectivo, observacional, realizado em dois hospitais-escola que atendem ao Sistema Único de Saúde (SUS) da cidade de São Paulo, conduzido por Fortes *et al* (2008), o percentual de pacientes submetido a tratamento conservador por falta de condição cirúrgica foi de apenas 5,4%. Esse resultado é mais próximo do observado em serviços de efetividade satisfatória, segundo estudos bem desenhados. Hossain *et al* (2009), revisando dados de auditoria na Escócia, referem que 4,3% dos pacientes que sofreram fratura de fêmur em 2004 receberam tratamento não cirúrgico, o que significou um crescimento significativo, pois, em 1998 este percentual era de 2,7%. Faraj (2008), analisando dados de hospital localizado no Reino Unido, entre 1995 e 2002, relatou que um percentual de 1,47% dos pacientes que foram internados com fratura de colo de fêmur não foi submetido a tratamento cirúrgico.

O tempo entre a fratura e a cirurgia tem sido apontado como importante fator para melhoria da efetividade do tratamento da FFO. Estudos de Zuckerman *et al* (1995), Moran *et al* (2005), Bottle *et al* (2006) e de Sund *et al* (2005), analisados em relatório de pesquisa de Krauss (2007), concluíram que existe uma associação positiva entre o aumento do tempo (medido em dias), decorrido após a admissão

hospitalar e a antes da realização da cirurgia, quando esse intervalo é superior a uma variação de 2 a 4 dias (48 - 96 horas), sobre a mortalidade. Esse parâmetro não foi utilizado em nossa análise de decisão porque ele não estava disponível nem foi possível inferir o seu valor a partir da base de dados estudada (SIH/SUS), sendo esta uma limitação de nossa análise.

Estudo prospectivo incluindo idosos internados com fratura proximal do fêmur em Minas Gerais, realizado por Cunha e Veado (2006), apontou um tempo médio de 4,1 dias decorrido desde a fratura até a cirurgia, entretanto os autores posteriormente relatam que este período diz respeito ao período entre a internação e a cirurgia. Fortes *et al* (2008), relataram uma média de dias entre a fratura e o procedimento cirúrgico de 6,5 dias (variação de 0 a 31 dias), seis (11,8%) pacientes foram submetidos ao procedimento cirúrgico nas primeiras 48 horas de internação, o estudo faz referencia ao período entre a fratura e a internação. Dados preliminares de estudo prospectivo realizado no Instituto de Traumatologia e Ortopedia (INTO/RJ), conduzido por grupo de pesquisa de Krauss e referenciado por Nogueira (2009), apontam para um período médio de 22,62 dias entre a fratura e a cirurgia, com uma mediana de 17 dias, sendo o período mínimo observado de 5 dias e o máximo de 129 dias; com relação ao período entre a fratura e a internação, verificou-se uma média de 19 dias (mediana de 15 dias), sendo o período mínimo observado de 0 dias e o máximo de 123 dias. Possíveis conseqüências para o aumento no período entre a fratura e a realização da cirurgia são: aumento do óbito pré-admissão, com conseqüente sub-registro da letalidade dessa condição e da baixa efetividade do SUS, e aumento de comorbidades à admissão.

Quando divididos pela população de mulheres usuárias do SUS, os dados do banco de dados do SIH-SUS apontam para uma baixa admissão por fratura de fêmur osteoporótica nas regiões Norte e Nordeste quando comparados aos dados de cobertura do Sul, Sudeste e Centro-Oeste. As taxas de letalidade observadas no Sul e Sudeste foram superiores às taxas do Norte e Nordeste. Essas são questões cujas razões precisam ser conhecidas para um melhor gerenciamento pelo sistema de saúde brasileiro.

Com referência percentual de pacientes com e sem seqüela, encontramos dificuldades em estabelecer estes percentuais e de caracterizar a categoria “com seqüela” e “sem seqüela”, pois a base de dados do SIH-SUS não disponibiliza esse dado. Não foram localizados estudos brasileiros dos quais seja possível estabelecer

este percentual, sendo esta uma das lacunas observadas para ser suprida por futuros estudos. Esses percentuais foram estimados a partir do estudo de Vidán et al (2005), onde o grupo controle estudado (assim como o tratado), no qual foi baseado o percentual utilizado, foi submetido a tratamento de reabilitação. A realidade do SUS, segundo especialistas consultados, é que a oferta de reabilitação pós-operatória para esses pacientes é muito pequena; pouco se sabe sobre a efetividade dessa reabilitação. A proposta inicial do trabalho foi a utilização de banco de dados de estudo prospectivo desenvolvido no INTO/RJ, anteriormente referido (Krauss *apud* Nogueira, 2009), entretanto os resultados preliminares disponíveis não nos permitiu inferir informações suficientes para percentual de pacientes com seqüela e sem seqüela. Considerando as dificuldades elencadas, optou-se por não considerar percentuais de seqüela e não seqüela na análise de sensibilidade.

Com relação à estimativa da qualidade de vida, dado a impossibilidade de estimar QALYs para os diferentes tipos de tratamento da FFO, partindo de dados nacionais, foram realizadas estimativas utilizando-se pesos obtidos em estudos disponíveis na literatura internacional. Embora se tenha clareza que a utilização de dados internacionais para estimar QALYs seja insatisfatória, optou-se por realizar esta estimativa para relativizar o desfecho anos de sobrevida. Assim como o percentual de seqüela e não seqüela, o projeto inicial desta dissertação previa a utilização de dados de pesquisa realizada no INTO para valorar QoL, entretanto a análise de QALY foi prejudicada neste momento, dado que algumas falhas foram observadas pelos pesquisadores no banco de dados, o que demanda um maior tempo para possibilitar a utilização dos mesmos.

Existe consenso sobre a necessidade de se considerar um ajuste de risco de óbito, baseado na classificação da gravidade do paciente, embora não consenso sobre qual a melhor maneira de proceder (Souza, 2007; Martins, 2001). Diversos sistemas de classificação de gravidade têm sido propostos para realizar ajuste de risco, variando em função dos métodos de classificação dos pacientes, definição de gravidade e dos dados necessários para o seu uso, entretanto, segundo Martins et al (2001), as estratégias desenvolvidas para este fim ainda apresentam problemas de validade. No escopo deste trabalho não foi possível conduzir ajuste de risco por falta de informações consistentes no SIH-SUS/DATASUS sobre co-morbidades associadas às pacientes internadas.

Segundo Christensen et al (2005), a fratura de fêmur está associada a uma

mortalidade adicional na população, entretanto, apenas uma fração deste adicional de mortalidade pode ser revertida por intervenções preventivas ou curativas, pois parte dessa mortalidade adicional associada à fratura de fêmur em idosos é explicada por co-morbidades apresentadas nos pacientes fraturados.

O cálculo do “numerador” da razão custo-efetividade é constantemente limitado pela disponibilidade de dados para a apuração de custos, que não é uma empreitada simples. O presente estudo apresenta uma estimativa e não teve a pretensão de realizar uma apuração de custos mais detalhada, tanto por limitação de tempo como por não se tratar de estudo com metodologia voltada para apuração de custos. O tratamento dos eventos adversos relativos à alternativa de tratamento medicamentoso da osteoporose, por exemplo, não foi computado nos custos, embora se compreenda que é um aspecto importante da análise. Os elementos de custo comuns a todas as alternativas de prevenção secundária (*screening* e uso de antiosteoporóticos) comparadas não foram incluídos na análise de custos.

A utilização de lista de preços é comum em avaliações econômicas. Kanis *et al* (2002) em estudo de custo-utilidade desenvolvido na Inglaterra utilizou preços de referência do *British National Formulary 2000*. Grima *et al* (2008) utilizou lista de preços do governo do Canadá para fins de valorar o custo de medicamentos em estudo de custo-efetividade.

Na análise dos custos de medicamentos observou-se considerável diferença entre os valores de lista disponíveis para comercialização de medicamentos e os valores de aquisição destes medicamentos pelo SUS. Como a perspectiva do estudo é a do desembolso pelo SUS, foi utilizado o valor de aquisição pelo SUS, e, no caso do Ranelato de Estrôncio, para o qual não foi localizado compra pública, foi necessário utilizar o preço de lista. Também foram observadas diferenças entre valores de aquisição dos medicamentos, para um mesmo princípio ativo. Para avaliar a influência destas discrepâncias no resultado da análise de custo-efetividade, apresentamos posteriormente a tabela valorando os medicamentos com base em preços de lista, recalculando as razões de custo-efetividade. Após esta análise, o medicamento Alendronato de Sódio continuou sendo a alternativa mais custo-efetiva.

A lista utilizada refere os preços máximos aprovados para comercialização no mercado brasileiro. Para novos medicamentos, estes preços são apurados com base

no custo de tratamento de outras opções terapêuticas disponíveis no mercado brasileiro, com teto em preços internacionais de uma lista de países relacionados na RDC 2/2004. Para medicamentos genéricos, o preço de entrada do medicamento no mercado brasileiro deve ser 35% menor do que o medicamento de referência (medicamento de marca). Como a perspectiva da análise é o SUS, foi utilizado o Preço Fábrica, que deve ser o maior preço de comercialização de distribuidor, podendo esse amparo legal ser utilizado para fins de licitação.

Segundo Drummond et al (2005), admite-se que, devido às imperfeições dos mercados de serviços de saúde, os preços de mercado podem não refletir os custos de oportunidade. O valor do trabalho pago a um médico pode não refletir com exatidão o nível de habilidades relativas e o tempo requerido para diferentes procedimentos. O raciocínio vale para o preço dos medicamentos, que é fixado mediante negociação entre a indústria farmacêutica e o governo. Tal preço deveria levar em conta, além dos custos de descobrir, produzir e distribuir tal fármaco, o compromisso da indústria com a investigação e a provisão de empregos. Segundo os autores, a maioria dos estudos usa preços de mercado não ajustados.

Para observar diferenças entre os custos de um procedimento e o que é cobrado por ele, alguns estudos realizados nos EUA usam a metodologia de derivar os custos, ajustando-os segundo razões custo/fatura específicas por departamento (que geralmente são de domínio público). Fazer isso constitui uma melhora frente ao uso acrítico da fatura, porém, continua dependendo da qualidade do estudo contábil anterior que gerou os custos. Segundo Drummond et al (2005), é provável que nada substitua um estudo original de custos bem feito.

Para avaliar o custo do tratamento da FFO, optamos por trabalhar dados do SIH-SUS para estabelecer uma média dos gastos com fratura e por estimar, a partir dos elementos de custos incluídos em estudos internacionais, o valor do tratamento em serviços de alta efetividade técnica.

Algumas avaliações utilizam estudos publicados para valorar os custos da fratura de fêmur, como é o caso de Tosteson et al (2008), que incluiu os dados de um estudo sobre custos diretos do tratamento da fratura de fêmur nos Estados Unidos, conduzido por alguns dos co-autores da avaliação econômica.

Para o Brasil foram localizados dois estudos sobre custos diretos da fratura de

fêmur osteoporótica. Araújo et al (2005), conduziram estudo retrospectivo sobre custos diretos da fratura de fêmur osteoporótica cujos dados referiam ao período de julho de 2003 a junho de 2004, coletados em banco de dados de empresa privada responsável por transmitir contas médicas entre operadoras de plano de saúde e prestadores de serviços. Como a perspectiva do estudo foi a do subsistema suplementar de saúde, não refletido os custos do SUS, os dados deste estudo não foram considerados na análise de custo.

Bracco et al (2009) realizaram estudo prospectivo, para avaliar o custo direto de fraturas agudas no sítio proximal do fêmur, com base em prontuários e em informações de custo fornecidas por dois hospitais universitários situados em São Paulo. O período do estudo foi de seis meses e foram incluídos na análise 52 pacientes com 60 anos ou mais. No Hospital São Paulo da Escola Paulista de Medicina o custo médio por paciente foi de R\$ 8.266,25, com mediana de R\$ 6.680,50, com média de internação de 11,1 dias. A informação sobre custos foi baseada em sistema de custo do próprio hospital, que permite a análise do custo médio por paciente nas diferentes unidades de prestação de serviço. O segundo hospital analisado foi a Santa Casa de Misericórdia, cuja média encontrada foi de R\$ 1.949,65 e a média de dias de internação foi de 13 dias. Neste hospital foram utilizados dados do Sistema SIH/SUS para valorar os custos.

Ainda que o artigo de Bracco et al (2009) descreva o custo da fratura de fêmur osteoporótica, não se trata de um estudo bem desenhado de apuração de custo e sim uma análise que parte de dados secundários, com várias limitações na apuração de custo apontadas pelos próprios autores. Os resultados deste estudo foram considerados nas análises de sensibilidade.

Assim, embora se tenha claro que os dados disponíveis na base do SIH/SUS-DATASUS apresenta limitações, conforme já discutido anteriormente, optou-se por trabalhar com estas informações, pois possibilitou a extração de dados do conjunto de serviços assistenciais do SUS no âmbito nacional.

A análise de custo ora conduzida tem como limitação o fato de não considerar o problema osteoporose como um todo, mas apenas a fratura mais significativa. Assim, tanto os fatores de risco/prognósticos, quanto à atenção e aos custos relativos à detecção, ao monitoramento e ao tratamento/reabilitação focalizaram aquela fratura.

Os custos com procedimentos de reabilitação fisioterápica, tanto hospitalar como domiciliar, não foram incluídos na análise de custo porque o sistema SIH-SUS/DATASUS não especifica quantas das sessões de fisioterapia pos-cirúrgicas registradas/pagas foram associadas a procedimentos relativos a fraturas de fêmur osteoporóticas. Todavia, conforme já referido, segundo os especialistas consultados, a proporção de pacientes atendidos cirurgicamente no SUS que recebe fisioterapia hospitalar/domiciliar é muito pequena.

Embora a análise econômica realizada nesse estudo não tenha incluído os gastos das famílias, a presença de um idoso sem autonomia em uma casa implica em custos importantes, como os de manter um cuidador, quer seja contratado para este fim, quer seja um membro da família que precise abandonar o emprego para cuidar do idoso.

Na análise de custo-efetividade conduzida para o primeiro recorte, observou-se um custo incremental por fratura evitada da alternativa com melhor relação de custo-efetividade na ordem de R\$ 65.700,00. Isto significa que para uma coorte de 1000 mulheres com idade igual ou superior a 65 anos, a alternativa de prevenção secundária de uso de Cálcio associado à Vitamina D, importaria em um custo adicional do SUS de R\$ 328.500,00 para evitar 5 fraturas.

Em estudo de custo-efetividade desenvolvido por Krauss (2003) considerando alternativas de prevenção secundária à osteoporose, o Cálcio apresentou melhor razão de custo-efetividade incremental que a alternativa DXA+Alendronato.

Para o segundo recorte, quando comparadas a alternativa de baixa efetividade, ou seja, tratamento cirúrgico realizado no SUS, com a alternativa de alta efetividade técnica, observamos um custo incremental de R\$ 362,36 por ano de vida salvo e de R\$ 141,48 por QALY ganho. Embora ainda não tenhamos estabelecido no Brasil um limite de valor em que se admitisse gastar por QALY ganho, a alternativa mais efetiva apresenta um custo incremental muito baixo, que poderia justificar sua incorporação no SUS.

Quando comparados os dois recortes, considerando como desfecho anos de vida salvos e QALY ganhos, observamos que a alternativa de não conduzir medida de prevenção secundária associada ao tratamento de alta efetividade técnica apresenta relação de custo-efetividade e de custo-utilidade mais favoráveis que a alternativa de associar medida de prevenção secundária com tratamento de baixa ou

muito baixa efetividade.

Outra estimativa que poderia contribuir com a discussão das tecnologias voltadas para a prevenção de FFO, que seria um estudo comparativo entre intervenções para a prevenção secundária à osteoporose *versus* cirurgias de remoção de catarata realizadas pelo SUS, tendo em vista o potencial dessa cirurgia para prevenir quedas e para a melhoria na qualidade de vida.

6. CONCLUSÕES

A presente análise de custo-efetividade mostrou que a alternativa de tratamento de alta efetividade técnica apresenta melhor efetividade e menor custo, sendo assim, a estratégia dominante. Os resultados apontam que o melhor momento para interferir na história natural da doença seria na fase de tratamento e reabilitação.

Estes resultados devem ser interpretados à luz das limitações anteriormente expressas, que sofrem interferência direta das incertezas associadas às intervenções de prevenção secundária atualmente disponíveis para a população. A estimativa de custo ora conduzida tem como limitação o fato de não considerar o problema osteoporose como um todo, mas apenas a fratura mais significativa. Assim, tanto os fatores de risco/prognósticos, quanto à atenção e aos custos relativos à detecção, ao monitoramento e ao tratamento/reabilitação focalizaram aquela fratura. Embora se tenha claro que os dados disponíveis na base do SIH/SUS-DATASUS apresenta limitações para análise de custos, optou-se por trabalhar com estas informações, pois possibilitou a extração de dados do conjunto de serviços assistenciais do SUS no âmbito nacional.

Do ponto de vista da gerência da incorporação de tecnologias dirigidas ao problema da fratura osteoporótica, foram identificadas como barreiras:

- a) Incertezas sobre as estimativas de eficácia, a segurança, a efetividade e o custo-efetividade de diferentes alternativas de prevenção secundária. Apesar destas incertezas, o Ministério da Saúde recomenda, há cerca de 10 anos, a DXA + antiosteoporóticos;
- b) Baixo acesso/utilização provável e baixa efetividade técnica (qualidade técnica) da atenção (relativamente complexa) à fratura de fêmur osteoporótica (FFO) no Brasil;
- c) Alto custo em potencial para o sistema de saúde das alternativas de prevenção secundária;
- d) Aumento de custos da atenção às fraturas osteoporóticas;
- e) Falta de dados epidemiológicos sobre a real incidência desse agravo na população de mulheres idosas no País;
- f) Investimento para incorporação de tecnologias de prevenção secundária com baixa efetividade e com incertezas quanto aos resultados dessas tecnologias quando utilizadas na população brasileira, principalmente no que se refere ao DXA;

- g) Desigualdade na oferta de serviços de assistência ao idoso com fratura de fêmur, evidenciada na análise dos dados disponíveis no SIH-SUS principalmente para as regiões Norte e Nordeste;
- h) Alto percentual de realização de procedimentos clínicos versus cirúrgico, superior ao esperado quando comparado com a literatura internacional;
- i) Alta taxa de letalidade hospitalar em decorrência de procedimentos clínicos, observando-se maiores taxas nas regiões Sudeste e Sul;
- j) Incerteza quanto ao grau de sub-registro das mortes por fratura de fêmur em idosas, considerando a limitação do banco de dados do SUS ao registro de mortalidade intra-hospitalar e à baixa cobertura observada;
- k) Falta de informações sobre co-morbidades dos pacientes internados na rede assistencial do SUS após fratura de fêmur; falta de informações sobre o acesso ao tratamento reabilitador para pacientes após cirurgia de correção de fratura de fêmur, e, supõe-se que seja um serviço com baixa cobertura na rede assistencial do SUS.

Tendo como base as limitações observadas no conhecimento ao longo do desenvolvimento deste estudo e, considerando ainda as barreiras listadas, recomenda-se o desenvolvimento de alguns estudos para diminuir as incertezas associadas à tomada de decisão no que se refere à osteoporose:

- Perfil epidemiológico da condição osteoporose e da fratura de fêmur osteoporótica nas diferentes regiões do país;
- Aperfeiçoamento dos bancos de dados do DATASUS, p. ex., aumentando o número de campos para diagnóstico secundário (comorbidades) e incluindo campo relativo ao atraso na admissão hospitalar/cirurgia após fratura ;
- Monitoramento do horizonte para tecnologias mais eficientes para o screening/ prevenção secundária da osteoporose, inclusive estabelecendo centros de designação para novas tecnologias a serem incorporadas pelo SUS;
- Cobertura e efetividade no tratamento da FFO pelo SUS em diferentes regiões do país;

Para um melhor gerenciamento da incorporação das tecnologias voltadas para a osteoporose, é necessário ainda pensar como investir de forma equânime em regiões com maior déficit em cobertura de serviços assistenciais para a FFO.

Como os pacientes acometidos pela osteoporose e FFO são predominantemente idosos, o número de QALYs a serem obtidos pelas alternativas terapêuticas tende a ser menor quando comparado a outras enfermidades que acometem jovens. Esta é uma questão ética delicada que precisa ser enfrentada na gestão das tecnologias em saúde. Entretanto, anterior a este problema, é necessário fomentar o desenvolvimento de estudos bem desenhados para avaliar qualidade de vida na população brasileira, com medidas de Qol para a população saudável em diferentes grupos etários.

Do ponto de vista macro, ainda resta uma lacuna sobre qual é o limite de recursos disponível no SUS por ano de vida salvo ou por QALY ganho, considerando diferentes enfermidades, e a utilização desta informação para a gerência da incorporação de novas tecnologias ao SUS.

A proposta inicial desta dissertação objetivava elaborar procedimentos gerenciais no âmbito da Gestão de Tecnologias em Saúde para o enfrentamento do problema Osteoporose no Brasil, mas esta elaboração não foi possível no escopo deste estudo. Apresentamos, entretanto, subsídios importantes para que esta elaboração seja trabalhada no âmbito do Ministério da Saúde.

7. Referências Bibliográficas

Agência Nacional de Saúde Suplementar – ANS. ANS TABNET Informações sobre saúde suplementar: Consultas sobre beneficiários. Disponível em: <http://anstabnet.ans.gov.br/deftohtm.exe?dados/TABNET_M1.DEF>. Acesso em 10 de junho de 2009.

Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA 2009 (<http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/referencia/lista.pdf>).

Araújo DV, Oliveira JH, Bracco OL. Custo da fratura osteoporótica de fêmur no Sistema de Saúde Suplementar de Saúde. Arq Bras Endocrinol Metab. 2005; 49(6):897-901.

Baker, R.P., Squires, B., Gargan, M.F., Bannister, G.C.: Total Hip Arthroplasty and Hemiarthroplasty in Mobile, Independent Patients with a Displaced Intracapsular Fracture of the Femoral Neck. A Randomized, Controlled Trial. J Bone Joint Surg. Am. 88: 2583 – 2589. 2006. **apud** Krauss L. Projeto Análise de Custo-Utilidade de alternativas para o problema das fraturas de fêmur osteoporóticas no Brasil. Relatório CNPQ. FIOCRUZ/INTO. 2007. 140 p. (documento não publicado).

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.

Barbieri M, Drummond M, Willke R, Chancellor J, Jolain B, Towse A. Variability of cost-effectiveness estimates for Pharmaceuticals in Western Europe: lessons for inferring generalizability. Value in Health. 2005; 8(1):10-23.

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

Baumgaertner, M.R., Curtin, S.L., Lindskog, D.M., Keggi, J.M.: The value of the tip-apex distance in predicting failure of fixation of peritrochanteric fractures of the hip. J. Bone Joint Surg. Am. 77:1058-1064, 1995. **apud** Krauss L. Projeto Análise de Custo-Utilidade de alternativas para o problema das fraturas de fêmur osteoporóticas no Brasil. Relatório CNPQ. FIOCRUZ/INTO. 2007. 140 p. (documento não publicado).

Beaupre, L.A., Cinats, J.G., Senthilselvan, A., Scharfenberger, A., Johnston, W., Saunders, L.D.: Does standardized rehabilitation and discharge planning improve functional recovery in elderly patients with hip fracture? Arch Phys Med Rehabil Vol 86, December 2005. **apud** Krauss L. Projeto Análise de Custo-Utilidade de alternativas para o problema das fraturas de fêmur osteoporóticas no Brasil. Relatório CNPQ. FIOCRUZ/INTO. 2007. 140 p. (documento não publicado).

Binder, E.F., Brown, M., Sinacore, D.R., Steger-May, K.M.A., Yarasheski, K.E., Schechtman, K.B.: Effects of extended outpatient rehabilitation after hip fracture: A randomized controlled trial. JAMA, Vol 297(7). August 18, 2004. 837 – 846. **apud** Krauss L. Projeto Análise de Custo-Utilidade de alternativas para o problema das fraturas de fêmur osteoporóticas no Brasil. Relatório CNPQ. FIOCRUZ/INTO. 2007. 140 p. (documento não publicado).

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. The Lancet. 1996; 348:1535-41.

Black DM., 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.

Black, D. M.; Delmas, P. D.; Eastell, R.; Reid, I. R.; Boonen, S; et al. Once-Yearly Zoledronic Acid for treatment of Postmenopausal Osteoporosis. New England Journal of Medicine. 2007; 356:1809-22

Bottle A., Aylin, P.: Mortality associated with delay in operation after hip fracture: observational study. BMJ 2006;332;947-951. *apud* Krauss L. Projeto Análise de Custo-Utilidade de alternativas para o problema das fraturas de fêmur osteoporóticas no Brasil. Relatório CNPQ. FIOCRUZ/INTO. 2007. 140 p. (documento não publicado).

Bracco OL, Fortes EM, Raffaelli MP, Araújo DV, Santili C, Castro ML. Custo hospitalar para tratamento da fratura aguda do fêmur por osteoporose em dois hospitais-escola conveniados ao Sistema Único de Saúde. J Bras Econ Saúde. 2009; 1(1):3-10.

Brasil. Ministério da Saúde. Disponível em <http://portal.saude.gov.br/portal/saude/profissional/visualizar_texto.cfm?idtxt=29943>, acessado em 01 de março de 2010.

Brasil. Ministério da Saúde. Banco de Dados DATASUS. Sistema de Informações Ambulatorias (SIA/SUS). Disponível em <www.datasus.gov.br>, acessado em 05 de junho de 2009.

Brasil. Ministério da Saúde. Base de Dados DATASUS. Sistema de Informações Ambulatorias. Disponível em <www.datasus.gov.br>, acessado em 10 de junho de 2009.

Brasil. Ministério da Saúde. Gabinete do Ministro. Portaria GM nº 106, de 22 de janeiro de 2009. Portaria nº 470, de 24 de julho de 2002. Altera o Anexo II da Portaria n 2.577/GM de 27 de outubro de 2006, que aprova o Componente de Medicamentos de Dispensação Excepcional.

Brasil. Tabela de procedimentos do SUS. Disponível em: <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/relatorio/procedimento>. Acessado em outubro de 2009.

Brasil. Ministério da Saúde. Gabinete do Ministro. Portaria nº 2.012, de 24 de setembro de 2008. Aprova a 6ª edição da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais RENAME 2008.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria-Executiva. Área de economia da Saúde e Desenvolvimento. Avaliação econômica em saúde: desafios para gestão no Sistema

Único de Saúde. Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2008. 104p. Série A. Normas e Manuais Técnicos.

Brasil. Ministério da Saúde. Gabinete do Ministro. Portaria nº 3237, de 24 de dezembro de 2007. Aprovar as normas de execução e de financiamento da assistência farmacêutica na atenção básica em saúde.

Brasil. Ministério da Saúde. Gabinete do Ministro. Portaria GM nº 2.577, de 27 de outubro de 2006. Aprova o Componente de Medicamentos de Dispensação Excepcional.

Brazier JE, Green C, Kanis JA. A systematic review of health state utility values for osteoporosis-related conditions. *Osteoporosis International*. 2002; 13 (10): 768–776.

Bridle, S.H., Patel, A.D., Bircher, M., Calvert, P.T.: Fixation of intertrochanteric fractures of the femur. A randomised prospective comparison of the Gamma Nail and the Dynamic Hip Screw. *JBoneJointSurg[Br]* 1991; 73-B:330-4. **apud** Krauss L. Projeto Análise de Custo-Utilidade de alternativas para o problema das fraturas de fêmur osteoporóticas no Brasil. Relatório CNPQ. FIOCRUZ/INTO. 2007. 140 p. (documento não publicado).

Christensen PM, Brixen K, Gyrd-Hansen D, Kristiansen IS. Cost-effectiveness of alendronate in the prevention of osteoporotic fractures in Danish women. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2005 May;96(5):387-96.

Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde - CID 10, décima revisão, versão 2003, volume I

COMPRASNET. Portal de compras do Governo Federal. Ministério do Planejamento e Orçamento Público. Disponível em: www.comprasnet.com.br. Acessado em outubro de 2009.

Costa AF, Picon PD, Amaral KM. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas: osteoporose. In: Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Assistência à Saúde, Departamento de Sistemas e Redes Assistenciais. Protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas: medicamentos excepcionais. Portaria SAS/MS nº 470, de 23 de julho de 2002. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2002. p. 515-518.

Costa-Paiva L, Horowitz AP, Santos AO, Fonsechi-Carvasan GA, Pinto-Neto AA. Prevalência de osteoporose em mulheres na pós-menopausa e associação com fatores clínicos e reprodutivos. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2003; 25:507-512.

Cranney A, Wells G, Willian A, Griffith L, Zytaruk N, Robinson V, Black D, Adachi J, Shea B, Tugwell P, Guyatt G, Osteoporosis Methodology G, The Osteoporosis Research Advisory G. II. Meta-analysis of aledronate for the treatment of postmenopausal osteoporosis women. *Endocrine Reviews*. 2002; 23(4):508-516.

Cree M, Soskolne CL, Belseck E, Hornig J, McElhaney JE, Brant R, Suarez-Almazor M. Mortality and institutionalization following hip fracture. *J Am Geriatric Soc*. 2000 Mar; 48(3):283-288.

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; 280:2077-82.

Cummings SR, Melton III LJ. Epidemiology and outcomes of osteoporotic fractures. The Lancet. 2002 Mai 18; 359:1751-67.

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(12):767-73.

Cunha U, Veado MAC. Fratura da extremidade proximal do fêmur em idosos: independência funcional e mortalidade em um ano. Rev Bras Ortop. 2006;41(6):195-9.

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

DRUGDEX® System [Internet database]. Greenwood Village, Colo: Thomson Reuters (Healthcare) Inc. Updated periodically. Acessado em set.2009.

Drummond M, Manca A, Sculpher M. Increasing the generalizability of economic evaluations: recommendations for the design, analysis and reporting of studies. International Journal of Technology Assessment in Health Care. 2005; 21(2): 165-171.

Drummond M, Sculpher M. Common methodological flaws in economic evaluations. Medical Care. 2005; 43 (7suplem): II5-II14.

Drummond MF, Sculpher MJ, Torrance GW, O'Brien BJ, Stoddart, GL. Methods of economic evaluation in health care. 3 ed. Nova Iorque: Oxford University Press. 2005.

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): 146-150.

Faraj AA. Non-operative treatment of elderly patients with femoral neck fracture. Acta Orthop Belg. 2008; 74(5):627-629.

Feskanich D, Willet W, Golditz G. Walking and leisure-time activity and risk of hip fracture in post menopausal women. J Am Med Assoc 2002; 288: 2300-2306.

Fletcher RH, Fletcher SW. Epidemiologia clínica: elementos essenciais. 4. Ed. Porto Alegre: Artmed; 2006. 288p.

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.

Gabriel SE, Tosteson AN, Leibson CL, Crowson CS, Pond GR, Hammond CS, Melton LJ 3rd. Direct medical costs attributable to osteoporotic fractures. *Osteoporosis International*. 2002; 13:323–330.

Gillespie LD, Robertson MC, Gillespie WJ, Lamb SE, Gates S, Cumming RG, Rowe BH. Interventions for preventing falls in older people living in the community. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 2.

Gold et al. *Cost-Effectiveness in Health and Medicine*. Nova Iorque: Oxford University Press. 1996.

Goodman e Gilman. *As bases farmacológicas da terapêutica*. McGraw-Hill, 10 Ed. 2003.

Grady D, Herrington D, Bittner V, Blumenthal R, Davidson M, Hlatky M, et al. Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: heart and estrogen/pregestin replacement study follow-up (HERS II). *JAMA*. 2002; 288: 49-57.

Greendale GA, Lee NP, Arriola ER. The menopause. *The Lancet*. 1999; 353:571-580.

Grima DT, Papaioannou A, Thompson MF, Pasquale MK, Adachi JD. Greater first year effectiveness drives favorable cost-effectiveness of brand risedronate versus generic or brand alendronate: modeled Canadian analysis. *Osteoporos Int*. 2008 May;19(5):687-97. Epub 2007 Nov 16.

Grima D T, Burge R T, Becker D L, Tosteson A N. Short-term cost-effectiveness of bisphosphonate therapies for postmenopausal osteoporotic women at high risk of fracture. *P and T*. 2002. 27(9): 448-455

Guyton AC, Hall JE. *Paratormônio, calcitonina, metabolismo do cálcio e fosfato, vitamina D, ossos e dentes*. 11a Ed. Guyton AC, Hall JE. *Tratado de Fisiologia Médica*. Rio de Janeiro: Elsevier; 2006. 978-995 p.

Hanmer J, Lawrence WF, Anderson JP, Kaplan RM, Fryback DG. Report of nationally representative values for the noninstitutionalized US adult population for 7 health-related quality-of life scores. *Med Decis Mak*. 2006; 26:391-400.

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

Hossain M, Neelapala V, Andrew JG. Results of non-operative treatment following hip fracture compared to surgical intervention. *Injury*. 2009; 40 (4):418-21.

Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Pesquisa Nacional de Amostras de Domicílios - análise de resultados. <<http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/trabalhoerendimento/pnad98/saude/analise.shtm>>, acessado em 20 de janeiro de 2009.

Jackson RD, La Croix, AZ, Gass M. Calcium plus Vitamin D Supplementation and the risk of fractures. *N Engl J Med*. 2007 Feb 16; 354(7):669-83.

Jeckel-Neto EA, Cruz. M (orgs). Aspectos Biológicos e Geriátricos do envelhecimento. Edipucrs; 2000; 210p.

Kanis JA, Brazier JE, Stevenson M, Calvert NW, Lloyd Jones M. Treatment of established osteoporosis: a systematic review and cost-utility analysis. *Health Technology Assessment*. 2002; 6(29):253p.

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.

Kanis, J. A. & B. Jonsson: Economic evaluation of interventions for osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2002, 13, 765–767.

Krauss L. Avaliação tecnológica em saúde: densitometria óssea e terapêuticas alternativas na osteoporose pós-menopausa. *Cadernos de Saúde Pública*. 2003; 19(4): 987-1003.

Krauss L. Projeto Análise de Custo-Utilidade de alternativas para o problema das fraturas de fêmur osteoporóticas no Brasil. Relatório CNPQ. FIOCRUZ/INTO. 2007. 140 p. (documento não publicado).

Krauss LS. Subprojeto – Implementação de Atividades de Avaliação de Novas Tecnologias em Serviços de Saúde – Densitometria Óssea e Hormonioterapia de Reposição na Osteoporose Pós-Menopausa. Relatório Final; 2000. Mimeo.

Krauss Silva, L. Avaliação Tecnológica em Saúde: questões metodológicas e operacionais. *Cadernos de Saúde Pública*. 2004; Sup 20: S109-S118.

Luce BR, Manning WG, Siegel JE, Lips Comb J. Estimating Cost in Cost-Effectiveness Analysis. In: Gold et al. *Cost-Effectiveness in Health and Medicine*. Nova Iorque: Oxford University Press. 1996.

MacLean, C. et al. Comparative Effectiveness of Treatments to Prevent Fractures in Men and Women with Low Bone Density or Osteoporosis. Agency for Healthcare Research and Quality: Comparative Effectiveness Review. 2007; 12: 1-171.

Mandelblatt JS, Fryback DG, Weinstein MC, Russell LB, Gold MR, Hadorn DC. Assessing the effectiveness of health interventions. In: Gold et al. *Cost-Effectiveness in Health and Medicine*. Nova Iorque: Oxford University Press. 1996.

Manolagas, S.C. Birth and death of bone cells: basic regulatory mechanisms and implications for the pathogenesis and treatment of osteoporosis. *Endocrine Reviews* 2000; 21:115-137.

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

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.

- 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.
- 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.
- Meunier, P.J. Anabolic agents for treating postmenopausal osteoporosis. *Joint Bone Spine*. 2001; 8:576-581.
- Morais GQ, Burgos MGPA. Impacto dos nutrientes na saúde óssea: novas tendências. *Rev. bras. ortop*. 2007 jun;42 (7): 189-194.
- Moran, C.G., Wenn, R.T., Sikand, M., Taylor, A.M.: Early mortality after hip fracture: Is delay before surgery important? *J. Bone Joint Surg. Am*. 87:483-489, 2005. **apud** Krauss L. Projeto Análise de Custo-Utilidade de alternativas para o problema das fraturas de fêmur osteoporóticas no Brasil. Relatório CNPQ. FIOCRUZ/INTO. 2007. 140 p. (documento não publicado).
- National Osteoporosis Foundation. Physician's guide to prevention and treatment of osteoporosis 2003. Available online at <<http://www.nof.org/>>.
- Nogueira, MDSP. 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. [Dissertação de Mestrado]. Rio de Janeiro(RJ): Fundação Oswaldo Cruz;2009:173. (no prelo)
- Ocarino NM, Serakides R. Efeito da atividade física no osso normal e na prevenção e tratamento da osteoporose. *Rev Bras Med Esporte*. 2006, maio-jun; 12 (3): 164-168.
- OMS/WHO (World Health Organization). Assessment of Fracture Risk and its Application to Screening for Postmenopausal Osteoporosis. Geneva: WHO. 1994; WHO Technical Report Series 843.
- Papapoulos SE, Quandt SA, Liberman UA, Hochberg MC, Thompson DE. Meta-analysis of the efficacy of alendronate for the prevention of hip fractures in postmenopausal women. *Osteoporos Int*. 2005. 16: 468– 74
- Pereira SRM, Mendonça LMC. Osteoporose e osteomalacia. Freitas EV, Py L, Néri AL, Cançado FAX, Gorzoni ML, Rocha SM. Tratado de Geriatria e Gerontologia. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2002. 515-531p.
- Petitti DB. Meta-analysis, decision-analysis and cost-effectiveness analysis: methods for quantitative synthesis in medicine. 2 ed. Nova Iorque: Oxford University Press. 2000.
- 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.
- Pinheiro RS, Coeli CM, Vidal EIO, Camargo Jr. KR. Mortalidade após fratura proximal de fêmur. *Cadernos Saúde Coletiva*. 2006; 14(2): 327-36.

Pinheiro RS, Travassos C, Gamerman D. Desigualdade no tratamento à fratura proximal de fêmur no Rio de Janeiro. *Revista Brasileira de Epidemiologia*. 2006; 9(3): 374-383. (2006a)

Prestwood, KM. Diagnosis and management of osteoporosis in older adults. In: Humes, HD et al. *Kelley's Textbook of Internal Medicine*. 4a Ed Lippincott Williams & Wilkins; 2000.

Reginster, J. Y., 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 jun; 58(6):1687-95.

Reginster, J.Y., Seeman, E., De Vernejoul, M.C. et al. Strontium ranelate reduces the risk of nonvertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: Treatment of Peripheral Osteoporosis (TROPOS) study. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2005; 90: 2816–22.

Rosen, Clifford J (editor). *Osteoporosis. Diagnostic and therapeutic principles*. Ed. Human Press. USA. 1996.

Rozenfeld S, Camacho LAB, Veras RP. Medication as a risk factor for falls in older women in Brazil. *Rev Panam Salud Publica/Pan Am J Public Health*. 2003; 13(6): 369-375.

Schott A M, Ganne C, Hans D, Monnier G, Gauchoux R, Krieg M A, Delmas P D, Meunier P J, Colin C. Which screening strategy using BMD measurements would be most cost effective for hip fracture prevention in elderly women? A decision analysis based on a Markov model. *Osteoporosis International*. 2007. 18(2): 143-151

Sculpher M, Pang FS, Manca A, et al. Generalisability in economic evaluation studies in health care: A review and case studies. *Health Technology Assessment*. 2004; 8(49): 1-206.

Sherrington, C., Lord, S.R., Herbert, R.D.: A randomized controlled trial of weight-bearing versus non-weight-bearing exercise for improving physical ability after usual care for hip fracture. *Arch Phys Med Rehabil* Vol 85, May 2004. **apud** Krauss L. Projeto Análise de Custo-Utilidade de alternativas para o problema das fraturas de fêmur osteoporóticas no Brasil. Relatório CNPQ. FIOCRUZ/INTO. 2007. 140 p. (documento não publicado).

Sherrington, C., Lord, S.R.: Home exercise to improve strenght and walking velocity after hip fracture: A randomized controlled trial. *Arch Phys Med Rehabil* Vol 78, February 1997. **apud** Krauss L. Projeto Análise de Custo-Utilidade de alternativas para o problema das fraturas de fêmur osteoporóticas no Brasil. Relatório CNPQ. FIOCRUZ/INTO. 2007. 140 p. (documento não publicado).

Sociedade Brasileira de Ortopedia e Traumatologia Colégio Brasileiro de Radiologia. *Fratura do Colo Femoral no Idoso: Osteossíntese e Artroplastia*. Projeto Diretrizes. Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina. 2007.

Solomon DH, Avorn J, Katz JN, et al. Compliance With Osteoporosis Medications. *Arch Intern Med*. 2005 Nov 14; 165: 2414–2419.

Souza RC, Pinheiro RS, Coeli CM, Camargo Jr KR, Torres TZG. Aplicação de medidas de ajuste de risco para a mortalidade após fratura proximal de fêmur. *Revista de Saúde Pública*. 2007; 41(4): 625-31.

Sund R., Liski, A.: Quality effects of operative delay on mortality in hip fracture treatment. *Qual. Saf. Health Care* 2005;14;371-377. **apud** Krauss L. Projeto Análise de Custo-Utilidade de alternativas para o problema das fraturas de fêmur osteoporóticas no Brasil. Relatório CNPQ. FIOCRUZ/INTO. 2007. 140 p. (documento não publicado).

Tosteson A N, Melton L J III, Dawson-Hughes B, Baim S, Favus M J, Khosla S, Lindsay R L. Cost-effective osteoporosis treatment thresholds: the United States perspective. *Osteoporosis International*. 2008. 19(4): 437-447.

Urdahl H, Manca A, Sculpher MJ. Assessing Generalisability in Model-Based Economic Evaluation Studies: a structured review in osteoporosis. *Pharmacoeconomics*. 2006; 24 (12):1181-1197.

Vidal EIO, Coeli CM, Pinheiro RS, Camargo KR. Mortality within 1 year after hip fracture surgical repair in the elderly according to postoperative period a probabilistic record linkage study in Brazil. *Osteoporos Int*. 2006; 17:1569-76.

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.

Wells G, Cranney A, Peterson J, Boucher M, Shea B, Robinson V, Coyle D, Tugwell P. Risedronate for the primary and secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006 (1): CD004523.

Zethraeus N, Gerdtham U G. Estimating the costs of hip fracture and potential savings. *Int. J. Technol. Assess. Health Care*. 1998; 14: 255–267.

Zethraeus, N., F. Borgström, O. Johnell, J. Kanis, K. Önnby & B. Jonsson: Costs and quality of life associated with osteoporosis related fractures – results from a Swedish survey. SSE/EFI working paper series in economics and finance. Stockholm of Economics, Centre for Health Economics. 2002; 512:1–18.

Zuckerman et al (1995), Zuckerman, J.D, Skovron, M.L., Koval, K.J., Aharonoff, G., Franke, V.H.: Postoperative complications and mortality associated with operative delay in older patients who have a fracture of the hip. *J. Bone Joint Surg. Am.* 77:1551-1556, 1995. **apud** Krauss L. Projeto Análise de Custo-Utilidade de alternativas para o problema das fraturas de fêmur osteoporóticas no Brasil. Relatório CNPQ. FIOCRUZ/INTO. 2007. 140 p. (documento não publicado).

Anexo I: 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 foi 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.
- **Período de busca:** buscar estudos publicados a partir de janeiro de 2000 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 foi 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 II: Protocolo para análise de revisões sistemáticas e metanálise sobre os anti-osteoporóticos indicados para a prevenção de fratura de fêmur

Objetivo: avaliar a eficácia de anti-osteoporóticos, 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:**

- o **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.
- o **Anti-osteoporóticos avaliados:** descreve claramente quais serão os medicamentos avaliados na análise de decisão/metanálise
- o **Desfechos de interesse:** verificar os desfechos de interesse – primeiramente fratura de fêmur osteoporótica (principal desfecho de interesse), e complementarmente adesão, aderência e eventos adversos.
- o **Protocolo da revisão/metanálise:** verificar se foi referido sobre a realização do protocolo do estudo
- o **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 referencia, 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.
- o **CrITÉRIOS para inclusão dos ensaios:** 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
- o **CrITÉRIOS para exclusão dos ensaios:** 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.
- o **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?).
- o **Homogeneidade clínica:** avaliar se existe homogeneidade clínica entre os estudos avaliados (paciente, intervenção e desfecho).
- o **Homogeneidade estatística:** no caso das metanálises, avaliar a existência de homogeneidade estatística.

- o **Síntese dos dados e Análise estatística:** avaliar se foi utilizado o modelo estatístico mais adequado para sumarizar os estudos. Apresentou tabelas e gráficos relevantes.
- o **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).
- o **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 III: 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 revisados consideramos análise de decisão preliminar, sintetizada anteriormente. Considerando que o objetivo dessa grade foi 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

2.2 Caracterização da população

- f. Tamanho da amostra e onde foram recrutados os participantes.
- g. Idade média dos pacientes.
- h. Tempo de acompanhamento.
- i. 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.
- j. Métodos para medida de DMO

2.3 Desfechos

- k. Desfecho primário: ocorrência de fratura de fêmur osteoporótica.
- l. Métodos para confirmação da fratura de fêmur osteoporótica.
- m. Classificação da fratura de fêmur por meio da CID.
- n. 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.

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

- i. Mecanismos adotados para evitar perdas.
- ii. Percentual de perdas.
- iii. Número de participantes acompanhadas até o final do estudo.
- iv. Descrição do motivo das perdas.
- v. Pacientes foram excluídos do estudo após a randomização? Por quê?
- vi. No caso de óbito, verificar a causa.

7.2 Desfechos

- vii. Eficácia do antiosteoporótico na prevenção de fratura de fêmur.
- viii. Taxas de adesão e aderência ao tratamento observadas.
- ix. Taxa de eventos adversos observados com o uso do medicamento.
- x. Efeito das co-intervenções no desfecho primário, se for o caso.
- xi. 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. Explicitação dos conflitos de interesse.
- c. Explicitação das fontes de financiamento.

Anexo IV: Busca realizada na base de dados MedLine (PubMed) para estudos de Avaliação Econômica

Data da Busca: 31 de julho de 2009.

Limites Utilizados: Publication Date from 2000/01/01 to 2009/07/31, Humans, Female, English, Spanish, Portuguese, Middle Aged: 45-64 years, Middle Aged + Aged: 45+ years, Aged: 65+ years, 80 and over: 80+ years

Histórico da Busca: palavras-chaves utilizadas e resultados

LSearch	Most Recent Queries	Result
#39	Search #7 and #29 and #38	65
#38	Search #30 or #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 or #36 OR #37	21664
#37	Search Osteopo*	9597
#36	Search Osteoporosis [MeSH Terms]	7028
#35	Search Osteoporosis, Postmenopausal	4019
#34	Search Osteoporosis, Postmenopausal [MeSH Terms]	3143
#33	Search Hip fractur*	2917
#32	Search Hip fracture [MeSH Terms]	2726
#31	Search Fractur*	16854
#30	Search "Femoral Fractures"[Mesh Terms]	3450
#29	Search #11 or #14 or #20 or #24 or #28	14711
#28	Search #25 or #26 or #27	296
#27	Search "zoledronic acid"	247
#26	Search Zoledronic	282
#25	Search Zoledron*	296
#24	Search #21 or #22 or #23	326
#23	Search "Risedronic acid"	240
#22	Search Risedronic acid	242
#21	Search Risedronate	326
#20	Search #15 or #16 or #17 or #18 or #19	13823
#19	Search Colecalciferol	1008
#18	Search Cholecalciferol	1006
#17	Search Vitamin D	3647
#16	Search Calcium carbonate	297
#15	Search Calcium	12320
#14	Search #12 or #13	782
#13	Search Alend*	782
#12	Search Alendronate	753
#11	Search #8 or #9 or #10	50
#10	Search "strontium ranelate" [Substance Name]	46
#9	Search "strontium ranelate"	50
#8	Search Protelos	50
#7	Search #2 or #3 or #4 or #5 or #6	6154
#6	Search budget*	448
#5	Search "economic value of life" [mesh term]	0
#4	Search Economic analys*	315
#3	Search Cost Effectiveness	5642
#2	Search "Cost-Benefit Analysis"[MeSH Major Topic]	183
#1	Search Limits: Publication Date from 2000/01/01 to 2009/07/31, Humans, Female, English, Spanish, Portuguese, Middle Aged: 45-64 years, Middle Aged + Aged: 45+ years, Aged: 65+ years, 80 and over: 80+ years	803178

Artigos Incluídos após a leitura do abstract

1. Grima DT, Papaioannou A, Thompson MF, Pasquale MK, Adachi JD. Greater first year effectiveness drives favorable cost-effectiveness of brand risedronate versus generic or brand alendronate: modeled Canadian analysis. *Osteoporos Int.* 2008 May;19(5):687-97. Epub 2007 Nov 16.
2. Brecht JG, Kruse HP, Felsenberg D, Möhrke W, Oestreich A, Huppertz E. Pharmacoeconomic analysis of osteoporosis treatment with risedronate. *Int J Clin Pharmacol Res.* 2003; 23(4):93-105.
3. Johnell O, Jönsson B, Jönsson L, Black D. Cost effectiveness of alendronate (fosamax) for the treatment of osteoporosis and prevention of fractures. *Pharmacoeconomics.* 2003;21(5):305-14.
4. Iglesias CP, Torgerson DJ, Bearne A, Bose U. The cost utility of bisphosphonate treatment in established osteoporosis. *QJM.* 2002 May;95(5):305-11.
5. Borgström F, Jönsson B, Ström O, Kanis JA. An economic evaluation of strontium ranelate in the treatment of osteoporosis in a Swedish setting: based on the results of the SOTI and TROPOS trials. *Osteoporos Int.* 2006 Dec;17(12):1781-93. Epub 2006 Sep 29.
6. Schousboe JT, Ensrud KE, Nyman JA, Melton LJ 3rd, Kane RL. Universal bone densitometry screening combined with alendronate therapy for those diagnosed with osteoporosis is highly cost-effective for elderly women. *J Am Geriatr Soc.* 2005 Oct;53(10):1697-704.
7. Christensen PM, Brixen K, Gyrd-Hansen D, Kristiansen IS. Cost-effectiveness of alendronate in the prevention of osteoporotic fractures in Danish women. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2005 May;96(5):387-96.
8. Wasserfallen JB, Krieg MA, Greiner RA, Lamy O. Cost effectiveness and cost utility of risedronate for osteoporosis treatment and fracture prevention in women: a Swiss perspective. *J Med Econ.* 2008;11(3):499-523.
9. Ding H, Koinuma N, Stevenson M, Ito M, Monma Y. The cost-effectiveness of risedronate treatment in Japanese women with osteoporosis. *J Bone Miner Metab.* 2008;26(1):34-41. Epub 2008 Jan 10.
10. Schwenkglenks M, Lippuner K. Simulation-based cost-utility analysis of population screening-based alendronate use in Switzerland. *Osteoporos Int.* 2007 Nov;18(11):1481-91. Epub 2007 May 26.
11. Ström O, Borgström F, Sen SS, Boonen S, Haentjens P, Johnell O, Kanis JA. Cost-effectiveness of alendronate in the treatment of postmenopausal women in 9 European countries--an economic evaluation based on the fracture intervention trial. *Osteoporos Int.* 2007 Aug;18(8):1047-61. Epub 2007 Feb 28.
12. Willis MS. The health economics of calcium and vitamin D3 for the prevention of osteoporotic hip fractures in Sweden. *Int J Technol Assess Health Care.* 2002 Fall;18(4):791-807.

Artigos excluídos após leitura do Abstract

ARTIGOS EXCLUÍDOS

- 1 Brecht JG, Kruse HP, Möhrke W, Oestreich A, Huppertz E. Health-economic comparison of three recommended drugs for the treatment of osteoporosis. *Int J Clin Pharmacol Res.* 2004;24(1):1-10.
- 2 Fleurence RL. Cost-effectiveness of fracture prevention treatments in the elderly. *Int J Technol Assess Health Care.* 2004 Spring;20(2):184-91.
- 3 Kanis JA, Borgstrom F, Johnell O, Jonsson B. Cost-effectiveness of risedronate for the treatment of osteoporosis and prevention of fractures in postmenopausal women.

MOTIVO DA EXCLUSÃO

Inclui alternativas terapêuticas não avaliadas em nosso estudo, portanto, não incluídas em nosso protocolo.

Inclui alternativas terapêuticas não avaliadas em nosso estudo, portanto, não incluídas em nosso protocolo. (hip protectors)

Utilizou como desfecho apenas fratura de vértebra

	Osteoporos Int. 2004 Nov;15(11):862-71.	
4	Mullins CD, Ohsfeldt RL. Modeling the annual costs of postmenopausal prevention therapy: raloxifene, alendronate, or estrogen-progestin therapy. J Manag Care Pharm. 2003 Mar-Apr;9(2):150-8.	Não apresentou medidas sumárias de Ace/Aacu
5	Lilliu H, Pamphile R, Chapuy MC, Schulten J, Arlot M, Meunier PJ. Calcium-vitamin D3 supplementation is cost-effective in hip fractures prevention. Maturitas. 2003 Apr 25;44(4):299-305.	Não apresentou medidas sumárias de Ace/Aacu
6	Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Hip fracture prevention: cost-effective strategies. Pharmacoeconomics. 2001;19(5 Pt 1):449-68.	Artigo de Revisão
7	Goeree R, Blackhouse G, Adachi J. Cost-effectiveness of alternative treatments for women with osteoporosis in Canada. Curr Med Res Opin. 2006 Jul;22(7):1425-36.	Inclui alternativas terapêuticas não avaliadas em nosso estudo, portanto, não incluídas em nosso protocolo.
8	Schousboe JT, Ensrud KE, Nyman JA, Kane RL, Melton LJ 3rd. Cost-effectiveness of vertebral fracture assessment to detect prevalent vertebral deformity and select postmenopausal women with a femoral neck T-score>-2.5 for alendronate therapy: a modeling study. J Clin Densitom. 2006 Apr-Jun;9(2):133-43.	Utilizou como desfecho apenas fratura vertebral
9	Fleurence RL, Iglesias CP, Torgerson DJ. Economic evaluations of interventions for the prevention and treatment of osteoporosis: a structured review of the literature. Osteoporos Int. 2006 Jan;17(1):29-40.	Artigo de Revisão
10	Stevenson M, Jones ML, De Nigris E, Brewer N, Davis S, Oakley J. A systematic review and economic evaluation of alendronate, etidronate, risedronate, raloxifene and teriparatide for the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. Health Technol Assess. 2005 Jun;9(22):1-160	Inclui alternativas terapêuticas não avaliadas em nosso estudo, portanto, não incluídas em nosso protocolo.
11	Schousboe JT, Nyman JA, Kane RL, Ensrud KE. Cost-effectiveness of alendronate therapy for osteopenic postmenopausal women. Ann Intern Med. 2005 May 3;142(9):734-41.	Incluiu apenas mulheres com osteopenia. Excluiu mulheres com osteoporose.
12	Tosteson AN, Burge RT, Marshall DA, Lindsay R. Therapies for treatment of osteoporosis in US women: cost-effectiveness and budget impact considerations. Am J Manag Care. 2008 Sep;14(9):605-15.	Inclui alternativas terapêuticas não avaliadas em nosso estudo, portanto, não incluídas em nosso protocolo.
13	Mueller D, Weyler E, Gandjour A. Cost effectiveness of the German screen-and-treat strategy for postmenopausal osteoporosis. Pharmacoeconomics. 2008;26(6):513-36	Inclui alternativas terapêuticas não avaliadas em nosso estudo, portanto, não incluídas em nosso protocolo.
14	Jansen JP, Gaugris S, Bergman G, Sen SS. Cost-effectiveness of a fixed dose combination of alendronate and cholecalciferol in the treatment and prevention of osteoporosis in the United Kingdom and The Netherlands. Curr Med Res Opin. 2008 Mar;24(3):671-84. Epub 2008 Jan 24	Inclui alternativas terapêuticas não avaliadas em nosso estudo, portanto, não incluídas em nosso protocolo.
15	Meadows ES, Klein R, Rousculp MD, Smolen L, Ohsfeldt RL, Johnston JA. Cost-effectiveness of preventative therapies for postmenopausal women with osteopenia. BMC Womens Health. 2007 Apr 17;7:6.	Inclui alternativas terapêuticas não avaliadas em nosso estudo, portanto, não incluídas em nosso protocolo.
16	Fleurence RL. Setting priorities for research: a practical application of 'payback' and expected value of information. Health Econ. 2007 Dec;16(12):1345-57.	Não apresentou medidas sumárias de ACE/ACU

Anexo V: Busca realizada na base de dados do *Centre for Reviews &*

Dissemination (CRD/Universidade de York)

A base de dados do *Centre for Reviews & Dissemination*, da Universidade de York /Reino Unido, que inclui as seguintes bases: *Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE)*; *NHS Economic Evaluation Database (NHS EED)*; *Health Technology Assessment (HTA) Database*

Data da Busca: 06 de setembro de 2009

Histórico da Busca: palavras-chaves utilizadas e resultados

Search	<u>Matching records</u>
# 1 osteoporosis RESTRICT YR 2000 2009	365
# 2 hip AND fracture RESTRICT YR 2000 2009	225
# 3 bmd RESTRICT YR 2000 2009	83
# 4 #1 or #2 or #3	507
# 5 Cost\$ OR econom\$ OR pharmacoecom\$ OR pric\$ OR value OR expenditure RESTRICT YR 2000 2009	20057
# 6 #4 and #5	259

Fonte: <http://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/History.aspx?SearchFor=&DefaultOr=&RPP=0&SessionID=1892463&SearchID=1892493&D=34&E=190&H=31>

Análise dos resultados:

Foram localizados 259 artigos assim distribuídos: 35 na DARE, 191 na NHS EED e 33 na HTA.

Após a seleção por título, observou-se que os dois títulos selecionados para leitura do abstrat da base de dados DARE e os quatro selecionados da base HTA estavam também incluídos na base NHS EED, desta forma, apenas foram considerados para fins de síntese dos resultados da busca a base de dados NHS EED.

Artigos incluídos após leitura do Abstract

1. Borgstrom F, Johnell O, Kanis J A, Jonsson B, Rehnberg C. At what hip fracture risk is it cost-effective to treat? International intervention thresholds for the treatment of osteoporosis. *Osteoporosis International*. 2006. 17(10):1459-1471
2. Schott A M, Ganne C, Hans D, Monnier G, Gauchoux R, Krieg M A, Delmas P D, Meunier P J, Colin C. Which screening strategy using BMD measurements would be most cost effective for hip fracture prevention in elderly women? A decision analysis based on a Markov model. *Osteoporosis International*. 2007. 18(2): 143-151
3. Strom O, Borgstrom F, Sen S S, Boonen S, Haentjens P, Johnell O, Kanis J A. Cost-effectiveness of alendronate in the treatment of postmenopausal women in 9 European countries: an economic evaluation based on the fracture intervention trial. *Osteoporosis International*. 2007. 18(8): 1047-1061
4. Schwenkglenks M, Lippuner K. Simulation-based cost-utility analysis of population screening-based alendronate use in Switzerland. *Osteoporosis International*. 2007. 18(11): 1481-1491
5. Tosteson A N, Melton L J, Dawson-Hughes B, Baim S, Favus M J, Khosla S, Lindsay R L. Cost-effective osteoporosis treatment thresholds: the United States perspective. *Osteoporosis International*. 2008. 19(4): 437-447
6. Ding H, Koinuma N, Stevenson M, Ito M, Monma Y. The cost-effectiveness of risedronate treatment in Japanese women with osteoporosis. *Journal of Bone and Mineral Metabolism*. 2008. 26(1): 34-41
7. Grima D T, Papaioannou A, Thompson M F, Pasquale M K, Adachi J D. Greater first year effectiveness drives favorable cost-effectiveness of brand risedronate versus generic or brand alendronate: modeled Canadian analysis. *Osteoporosis International*. 2008. 19(5): 687-697
8. Wasserfallen J B, Krieg M A, Greiner R A, Lamy O. Cost effectiveness and cost utility of risedronate for osteoporosis treatment and fracture prevention in women: a Swiss perspective. *Journal of Medical Economics*. 2008. 11: 499-523
9. Chrischilles E A, Dasbach E J, Rubenstein L M, Cook J R, Tabor H K, Black D M. The effect of alendronate on fracture-related healthcare utilization and costs: the fracture intervention trial. *Osteoporosis International*. 2001. 12(8): 654-660

10. Iglesias C P, Torgerson D J, Bearne A, Bose U. The cost utility of bisphosphonate treatment in established osteoporosis. *QJM: Monthly Journal of the Association of Physicians*. 2002. 95(5): 305-311
11. Grima D T, Burge R T, Becker D L, Tosteson A N. Short-term cost-effectiveness of bisphosphonate therapies for postmenopausal osteoporotic women at high risk of fracture. *P and T*. 2002. 27(9): 448-455
12. Willis M S. The health economics of calcium and vitamin D3 for the prevention of osteoporotic hip fractures in Sweden. *International Journal of Technology Assessment in Health Care*. 2002. 18(4): 791-807
13. Johnell O, Jonsson B, Jonsson L, Black D. Cost effectiveness of alendronate (Fosamax (R)) for the treatment of osteoporosis and prevention of fractures. *Pharmacoeconomics*. 2003. 21(5): 305-314
14. Schousboe J T, Ensrud K E, Nyman J A, Melton L J, Kane R L. Universal bone densitometry screening combined with alendronate therapy for those diagnosed with osteoporosis is highly cost-effective for elderly women. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2005. 53(10): 1697-1704

Artigos excluídos após leitura do Abstract

ARTIGOS EXCLUÍDOS

MOTIVO DA EXCLUSÃO

- | | | |
|----|--|--|
| 1 | Carlos F, Clark P, Maciel H, Tamayo J A. Direct costs of osteoporosis and hip fracture: an analysis for the Mexican Social Insurance Health Care System. <i>Salud Publica de Mexico</i> . 2009. 51(Supplement 1): S108-S113. | Não classificado como avaliação econômica conforme estabelecido no protocolo. |
| 2 | Clark P, Carlos F, Barrera C, Guzman J, Maetzel A, Lavielle P, Ramirez E, Robinson V, Rodriguez-Cabrera R, Tamayo J, Tugwell P. Direct costs of osteoporosis and hip fracture: an analysis for the Mexican healthcare system. <i>Osteoporosis International</i> . 2008. 19(3): 269-276. | Não classificado como avaliação econômica conforme estabelecido no protocolo. |
| 3 | Couttolenc B F. Resource utilization and costs in osteoporosis: health economics. <i>Revista da Associação Médica Brasileira</i> . 2001. 47(4): 290. | Não classificado como avaliação econômica conforme estabelecido no protocolo. |
| 4 | Duarte J W, Bolge S C, Sen S S. An evaluation of patients' preferences for osteoporosis medications and their attributes: the PREFER-International study. <i>Clinical Therapeutics</i> . 2007. 29(3): 488-503. | Não constitui avaliação econômica completa, pois não compara estratégias alternativas tampouco apresenta medidas sumárias de ACE/ACU |
| 5 | Fleurence R L, Iglesias C P, Johnson J M. The cost effectiveness of bisphosphonates for the prevention and treatment of osteoporosis: a structured review of the literature. <i>Pharmacoeconomics</i> . 2007. 25(11): 913-933. | Artigo de Revisão |
| 6 | Fleurence R L. Cost-effectiveness of fracture prevention treatments in the elderly. <i>International Journal of Technology Assessment in Health Care</i>. 2004. 20(2): 184-191. | Inclui alternativas terapêuticas não avaliadas em nosso estudo, portanto, não incluídas em nosso protocolo. |
| 7 | Goeree R, Blackhouse G, Adachi J. Cost-effectiveness of alternative treatments for women with osteoporosis in Canada. <i>Curr Med Res Opin</i>. 2006 Jul;22(7):1425-36. | Inclui alternativas terapêuticas não avaliadas em nosso estudo, portanto, não incluídas em nosso protocolo. |
| 8 | Hagino H. Cost-effectiveness of the treatment for osteoporosis. <i>Japanese Journal of Clinical Medicine</i> . 2002. 60(Supplement 3): 645-54. | Não classificado como avaliação econômica conforme estabelecido no protocolo. |
| 9 | Jansen JP, Gaugris S, Bergman G, Sen SS. Cost-effectiveness of a fixed dose combination of alendronate and cholecalciferol in the treatment and prevention of osteoporosis in the United Kingdom and The Netherlands. <i>Curr Med Res Opin</i>. 2008 Mar;24(3):671-84. Epub 2008 Jan 24. | Inclui alternativas terapêuticas não avaliadas em nosso estudo, portanto, não incluídas em nosso protocolo. |
| 10 | Junqueira P A. Resource utilization and costs in osteoporosis: gynecology. <i>Revista da Associação Medica Brasileira</i> . 2001. 47(4):290-291. | Não classificado como avaliação econômica conforme estabelecido no protocolo. |
| 11 | Kanis J A, Brazier J E, Stevenson M, Calvert N W, Lloyd Jones M. Treatment of established osteoporosis: a systematic review and cost-utility analysis. <i>Health Technology Assessment</i> . 2002. 6(29): 1-146. | Inclui alternativas terapêuticas não avaliadas em nosso estudo, portanto, não incluídas em nosso protocolo. |
| 12 | Kaniz JA, Borgstrom F, Johnell O, Jonsson B. Cost-effectiveness of risedronate for the treatment of osteoporosis and prevention of fractures in postmenopausal women. | Utilizou como desfecho apenas fratura de vértebra |

- [Osteoporos Int. 2004 Nov;15\(11\):862-71.](#)
- 13 King A B, Saag K G, Burge R T, Pisu M, Goel N Fracture Reduction Affects Medicare Economics (FRAME): impact of increased osteoporosis diagnosis and treatment. *Osteoporosis International*. 2005. 16(12): 1545-1557. Não apresenta medidas sumárias de ACE/ACU
 - 14 Kowalski S C, Sjenfeldt V L, Ferraz M B. Resource utilization and costs in osteoporosis. *Revista da Associação Médica Brasileira*. 2001. 47(4): 352-357. Não classificado como avaliação econômica conforme estabelecido no protocolo.
 - 15 Majumdar S R, Lier D A, Beaupre L A, Hanley D A, Maksymowych W P, Juby A G, Bell N R, Morrish D W. Osteoporosis case manager for patients with hip fractures: results of a cost-effectiveness analysis conducted alongside a randomized trial. *Archives of Internal Medicine*. 2009. 169(1): 25-31. Inclui alternativas terapêuticas não avaliadas em nosso estudo, portanto, não incluídas em nosso protocolo.
 - 16 [Meadows ES, Klein R, Rousculp MD, Smolen L, Ohsfeldt RL, Johnston JA. Cost-effectiveness of preventative therapies for postmenopausal women with osteopenia. *BMC Womens Health*. 2007 Apr 17;7:6.](#) Inclui alternativas terapêuticas não avaliadas em nosso estudo, portanto, não incluídas em nosso protocolo
 - 17 [Mueller D, Weyler E, Gandjour A. Cost effectiveness of the German screen-and-treat strategy for postmenopausal osteoporosis. *Pharmacoeconomics*. 2008;26\(6\):513-36.](#) Inclui alternativas terapêuticas não avaliadas em nosso estudo, portanto, não incluídas em nosso protocolo
 - 18 Nagata-Kobayashi S, Shimbo T, Fukui T. Cost-effectiveness analysis of screening for osteoporosis in postmenopausal Japanese women. *Journal of Bone and Mineral Metabolism*. 2002. 20(6): 350-357. Inclui alternativas terapêuticas não avaliadas em nosso estudo, portanto, não incluídas em nosso protocolo
 - 19 Ohsfeldt R L. Estimating the cost-effectiveness of alternative drug treatments for postmenopausal osteoporosis. *Expert Review of Pharmacoeconomics and Outcomes Research*. 2004. 4(6): 637-644. Não classificado como avaliação econômica conforme estabelecido no protocolo.
 - 20 Oskar S, Borgstrom F, Zethraeus N, Johnell O, Lidgren L, Ponzer S, Svensson O, Abdon P, Ornstein E, Ceder L, Thorngren K G, Sernbo I, Jonsson B. Long-term cost and effect on quality of life of osteoporosis-related fractures in Sweden. *Acta Orthopaedica*. 2008. 79(2): 269-80. Não constitui avaliação econômica completa, pois não compara estratégias alternativas tampouco apresenta medidas sumárias de ACE/ACU
 - 21 Pfister A K, Welch C A, Lester M D, Emmett M K, Saville P D, Duerring S A. Cost-effectiveness strategies to treat osteoporosis in elderly women. *Southern Medical Journal*. 2006. 99(2): 123-131. Inclui alternativas terapêuticas não avaliadas em nosso estudo, portanto, não incluídas em nosso protocolo
 - 22 Roy A, Heckman M G, Roy V. Associations between the hospitalist model of care and quality-of-care- related outcomes in patients undergoing hip fracture surgery. *Mayo Clinic Proceedings*. 2006. 81(1): 28-31. Não classificado como avaliação econômica conforme estabelecido no protocolo.
 - 23 [Schousboe JT, Nyman JA, Kane RL, Ensrud KE. Cost-effectiveness of alendronate therapy for osteopenic postmenopausal women. *Ann Intern Med*. 2005 May 3;142\(9\):734-41.](#) Incluiu apenas mulheres com osteopenia. Excluiu mulheres com osteoporose.
 - 24 Schousboe J T. Cost-effectiveness modeling research of pharmacologic therapy to prevent osteoporosis-related fractures. *Current Rheumatology Reports*. 2007. 9(1): 50-56. Não classificado como avaliação econômica conforme estabelecido no protocolo.
 - 25 Tanaka K. The impact of hip fracture on patients' quality of life (QOL) with emphasis on cost utility analysis. *Clinical Calcium*. 2006. 16(12): 2012-2016. Não classificado como avaliação econômica conforme estabelecido no protocolo.
 - 26 [Tosteson AN, Burge RT, Marshall DA, Lindsay R. Therapies for treatment of osteoporosis in US women: cost-effectiveness and budget impact considerations. *Am J Manag Care*. 2008 Sep;14\(9\):605-15.](#) As alternativas terapêuticas avaliadas não foram incluídas em nosso protocolo
 - 27 Van Staa T P, Kanis J A, Geusens P, Boonen A, Leufkens H G, Cooper C. The cost-effectiveness of bisphosphonates in postmenopausal women based on individual long-term fracture risks. *Value in Health*. 2007. 10(5): 348-357. Artigo de Revisão
 - 28 [Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Hip fracture prevention: cost-effective strategies. *Pharmacoeconomics*.](#) Artigo de Revisão

[2001;19\(5 Pt 1\):449-68.](#)

- | | | |
|----|--|--|
| 29 | Zethraeus N, Ben Sedrine W, Caulin F, Corcaud S, Gathon H J, Haim M, Johnell O, Jonsson B, Kanis J A, Tsouderos Y, Reginster J Y. Models for assessing the cost-effectiveness of the treatment and prevention of osteoporosis. <i>Osteoporosis International</i> . 2002. 13(11): 841-857 | Não classificado como avaliação econômica conforme estabelecido no protocolo. |
| 30 | Zethraeus N, Borgstrom F, Strom O, Kanis J A, Jonsson B. Cost-effectiveness of the treatment and prevention of osteoporosis: a review of the literature and a reference model. <i>Osteoporosis International</i> . 2007. 18(1): 9-23 | Artigo de revisão |
| 31 | Earnshaw S R, Graham C N, Ettinger B, Amonkar M M, Lynch N O, Middelhoven H. Cost-effectiveness of bisphosphonate therapies for women with postmenopausal osteoporosis: implications of improved persistence with less frequently administered oral bisphosphonates. <i>Current Medical Research and Opinion</i> . 2007. 23(10): 2517-2529 | Inclui alternativas terapêuticas não avaliadas em nosso estudo, portanto, não incluídas em nosso protocolo. Não inclui fratura de fêmur como desfecho. |

Anexo VI: Grade dos artigos de avaliação econômica incluídos

Grade com síntese do artigo publicado por Schott et al (2007), com base em critérios estabelecidos em protocolo*

Estudo: Schott AM, Ganne C, Hans D, Monnier G, Gauchoux R, Krieg MA, Delmas PD, Meunier PJ, Colin C. Which screening strategy using BMD measurements would be most cost effective for hip fracture prevention in elderly women? A decision analysis based on a Markov model. Osteoporosis Int. 2007. 18: 143-151

Abrangência do Modelo – é possível inferir pelo artigo a perspectiva do estudo e qual o País ou área territorial abrangida pelo estudo? Quem é a audiência esperada para esta avaliação econômica, ou seja, quem fará uso da análise de decisão?	Descrição do Problema – Qual é a questão avaliada? Para qual cenário foi realizado o estudo (prevenção primária, prevenção secundária, intervenções cirúrgicas, etc)?	Apresentação e justificativa detalhada das alternativas estudadas, bem como horizonte temporal utilizado na análise.	Dados clínicos incluídos no estudo: Está reportado a origem dos dados de eficácia/efetividade incluídos no estudo e validade dos dados (busca realizada e descrição da qualidade dos estudos)? Quais as medidas sumárias de efetividade utilizadas? Os desfechos estudados são relevantes para fins da avaliação econômica desenvolvida?
Perspectiva do Estudo – Adota a perspectiva do Sistema de Saúde Área territorial – França Audiência – não define claramente a audiência a que se destina o estudo	Focaliza o modelo em fratura de fêmur em mulheres idosas. O estudo compara o custo incremental por ano de vida ganho sem fratura de fêmur com duas alternativas de <i>screening</i> ; O cenário estabelecido no estudo foi no âmbito da prevenção secundária.	Estratégia 1. <i>Screening</i> em todas as mulheres com 70 anos ou mais; Estratégia 2. <i>Screening</i> em mulheres com 70 anos ou mais com ao menos 1 fator de risco para fratura; Estratégia 3. Não fazer <i>screening</i> . Horizonte Temporal: 10 anos	Está reportada a origem dos dados, entretanto não foi apresentada descrição da qualidade dos estudos. Probabilidades de baseline foram estimadas com base em registros nacionais da França. Os autores relatam que algumas das probabilidades foram calculadas utilizando estudos de coorte prospectivos, dois realizados na França (EPIDOS e OFELY) e um realizado na Suíça (SEMOF), os dois últimos não publicados, entretanto, no artigo apenas o EPIDOS é referenciado, sendo utilizado como base para indicar probabilidades de especificidade e sensibilidade referentes ao <i>screening</i> . A probabilidade anual de fratura de fêmur foi baseada em estudos realizados na França, publicados em 1997 e 1996. As probabilidades de institucionalização estimadas com base em estudos realizados na França, também utilizados como referência para probabilidade de fratura de fêmur e modelados (ajustados) com base em dados do INSERM (<i>Institut national de la santé et la recherche médicale</i>), publicados em 1996 e 1997.

As taxas de mortalidade em mulheres francesas foram baseadas em dados do INSERM, de 1997. As taxas de mortalidade após fratura de fêmur foram baseadas na literatura internacional.

Como medida de efeito do tratamento, foi considerado uma redução de 35% no risco de fratura de fêmur, com base em dois estudos de Kanis et al, publicados em 2001 e 2002. Os autores trabalharam com análise de decisão e Modelo de Markov. Os estados de saúde considerados no modelo de Markov foram: boa saúde, fratura de fêmur, dependência (passar a residir em instituição para cuidado de idosos) e morte.

A medida sumária de efetividade utilizada é “ano de vida ganho sem fratura de fêmur”, trata-se de um desfecho relevante para as alternativas estudadas. Os autores não incluíram medida de utilidade em seu modelo.

Estudo: Schott AM, Ganne C, Hans D, Monnier G, Gauchoux R, Krieg MA, Delmas PD, Meunier PJ, Colin C. Which screening strategy using BMD measurements would be most cost effective for hip fracture prevention in elderly women? A decision analysis based on a Markov model. Osteoporosis Int. 2007. 18: 143-151

Descrição das unidades de custo incluídas e sua valoração.	Análise de Sensibilidade apresentada para os modelos: os supostos utilizados no estudo foram claramente explicitados? Foi realizada análise de sensibilidade para diferentes cenários, considerando tanto as estimativas de uso de recursos e sua valoração como a estimativa dos estados de saúde e sua avaliação, neste último caso considerando dados de adesão e aderência para avaliar diferenças entre eficácia e efetividade?	Apresentação de medida sumária de Custo-Efetividade/Custo-Utilidade utilizada; Análise de custo-efetividade/custo-utilidade incremental; Aplicação de descontos (qual o percentual utilizado).	Principais Resultados/ Observações
O estudo considerou apenas custos diretos, incorporando ao modelo custo do exame por DXA (1 por mulher); custos com tratamento preventivo para mulheres	Foi realizada análise de sensibilidade para vários parâmetros, e, embora tenha apresentado grande variação entre estes, a hierarquia das estratégias não foi afetada. Variação dos principais parâmetros submetidos à análise de sensibilidade:	Apresentaram medida sumária de Custo-efetividade. Os autores argumentaram que nenhuma alternativa apresentou-se como	Como resultado de efetividade, os autores estimaram para a alternativa de não realizar <i>screening</i> , a expectativa de 7,84 anos sem fratura de fêmur em um horizonte temporal de 10 anos; para a alternativa <i>screening</i> para mulheres com fator de risco de 8,03 anos; e

com baixa DMO (tratamento utilizando alendronato ou risedronato por 5 anos); custos hospitalares e de reabilitação de pacientes com fratura de fêmur; custo da institucionalização; e custos da campanha de <i>screening</i> (estimado com base em campanha realizada na França com foco em Câncer de Mama). Foram excluídos da análise custos diretos não médicos. Os dados de custos foram estimados com base na literatura e, no caso do exame DXA, baseado em informações de mercado.	No. de ciclos no Modelo: de 5 a 15; Custo com institucionalização (em <i>nursing home</i>): de 15.000 a 25.000 Euros; Probabilidade de DMO abaixo de -2,5: 0,2 a 0,6; Custo de tratamento: 194 a 630 Euros; Custo DXA: 50 a 100 Euros. As razões de custo-efetividade incremental variaram de 216 a 12.850 Euros para a alternativa de realizar <i>screening</i> em toda a população e de 3662 a 73.178 Euros para a estratégia de realizar <i>screening</i> apenas em mulheres com fator de risco. Na discussão os autores informaram que muitas das informações apresentadas ainda são deficientes para ajudar a tomada de decisão. Não está bem estabelecido quantas vezes o teste deve ser realizado, até que idade deve ser realizado, qual a real efetividade dos tratamentos avaliados em ensaios clínicos, ou qual a taxa de participação o novo programa teria. Recomendam que os efeitos do <i>screening</i> e do tratamento ao longo do tempo devem ser validados.	dominante, ou seja, melhor efetividade com menor custo, assim, foi realizada ICER e estabelecida dominância ampliada, sendo a estratégia 1 apontada como a mais custo-efetiva. Os autores referiram ter aplicado desconto de 5% nos custos.	para a alternativa <i>screening</i> para todas as mulheres, 8,26 anos. Para custos, os valores em Euros foram, respectivamente, 46.800; 48.400; 48.600. A razão de custo-efetividade incremental, considerando como referência não fazer <i>screening</i> , foi de 4.235 euros por ano sem fratura para a alternativa de proceder exame em todas as mulheres e de 8.290 euros para proceder exame apenas nas mulheres com ao menos um fator de risco. Os autores relataram não haver estratégia dominante, pois nenhuma das alternativas apresentou maior custo com menor efetividade. Quando observado “extended dominance” (dominância ampliada), a alternativa de fazer <i>screening</i> em toda a população de mulheres maior de 70 anos, aparece como dominante, por mostrar uma menor razão de custo-efetividade incremental.
---	--	--	---

* O Protocolo para análise dos artigos de ACE está incluído no capítulo de Metodologia desta dissertação e foi estabelecido com base nos estudos de Urdahl et al (2006), Sculpher et al (2004) e Drummond, Manca e Sculpher (2005).

Grade com síntese do artigo publicado por Grima et al (2008), com base em critérios estabelecidos em protocolo*

Estudo: Grima DT, Papaioannou A, Thompson MF, Pasquale MK, Adachi, JD. Greater first year effectiveness drives favorable cost-effectiveness of brand risedronate versus generic or brand alendronate: modeled Canadian analysis. *Osteoporosis International*. 2008. 19:687-697.

Abrangência do Modelo – é Descrição do Apresentação e justificativa Dados clínicos incluídos no estudo: Está reportado a origem dos dados de

possível inferir pelo artigo a perspectiva do estudo e qual o País ou área territorial abrangida pelo estudo? Quem é a audiência esperada para esta avaliação econômica, ou seja, quem fará uso da análise de decisão? Perspectiva do estudo: Ministério da Saúde provincial. Área Territorial a que se reporta: Canadá Audiência esperada: Não foi claramente reportada	Problema – Qual é a questão avaliada? Para qual cenário foi realizado o estudo (prevenção primária, prevenção secundária, intervenções cirúrgicas, etc)? Tratamento medicamentoso de mulheres com 65 anos ou mais e com diagnóstico de osteoporose pós-menopausal, considerado como DMO T-score $\leq -2,5$, com ou sem fratura vertebral prévia. O cenário estabelecido no estudo foi no âmbito da prevenção secundária.	detalhada das alternativas estudadas, bem como horizonte temporal utilizado na análise O estudo examina o uso do risedronato ou alendronato no tratamento de todas as mulheres com 65 anos ou mais com DMO T-score $\leq -2,5$, com ou sem fratura vertebral prévia. A duração do tratamento assumida foi de 1 ano, baseado nas observações do estudo REAL. Os pacientes foram acompanhados por mais 4 anos depois do tratamento, para observar impacto da prevenção das fraturas nos custos, anos de vida ganhos e QALY. Horizonte temporal: 5 anos	eficácia/efetividade incluídos no estudo e validade dos dados (busca realizada e descrição da qualidade dos estudos)? Quais as medidas sumárias de efetividade utilizadas? Os desfechos estudados são relevantes para fins da avaliação econômica desenvolvida? Dados epidemiológicos sobre a doença foram baseados em informações do governo (<i>Ontário Drug Benefit Formulary</i>), combinados de prevalência de fratura vertebral na população com T-score menor ou igual a -2,5 de estudo multicêntrico, bem como dados da literatura (os autores usam RR de fratura de fêmur). Não foram apresentadas informações sobre a qualidade destes dados. Dados sobre a efetividade das estratégias estudadas foram derivados do estudo REAL, por meio de modelo de regressão Cox ajustado por tratamento, idade, uso de estrogênio, medicações concomitantes, artrite reumatóide, história de fratura não vertebral e história de fratura vertebral. Utilizou-se um RR para fratura de fêmur para o Risedronato comparado com não terapia de 0,493 (p-value=0,001) e para o Alendronato comparado com não terapia um RR de 0,882 (p-value=0,59). Dados sobre “health utilities”: aplicou-se um peso de decréscimo de 0,18 no ano em que ocorreu a fratura baseado em estudo de Tosteson et al (2001) e de 0,09 nos anos subsequentes (dados da população canadense). O estudo usou modelo previamente desenvolvido e publicado. A validade preditiva e acurácia técnica do modelo foram avaliadas em termos de acurácia em estimar expectativa de vida, risco a fratura e idade da primeira fratura de fêmur em comparação à população reportada nos dados.
---	--	---	--

Estudo: Grima DT, Papaioannou A, Thompson MF, Pasquale MK, Adachi, JD. Greater first year effectiveness drives favorable cost-effectiveness of brand risedronate versus generic

or brand alendronate: modeled Canadian analysis. Osteoporosis International. 2008. 19:687-697.

Descrição das unidades de custo incluídas e sua valoração

Foram incluídos na mensuração dos Custos: avaliação médica; exames e procedimentos; atendimentos em serviços de emergência; hospitalizações (custos administrativos, procedimentos, avaliações e medicamentos); custos de cuidados de longa-permanência; custos de home care; e custos com medicamentos fora da internação (foi utilizado o custo do Alendronato Genérico). Os autores relatam que não consideraram custos com perda de produtividade. Os dados referentes aos custos das drogas foram obtidos do *Ontário Drug Benefit Formulary*. Custos referentes ao primeiro ano após a fratura foram obtidos de estudo sobre custos diretos de serviços de saúde com fratura de fêmur realizado com dados do Canadá; foram excluídos custos com cuidados de longa permanência. Como não

Análise de Sensibilidade apresentada para os modelos: os supostos utilizados no estudo foram claramente explicitados? Foi realizada análise de sensibilidade para diferentes cenários, considerando tanto as estimativas de uso de recursos e sua valoração como a estimativa dos estados de saúde e sua avaliação, neste último caso considerando dados de adesão e aderência para avaliar diferenças entre eficácia e efetividade?

Foi conduzida análise de sensibilidade usando intervalo de confiança de 95%. Os resultados se mostraram muito sensíveis à duração do tratamento e de sua efetividade. Parâmetros avaliados:
1) Utilidade no ano da fratura usando intervalo de confiança para o decréscimo do peso de utilidade publicado.
2) Utilidade nos anos subsequentes utilizando 25% e 75% do decréscimo de utilidade no primeiro ano no lugar de 50%.
3) Custos da fratura com incremento de 15% e com decréscimo de 15%;
4) Dados de mortalidade por fratura de fêmur de outro estudo canadense;
5) Horizonte temporal de 10 anos: 1

Apresentação de medida sumária de Custo-Efetividade/Custo-Utilidade utilizada; Análise de custo-efetividade/custo-utilidade incremental; Aplicação de descontos (qual o percentual utilizado).

ICERs foram reportados como custo incremental por fratura de fêmur evitado e custo incremental por QALY ganho. Custos e resultados em saúde foram descontados em 5%.

Resultados/Observações

Dados de efetividade apontam 92,91 fraturas na coorte de 1000 mulheres tratadas com Alendronato e de 85,78 na coorte tratada com Risedronato, e de 3.521,94 QALY para o Alendronato e 3.525,37 para a coorte tratada com Risedronato. A análise encontrou um custo incremental por fratura evitada de \$1.867 e um custo incremental por QALY ganho de \$3.877 para o Risedronato, quando comparado com o Alendronato Genérico. Na análise de sensibilidade o Risedronato apresentou dominância sobre o Alendronato quando do incremento de 15% nos custos da fratura, quando o horizonte temporal para acompanhamento dos pacientes passou a ser de 9 anos.

Observações:

1) Um ponto positivo do estudo foi que ele

existiam estudos publicados com dados de custos da fratura de fêmur nos anos posteriores, este valor foi estimado baseado em gastos canadenses com admissão de longa permanência por outras causas, com valores decrescentes para cada faixa etária. Os custos foram reportados em valores de 2006.

ano de tratamento e 9 anos adicionais de acompanhamento dos pacientes;
6) Custos com Alendronato de referência.

trabalho com dados de efetividade produzidos por estudo *head-to-head*, o que seria o desenho mais adequado para estudos econômicos, em contra-partida, o estudo apresenta dados de efetividade de apenas 1 ano.

2) O estudo considerou os custos de tratamento com anti-osteoporóticos por um ano, quando na maioria dos estudos trabalha-se com 5 anos de tratamento, o que pode ser fonte de bias;

3) A efetividade do Alendronato incluída no estudo (RR 0,882; P=0,59), não apresentou significância estatística e foi muito inferior à eficácia estabelecida na literatura internacional, ao passo que no caso do Risedronato a efetividade apresentou valores próximos ao que a literatura tem apresentado para eficácia do mesmo (RR 0,493; P=0,001).

4) A maioria dos autores prestam ou prestaram algum tipo de serviço à várias indústrias farmacêuticas.

* O Protocolo para análise dos artigos de ACE está incluído no capítulo de Metodologia desta dissertação e foi estabelecido com base nos estudos de Urdahl et al (2006), Sculpher et al (2004) e Drummond, Manca e Sculpher (2005).

Grade com síntese do artigo publicado por Tosteson et al (2007), com base em critérios estabelecidos em protocolo

Estudo: Tosteson ANA, Melton III LJ, Dawson-Hughes B, Baim S, Favus MJ, Khosla S, Lindsay, RL. Cost-effective osteoporosis treatment thresholds: the United States perspective.

Abrangência do Modelo – é possível inferir pelo artigo a perspectiva do estudo e qual o País ou área territorial abrangida pelo estudo? Quem é a audiência esperada para esta avaliação econômica, ou seja, quem fará uso da análise de decisão?	Descrição do Problema – Qual é a questão avaliada? Para qual cenário foi realizado o estudo (prevenção primária, prevenção secundária, intervenções cirúrgicas, etc)?	Apresentação e justificativa detalhada das alternativas estudadas, bem como horizonte temporal utilizado na análise	Dados clínicos incluídos no estudo: Está reportado a origem dos dados de eficácia/efetividade incluídos no estudo e validade dos dados (busca realizada e descrição da qualidade dos estudos)? Quais as medidas sumárias de efetividade utilizadas? Os desfechos estudados são relevantes para fins da avaliação econômica desenvolvida?
---	---	---	--

Perspectiva do estudo: Não foi claramente reportado	Identificar o nível de risco absoluto de fratura que torna uma	Tratamento medicamentoso com Alendronato versus não intervenção	Para medir a eficácia do tratamento, foi utilizada metaanálise conduzida por Cranney et al, 2002, para o Alendronato de Sódio. Para a modelagem, foi assumida uma persistência de 100% das participantes ao tratamento com bifosfonatos por 5 anos. Considerou-se uma redução no risco de fratura de 35% (RR = 0,65). Tosteson et al (2007), argumentaram
Área Territorial a que se reporta: Estados Unidos			

Audiência esperada: Não foi claramente reportada

intervenção de prevenção secundária à osteoporose (tratamento com bifosfonato) custo-efetivo, considerando estimativas de incidência de fratura, morbidade, mortalidade e custo específico dos Estados Unidos

O horizonte temporal foi de 5 anos.

Cenário:

prevenção secundária à osteoporose em mulheres na pós-menopausa

que a taxa de não ‘compliance’ é inerente a estimativa de eficácia realizada no ensaio clínico, e que esta já estaria refletida na medida de eficácia. Assumiram que 100% de persistência no período de 5 anos reflete uma estimativa otimista para uma avaliação econômica do tratamento da osteoporose.

Na mensuração de valores Qol (Health state), foi utilizado EuroQol EQ-5D baseado em dados da população dos Estados Unidos, tendo como referência estudo de Hanmer et al 2006, que estudou uma população não institucionalizada. Para mulheres foi utilizada os seguintes valores: 0,837 (50-59 anos); 0,811 (60-69 anos); 0,771 (70-79 anos); 0,724 (80 anos ou mais). A perda de qualidade de vida para cada tipo de fratura foi referida como “disutility”, limitada ao horizonte temporal de 5 anos. O valor de decréscimo inicial para fratura de fêmur no primeiro ano foi de 0,208 e a partir do segundo ano foi de 0,187, não tendo sido claramente explicitada em que estudo estavam baseados estes dados. Segundo os autores, os valores são consistentes com os usados em análises econômicas realizadas na Suécia e no Reino Unido, entretanto apontam que alguns estudos desenvolvidos na Europa aplicam “disutility” por período superior a 5 anos. Na análise de sensibilidade os autores testaram o efeito por 10 anos e a piora (ou disutility) neste período.

Estudo: Tosteson ANA, Melton III LJ, Dawson-Hughes B, Baim S, Favus MJ, Khosla S, Lindsay, RL. Cost-effective osteoporosis treatment thresholds: the United States perspective.

Descrição das unidades de custo incluídas e sua valoração	Análise de Sensibilidade	Apresentação de medida	Resultados/Observações
	apresentada para os modelos: os supostos utilizados no estudo foram claramente explicitados? Foi realizada análise de sensibilidade para diferentes cenários, considerando tanto as estimativas de uso de recursos e sua valoração como a estimativa dos estados de saúde e sua avaliação, neste último caso considerando dados de adesão e aderência para avaliar diferenças entre eficácia e efetividade?	sumária de Custo-Efetividade/Custo-Utilidade utilizada; Análise de custo-efetividade/custo-utilidade incremental; Aplicação de descontos (qual o percentual utilizado).	
Para a valoração dos custos com a fratura foi utilizado estudo de custos diretos atribuíveis à fratura ostoporótica, com base no cálculo dos gastos incrementais, quando comparado aos controles,	Os autores relataram que foi conduzida análise de sensibilidade (one-way) para todos os parâmetros relevantes do modelo, considerando limites mínimos e máximos aceitáveis, com base na revisão da literatura, entretanto os	Os autores aplicaram um desconto de 3% tanto nos custos como nos benefícios em saúde, e apresentaram como medida sumária de efetividade a razão de custo-efetividade	Os autores utilizaram modelo de transição de estados de Markov, executado no software TreeAge. Na modelagem foram incluídos dados de incidência de fratura de fêmur, de punho, vertebral clinica e outras fraturas. A transição entre estados de saúde

nos anos seguintes versus o ano anterior à fratura (\$29.449,00; \$7.156 nos anos subsequentes). Para a intervenção de tratamento contra osteoporose, foram computados custos com medicamento (\$300-\$900 por ano), custos com visita anual ao médico por cinco anos (\$49 por ano) e medida de DMO (\$82) no segundo ano após o início do tratamento.

parâmetros sujeitos à análise de sensibilidade não foram claramente explicitados na metodologia

incremental (ICER). Na determinação do limite de risco relativo para o qual a alternativa poderia ser considerada custo-efetiva, foi adotado um valor limite de \$ 50.000,00 por QALY ganho. Para os Estados Unidos, os estudos utilizam como limite os valores de \$50.000,00 a \$75.000,00.

Como resultado os autores apontam que o tratamento para a Osteoporose pode ser considerado custo-efetivo para uma probabilidade de fratura de fêmur de 3% no horizonte temporal de 10 anos.

foi programada para ocorrer anualmente. A unidade de efetividade empregada no modelo foi anos de vida ajustados pela qualidade (QALY), e os custos foram valorados considerando a alternativa de não intervenção e de tratamento para osteoporose por cinco anos.

Os resultados apresentados só têm validade para a população norte-americana, pois a modelagem foi realizada com esta abrangência territorial específica e para um limite de “disposição a pagar” por QALY ganho que reflete a realidade econômica daquele país.

Observa-se no modelo algumas lacunas, como a explicitação da perspectiva adotada na análise e da audiência. A estrutura do modelo foi apresentada, entretanto a origem dos

dados utilizados como probabilidades na transição de estados de saúde, bem como sua qualidade não foi apresentada de maneira suficientemente transparente. Os autores, entretanto, assumiram sua perspectiva otimista

Os autores declararam não existir conflito de interesse.

Grade com síntese do artigo publicado por Christesen et al (2005), com base em critérios estabelecidos em protocolo

Estudo: Christesen 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 (5):387-396.

Abrangência do Modelo – é possível inferir pelo artigo a perspectiva do estudo e qual o País ou área territorial abrangida pelo estudo? Quem é a audiência esperada para esta avaliação econômica, ou seja, quem fará uso da análise de decisão?	Descrição do Problema – Qual é a questão avaliada? Para qual cenário foi realizado o estudo (prevenção primária, prevenção secundária, intervenções cirúrgicas, etc)?	Apresentação e justificativa detalhada das alternativas estudadas, bem como horizonte temporal utilizado na análise	Dados clínicos incluídos no estudo: Está reportado a origem dos dados de eficácia/efetividade incluídos no estudo e validade dos dados (busca realizada e descrição da qualidade dos estudos)? Quais as medidas sumárias de efetividade utilizadas? Os desfechos estudados são relevantes para fins da avaliação econômica desenvolvida?
---	--	--	---

Perspectiva do estudo: Serviços de Saúde. Área Territorial a que se reporta: Dinamarca Audiência esperada: Não	Foi estudada a relação de custo-efetividade do Alendronato de sódio para a população dinamarquesa,	Tratamento medicamentoso com Alendronato (doses diárias de 10 mg) + cálcio associado à vitamina D versus cálcio associado	Os dados incluídos da literatura foram identificados por meio de busca sistemática na base de dados MedLine, entre 1980 a 2002. Os dados de mortalidade associados a sexo e idade utilizados foram dados estatísticos públicos da Dinamarca. Utilizaram dados de mortalidade após o primeiro ano de fratura de fêmur de estudo com dados dinamarqueses publicado em 1992, observando
---	---	--	--

foi claramente reportada

considerando como com vitamina D.

desfechos fraturas em
diferentes sítios
ósseos.

O horizonte temporal
foi de 3 anos.

A população
estudada foi mulheres com

Cenário: 71 anos com alto risco à
prevenção secundária
à osteoporose em
mulheres na pós-
menopausa, com 71
anos residentes na
Dinamarca

fratura, entretanto o estudo
não apresenta claramente
como foi definido “alto
risco”.

uma variação na mortalidade de 10-30%, de acordo com a idade. Com base em estudos realizados nos países escandinavos, os autores assumiram as probabilidades de 30% dos pacientes apresentavam seqüelas leves durante o primeiro ano após a fratura, 60% seqüelas moderadas e 10% seqüelas graves. Com base em opinião de especialistas, todos os pacientes com seqüelas leves, após o primeiro ciclo voltavam à condição de saudável, 50% dos pacientes com seqüelas moderadas voltavam para o estado saudável após o primeiro ciclo e todos os pacientes com seqüelas graves permaneciam neste estado. HRQOL – qualidade de vida relatada em diferentes estados de saúde: utilizaram dados da Dinamarca para a população em geral e posteriormente foi reduzido desses valores um valor referente a diminuição da qualidade de vida por ter fraturado o fêmur e potencial prejuízo decorrente de seqüela permanente. Com base em dados de revisão sistemática conduzida por Brazier *et al* (2002), utilizaram fator de redução de 0,797 no valor de Qol anterior à fratura para fratura de fêmur, para o primeiro ano pós-fratura. Nos anos posteriores assumiram que para fratura de fêmur o fator deveria representar a metade do impacto do primeiro ano, pois a maior queda de qualidade de vida ocorreria no primeiro ano, segundo Brazier *et al* (2002). Os autores assumiram 0,9 para seqüela moderada e 0,85 para seqüela grave nos anos posteriores.

Estudo: Christesen 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 (5):387-396.

Descrição das unidades de custo incluídas e sua valoração	Análise de Sensibilidade apresentada para os modelos: os supostos utilizados no estudo foram claramente explicitados? Foi realizada análise de sensibilidade para diferentes cenários, considerando tanto as estimativas de uso de recursos e sua valoração como a estimativa dos estados de saúde e sua avaliação, neste último caso considerando dados de adesão e aderência para avaliar diferenças entre eficácia e efetividade?	Apresentação de medida sumária de Custo-Efetividade/Custo-Utilidade utilizada; Análise de custo-efetividade/custo-utilidade incremental; Aplicação de descontos (qual o percentual utilizado).	Resultados/Observações
A maior parte das estimativas estão baseadas em tarifas e dados de utilização de serviços de saúde da Dinamarca. Foram incluídos custos médicos, de <i>home help</i> e	Sim, foram esclarecidos os supostos; Os autores relataram que foi	Tanto custo como benefícios foram descontados em 5% por ano.	Os autores utilizaram modelo de transição de estados de saúde de Markov, com nove estados de saúde, considerando fraturas de vértebra, de

nursing home. Custos indiretos não foram incluídos nesta análise.

Custo com alternativa preventiva - Foi considerado o custo anual com o medicamento Alendronato 10 mg (preço de lista governo dinamarqueses - www.dkma.dk/medicinpriser). Foi calculado o custo de 3 consultas médicas no 1º ano e 3 testes bioquímicos. Nos anos seguintes, uma consulta e um teste bioquímico por ano. Uma mensuração de DMO a cada 2 anos. Os custos do Cálcio associado à vitamina D foram excluídos por estarem presentes nos dois grupos analisados.

Custo da fratura de fêmur - Foi utilizado estudo realizado na Suécia na estimativa de custos. Os custos dos anos posteriores à fratura de fêmur foi baseado na opinião de especialistas. Para pacientes

conduzida análise de sensibilidade (one-way) para todos os parâmetros relevantes do modelo, considerando limites mínimos e máximos aceitáveis, com base na revisão da literatura, entretanto os parâmetros sujeitos à análise de sensibilidade não foram claramente explicitados na metodologia

O estudo comparou o custo incremental por QALY ganhos, anos de vida salvos e fraturas evitadas.

Como resultado principal, foi referido que três anos de tratamento com alendronato em 10.000 mulheres de 71 anos comparado com não tratamento, representaram representa 92 anos de vida ganhos e 280 QALY. Quando aplicado desconto de 5%, a efetividade passa a 73 anos de vida ganhos e 219 anos de vida ajustados pela qualidade em valores. A estimativa de custo por QALY ganho foi de DKK 125.000,00 e o custo por ano de vida salvo foi de DKK 374.000,00, considerados

quadril e de punho, além de considerar graduação de seqüela: leve, moderada e severa. Foi considerada uma coorte hipotética de 10.000 mulheres acompanhadas dos 50 até os 100 anos ou até a morte, cuja transição de ciclos ocorria a cada 1 ano.

Estes resultados têm aplicação restrita à população dinamarquesa, considerando tanto perfil epidemiológico como economia do País estudado, em outras palavras, têm limitada validade externa. Vale destacar que se trata de uma população com um risco à fratura osteoporótica bem maior do que em outras regiões do mundo, conforme referem os autores desta avaliação econômica.

Os autores declararam não existir conflito de interesse, sendo o estudo

com seqüelas graves após fratura de fêmur consideram o custo de *nursing home*.

desconto de 5% tanto nos custos como nos benefícios em saúde (1U\$\$=6,7DKK). financiado com fundos da *University of Southern Denmark*.

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)