

## Avaliação tecnológica em saúde: densitometria óssea e terapêuticas alternativas na osteoporose pós-menopausa

Technology assessment in health care:  
bone densitometry and alternatives therapeutical  
in post-menopausal osteoporosis

Leticia Krauss Silva <sup>1</sup>

---

<sup>1</sup> Departamento de  
Administração e  
Planejamento em Saúde,  
Escola Nacional de Saúde  
Pública, Fundação Oswaldo  
Cruz, Rua Leopoldo Bulhões  
1480, Rio de Janeiro, RJ  
21041-210, Brasil.  
leticiak@ensp.fiocruz.br

**Abstract** This article briefly presents the target factors and methods for summarizing evidence employed in a technological evaluation, as well as the underlying logic in their elaboration and utilization in the field of public health. The example is post-menopausal osteoporosis, analyzing the current timeliness of disseminating bone densitometry and technologies to combat osteoporosis in Brazil. Available studies on the effects of the respective technologies were reviewed according to the recommended methodology in order to produce a synthesis of the scientific evidence, updated and applied in Brazil. Preliminary cost-effective analyses of different alternatives for intervention (as compared to traditional care) are presented, considering women in and around menopause and at 65 years of age. Despite the optimistic hypotheses, the incremental cost estimates per averted fracture were high, all above R\$ 10,000 for any of the various intervention alternatives, as compared to a mean cost of fractures treated by traditional care estimated at less than R\$ 2,000, suggesting that the implementation of any of the target alternatives in the SUS would be questionable according to both efficiency criteria in the use of resources as well as equity.

**Key words** Biomedical Technology Assessment; Osteoporosis; Bone Densitometry; Hormone Replacement Therapy

**Resumo** Este artigo apresenta de forma sucinta os fatores considerados e as metodologias de síntese empregadas em uma avaliação tecnológica, assim como a lógica subjacente à sua elaboração e utilização no campo da saúde pública. O exemplo utilizado focaliza o problema osteoporose na pós-menopausa, analisando a oportunidade da difusão, no momento atual, da densitometria óssea e de tecnologias antiosteoporose em nosso país. Os estudos disponíveis sobre os efeitos das tecnologias envolvidas foram revisados, seguindo a metodologia recomendada, a fim de produzir uma síntese das evidências científicas, atualizada e aplicada ao nosso país. Análises de custo-efetividade preliminares de alternativas de intervenção, frente à assistência tradicional, são apresentadas, considerando mulheres na perimenopausa e com 65 anos de idade. A despeito das hipóteses otimistas assumidas, as estimativas de custo incremental por fratura evitada foram elevadas, todas acima de R\$ 10.000,00 para quaisquer das alternativas de intervenção examinadas, sendo o custo médio estimado das fraturas assistidas dentro da alternativa tradicional inferior a R\$ 2.000,00, o que indica que a implementação no SUS de qualquer uma das alternativas em pauta seria questionável segundo critérios de eficiência no uso de recursos e de equidade.

**Palavras-chave** Avaliação Tecnológica Biomédica; Osteoporose; Densitometria Óssea; Terapia de Reposição Hormonal

## Introdução

O intenso processo de inovação tecnológica em curso nos últimos trinta anos tem ampliado a gama de alternativas de assistência à saúde a serem consideradas e está associado a um expressivo crescimento no custo da assistência médica, levando a maioria dos países a implementar reformas no setor saúde. A necessidade de justificar cortes nos orçamentos do setor saúde enfatizou a importância de otimizar a relação entre custos e benefícios de saúde resultantes dos serviços prestados, incrementando as atividades de avaliação tecnológica em saúde em países desenvolvidos a partir da década de 80.

A avaliação tecnológica em saúde pode ser definida como um tipo de pesquisa que sintetiza as evidências científicas disponíveis sobre as implicações da utilização da tecnologia médica. As avaliações tecnológicas abrangem o conhecimento relativo às dimensões de segurança, eficácia, efetividade, custos e custo-efetividade das alternativas de tecnologias médicas alternativas para um mesmo problema de saúde, levando ainda em conta seu potencial de equidade e questões éticas e culturais.

O seu objetivo primeiro é fornecer aos formuladores de políticas subsídios relativos a alternativas tecnológicas, contribuindo para a definição de políticas de regulação do uso das tecnologias. Outro objetivo importante da avaliação tecnológica, paralelo ao primeiro, é subsidiar a elaboração de *guidelines* de condutas clínicas e de instrumentos para avaliação e melhoria da qualidade da atenção à saúde (Banta & Luce, 1993). Países em desenvolvimento como o Brasil tendem a incorporar as tecnologias médicas de forma a produzir uma assistência de baixa efetividade e relações de custo-efetividade insatisfatórias diante das evidências científicas.

O presente trabalho pretende apresentar de forma sucinta os fatores considerados e as metodologias de síntese empregadas (*revisões sistemáticas/metanálises, análise de decisão e análise custo-efetividade*) em uma avaliação tecnológica (parcial) e a lógica subjacente à sua elaboração e utilização no campo da saúde pública. O exemplo utilizado focaliza o problema osteoporose na pós-menopausa, analisando a oportunidade da incorporação, no momento atual, da densitometria óssea e de tecnologias antiosteoporose em nosso país, isto é, considerando, inclusive, a diferença (e a incerteza) nos valores dos fatores/parâmetros em nosso país com relação aos de países desenvolvidos, o que pode modificar as estimativas e implicações da incorporação da tecnologia e as conclusões da

avaliação tecnológica, e limita a transferência de ATS entre países e regiões.

Nesse sentido, introduz-se inicialmente o problema osteoporose, aspectos clínicos e epidemiológicos, apresentando as questões a serem resolvidas para a tomada de decisão sobre a incorporação de tecnologias, tentando aproximá-las da realidade brasileira. A seguir, são apresentadas, de forma crítica, ainda que bastante resumida e muito pouco referenciada, em virtude das limitações de espaço, as evidências disponíveis, atualmente, sobre os efeitos das tecnologias envolvidas: (a) as acurácias diagnósticas e prognósticas de tecnologias diagnósticas importantes, particularmente de métodos relevantes de densitometria óssea; (b) a eficácia e segurança de tecnologias terapêuticas selecionadas, em alternativas que associam ou não a densitometria.

Tais evidências foram sintetizadas com base na revisão da literatura e análise de avaliações tecnológicas e de metanálises de efeitos de tecnologias, já produzidas acerca do assunto, e de ensaios antigos e recentes. Esses estudos foram examinados quanto a sua qualidade, utilizando a metodologia recomendada por Clarke & Oxman (2000), e a sua pertinência ao SUS/Brasil, procurando-se ressaltar um conhecimento mais atualizado e aplicado ao nosso país, embora não tenhamos reprocessado sob forma de metanálises as evidências analisadas sobre os efeitos de cada tecnologia.

Os custos das alternativas analisadas foram estimados do ponto de vista do SUS, assumindo que os reembolsos efetuados atualmente, para os procedimentos considerados, sejam correspondentes aos custos. Uma análise custo-efetividade preliminar das alternativas de intervenção frente à de não-intervenção (alternativa tradicional), com o cálculo da razão dos diferenciais de custo e de efetividade, é apresentada com o objetivo de suscitar a reflexão sobre a tomada de decisão. Finalmente, complementos, correções e limitações dessa avaliação básica são apontados.

## Osteoporose

A osteoporose é atualmente considerada, nos países desenvolvidos, um dos problemas de saúde mais comuns e mais sérios da população idosa, especialmente a do sexo feminino. É caracterizada pela baixa densidade óssea e pela degeneração da microarquitetura óssea, que aumentam a fragilidade óssea e o risco de fratura (WHO, 1994). É reconhecida clinicamente pela ocorrência de fraturas não traumáticas, es-

pecialmente da coluna lombar (fraturas vertebrais) e do antebraço, e ainda pela ocorrência de fratura de fêmur após queda da própria altura (Riggs & Melton III, 1995). A perda mais acentuada de massa óssea que ocorre nas mulheres a partir da perimenopausa é associada à insuficiência de estrogênio, condição da menopausa (Sowers et al., 1998).

A incidência da osteoporose vem aumentando no mundo devido, em parte, ao envelhecimento da população, já que as taxas de osteoporose, bem como as de fratura de fêmur, ajustadas por idade, também vêm crescendo nas últimas décadas, possivelmente em razão do sedentarismo (Kannus et al., 1996; Lau & Woo, 1994). Um comitê de especialistas organizado pela Organização Mundial da Saúde (OMS) sugeriu, valendo-se de dados sobre a relação entre densidade mineral óssea e risco de fratura, a definição para osteoporose atualmente mais utilizada: densidade mineral óssea igual ou abaixo de 2,5 desvios-padrão da densidade média local para o adulto jovem (*T score*) (WHO, 1994). Abaixo dessa densidade óssea, o risco de fratura não traumática aumenta de forma não linear. Osteopenia foi então também definida como densidade mineral óssea entre 1 e 2,5 desvios-padrão abaixo da média para o adulto jovem.

Essa definição de osteoporose foi baseada em dados obtidos em populações de raça branca/caucasiana, com mais de 65 anos de idade (WHO, 1994), devendo ser validada para outras etnias e para mulheres mais jovens. Além disso, trabalhos mais recentes têm confirmado a suspeita de que a variação de sítio ósseo e de densitômetro resultam em grandes diferenças na proporção da população considerada osteoporótica ou osteopênica quando se utiliza o critério proposto pela OMS (Faulkner et al., 1999).

Vários fatores, além da idade, aumentam o risco de a mulher apresentar osteoporose (e fratura osteoporótica), na menopausa: raça caucasiana ou asiática, baixo peso, baixo índice corporal, menopausa precoce, menarca tardia (baixo pico de massa óssea), sedentarismo, história prévia de fratura após cinquenta anos, história familiar, ingesta deficiente em vitamina D e em cálcio, baixa exposição ao sol, além de várias patologias, como o hiperparatireoidismo, e uso de medicamentos, como os corticóides (Cummings et al., 1995; Lau & Woo, 1994; Ling et al., 2000; Johnell et al., 1995).

Embora outros fatores contribuam para o risco de fraturas em idosos – como a geometria óssea, a demência senil e a propensão à queda, derivada, entre outros fatores, da força muscular no quadríceps, da estabilidade postural e da

acuidade visual (Dargent-Molina et al., 1996; Nguyen et al., 1993) – as fraturas em idosos raramente ocorrem na ausência de redução da massa óssea (Johnell et al., 1995; Nelson et al., 2000; Riggs & Melton III, 1995).

Utilizando a citada definição da OMS, estimava-se que, nos Estados Unidos, no início da década de 90, cerca de 20% das mulheres de origem caucasiana, na pós-menopausa, tinham osteoporose, e 50% tinham osteopenia, sendo a prevalência de osteoporose na raça negra estimada em 8%, taxas ajustadas por idade, com base na densidade óssea do fêmur (Looker et al., 1995). Estima-se ainda que o risco de fratura osteoporótica no decorrer da vida após a menopausa, para uma mulher branca americana, seja de cerca de 40%, sem contar as fraturas assintomáticas de vértebras. Para fraturas de colo de fêmur, especificamente, o risco é de 14-17% (Eddy et al., 1998; Riggs & Melton III, 1995). Na raça negra, nos Estados Unidos, o percentual de mulheres com fratura de fêmur após cinquenta anos é de somente 6% (Eddy et al., 1998). A diferença interetnias é geralmente explicada pela diferença de densidade óssea, mas fatores relacionados à geometria óssea e à força muscular podem também ser importantes (Kannus et al., 1996; Nelson et al., 2000).

Os estudos brasileiros sobre densidade óssea e prevalência de osteoporose, disponíveis no sistema MEDLINE, LILACS e no periódico *Radiologia Brasileira*, do Colégio Brasileiro de Radiologia, são muito escassos – apenas dois – e se referem a amostras populacionais pequenas e não aleatórias, utilizando padrões de densidade óssea de validade limitada (Azevedo et al., 1997; Marone et al., 1989). Não encontramos estudos brasileiros sobre fatores de risco/prognósticos naquelas fontes. Por outro lado, foi surpreendentemente reduzido, pouco mais de 17 mil, o total de admissões hospitalares por fratura de fêmur de mulheres a partir de cinquenta anos, registradas no SUS, em 2001, sendo que os Estados do Rio de Janeiro e de São Paulo responderam por mais de 40% dessas internações (DATASUS, 2001). As fraturas registradas pelo SUS corresponderiam a uma incidência de fratura de fêmur, na Região Sudeste, com ou sem as correções levantadas por Pinheiro (1999) para estimar o número de casos atendidos, de cerca de um quarto da observada na população branca de países desenvolvidos, no início da década de 70 (Kannus et al., 1996; Lau & Woo, 1994), considerando-se uma cobertura de 80% pelo SUS, mesmo que se devam levar em conta outras limitações desses dados para fazer inferências sobre a incidência da doença.

Dentre as fraturas decorrentes da osteoporose na pós-menopausa, a mais grave é a fratura de fêmur que resulta, nos Estados Unidos, em até 20% de mortalidade no primeiro semestre após o evento, acarretando ainda uma perda de autonomia importante: metade dos pacientes que deambulavam antes da fratura ficam incapazes de fazê-lo e um quarto dos pacientes requerem cuidado domiciliar de longo prazo depois do evento (Riggs & Melton III, 1995). A perda de qualidade de vida devida à fratura osteoporótica de fêmur, estimada por Eddy et al. (1998), foi superior a 60%, em média, no primeiro ano pós-evento.

Os custos sociais da doença são altos, em grande parte graças aos custos das fraturas de fêmur. Os gastos médicos diretos com fraturas osteoporóticas foram estimados em 13,8 bilhões de dólares nos Estados Unidos, em 1995, relativos a 432 mil internações hospitalares, consultas médicas e admissões em *nursing homes*, sem levar em conta os gastos com o cuidado domiciliar de longo prazo (Eddy et al., 1998).

As questões a serem respondidas para o Brasil seriam: (a) quantas fraturas de fêmur (dentre outros danos) poderiam ser evitadas, ou quantos anos de vida com qualidade poderiam ser ganhos, por diferentes intervenções antiosteoporose? (b) estas deveriam atualmente incluir procedimentos diagnósticos (prognósticos) como a densitometria óssea? (c) qual o custo de cada alternativa antiosteoporose por fratura evitada? (d) o que seria mais vantajoso para a sociedade/governo: adotar os procedimentos antiosteoporose atuais, ou apenas cuidar das fraturas osteoporóticas?

### **Avaliação do risco de fratura: tecnologias diagnósticas**

#### **Densitometria óssea e risco de fratura**

Os métodos para medir a densidade óssea dependem da absorção de radiação pelo esqueleto, provendo medidas quantitativas da massa óssea ( $g/cm^2$ ,  $g/cm^3$ ). Sua acurácia é medida em termos do coeficiente de variação (CV) entre o peso das cinzas ósseas e o peso do conteúdo mineral ósseo (osso intacto) registrado pelo densitômetro (Hailey et al., 1996). Além da acurácia na medida da densidade óssea, ou seja, acurácia diagnóstica, tem-se a acurácia prognóstica, vale dizer, aquela que mede a capacidade de prognosticar (sensibilidade, especificidade e valores preditivos), a partir da densidade óssea (classificada como normal, osteopenia ou osteoporose), num momento deter-

minado, se uma mulher terá ou não fraturas osteoporóticas no futuro.

Para analisar a incorporação/difusão da tecnologia de densitometria óssea (DMO) no Brasil, que entrou na tabela do SUS ao final de 1999, é importante atentar para o fato de que o performance do equipamento pode ser alterado, sobretudo pelo software utilizado. O uso, nos programas dos densitômetros, de padrões derivados de populações caucasianas (jovens) em populações não caucasianas tem baixa validade diagnóstica, visto que isso pode modificar significativamente o percentual de mulheres consideradas osteopênicas/osteoporóticas (Chen et al., 1998; Faulkner et al., 1999; Looker et al., 1995), e tem também baixa validade preditiva, na medida em que a densidade óssea é, conforme já referido, somente um dos fatores de risco para fratura óssea e que os outros fatores de risco (relacionados à estrutura óssea ou não) incidem diferencialmente em outras regiões, culturas e etnias (Eddy et al., 1998).

#### **Métodos densitométricos baseados em raios X**

A radiografia tradicional é pouco sensível, detectando perda óssea quando ela já alcança entre 30-50%. Os métodos densitométricos mais relevantes são abordados a seguir.

- **Absorciometria de Energia Dupla de Raios X (DEXA)**

A absorciometria de energia dupla de raios X (DEXA) é capaz de medir partes centrais do esqueleto (coluna e fêmur). Tem acurácia diagnóstica (CV: 3-10%) alta (Genant et al., 1996) e dose de radiação baixa, quando comparadas aos outros métodos (Njeh et al., 1999). É a técnica de densitometria mais utilizada atualmente no mundo, e é a incluída na tabela do SUS. Nos Estados Unidos, o custo do equipamento variava entre 80 e 140 mil dólares em meados dos anos 90.

- **Tomografia Computadorizada Quantitativa (TCQ)**

É a tomografia computadorizada aplicada à medida da absorção de raios X, pela utilização de um programa especial. A TCQ também é capaz de aferir a densidade de ossos axiais, sendo mais comumente usada para avaliar a densidade da coluna. Embora seja bastante difundida no mundo, é uma técnica menos acurada (CV: 5-15%), mais demorada, mais cara e menos segura que a DEXA (Eddy et al., 1998).

### Avaliação óssea com ultra-som

É uma técnica relativamente nova e barata. Os custos de capital foram estimados em 25 mil dólares. Não mede, todavia, a densidade mineral óssea propriamente dita (Homik & Hailey, 1998). Quanto à capacidade de prever fraturas, as tentativas de comparação da sensibilidade do ultra-som com a da DEXA, para a coluna e fêmur, indicam que o ultra-som é menos sensível que a DEXA. Também o risco relativo de fratura ajustado por idade associado a um decréscimo no valor do parâmetro (RR/SD) é menor na densitometria por ultra-som do que na densitometria por DEXA (Homik & Hailey, 1998). A maioria desses estudos é, entretanto, do tipo transversal, o que limita a sua validade.

### Acurácia prognóstica da densitometria óssea (DMO)

Uma metanálise de estudos prospectivos de coorte, realizada para a agência sueca de avaliação tecnológica (Marshall et al., 1996), analisou 12 trabalhos, selecionados pela qualidade metodológica, que incluíram, aproximadamente, 11 populações de mulheres e 90 mil pessoas-ano. A média de tempo de seguimento foi de 5,8 anos, e a idade das pacientes ao início dos estudos variou de 57 a 83 anos. O método densitométrico mais utilizado pelos estudos foi a DEXA.

Analisando a capacidade preditiva para fratura de fêmur, o estudo de Marshall et al. (1996) obteve uma sensibilidade de 38%, uma especificidade de 88% e um valor preditivo positivo de 36%, tomando como ponto de corte um desvio-padrão abaixo da média de densidade óssea ajustada por idade (RR/SD) da coorte e considerando normal a curva de distribuição da densidade óssea. Para o ponto de corte de 2 desvios-padrão, a sensibilidade baixou para 9%, a especificidade aumentou para 99% e o valor preditivo positivo ficou em 56%. Portanto, a densitometria óssea pode prever risco de fratura mas tem baixa acurácia para identificar os indivíduos que terão (e não terão) fratura.

Além disso, para analisar alternativas de intervenção no problema da osteoporose, é importante considerar que a população analisada pela maioria dos estudos de coorte acima não era perimenopáusia, ou seja, tinha mais de 65 anos de idade. Alguns estudos foram recentemente publicados com populações na perimenopausa; contudo, seus resultados são inconclusivos. Dessa forma, ainda não é seguro generalizar os resultados de estudos em mulheres acima de 65 anos para uma população no

início da menopausa, com cerca de cinquenta anos de idade, época que tem sido indicada para a realização do exame densitométrico, a fim de prever fraturas a ocorrer entre 20 e 30 anos depois, quando outros fatores de risco para fraturas estarão em jogo.

### Avaliação óssea com base em fatores de risco

Múltiplos fatores de risco, por mais que possam explicar grande parte da variação da densidade óssea e da ocorrência de fraturas em mulheres na pós-menopausa, conseguem classificar, no máximo, 70% das mulheres com densidade óssea baixa, de acordo com a DMO, e uma proporção ainda menor de mulheres que tiveram fraturas; não obstante, são instrumentos de especificidade muito baixa, mesmo os mais recentes (Cadarette et al., 2001). Considerando a limitação da sensibilidade da DEXA para fratura óssea em países desenvolvidos e a relativamente baixa incidência de fraturas osteoporóticas em nosso país, parece necessário estudar a sensibilidade e o poder preditivo de modelos de risco com relação à ocorrência de fraturas em populações brasileiras para melhor avaliar sua utilidade para substituir ou fazer a triagem de pacientes para uma tecnologia diagnóstica/prognóstica mais cara (DMO).

### **Racionalidade para o uso da densitometria óssea ou outro instrumento diagnóstico**

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

Enquanto não existem dados de longo prazo de ensaios de programas de *screening* (incluindo procedimentos diagnósticos e terapêuticos) e não *screening* (sem procedimento diagnóstico/prognóstico) para osteoporose, a alternativa é analisar as evidências parciais disponíveis, a saber, as relativas a cada uma das etapas do processo de *screening*, e combiná-las de forma a nos aproximarmos da evidência desejada. Assim, é possível ter uma indicação do impacto de um programa de *screening* compreendendo, por exemplo, densitometria e uma terapia antiosteoporose.

### Estimativa do impacto de possíveis screenings

A análise dos estudos disponíveis sobre os efeitos das principais terapias e intervenções preventivas antiosteoporose não cabe, todavia, neste trabalho. É possível apenas registrar, de forma bastante sumária, os efeitos de três terapias que nos parecem interessantes para o fim de exemplificar a análise de alternativas de intervenção, enquanto subsídio a políticas de incorporação/financiamento de tecnologias na área da saúde.

#### Efeitos do alendronato de sódio

O alendronato de sódio, um anti-reabsorptivo ósseo, é uma alternativa terapêutica recentemente incorporada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) do Ministério da Saúde (MS) enquanto medicamento genérico. Ensaios clínicos controlados indicam que a terapia com o alendronato de sódio aumenta a densidade óssea de forma estatisticamente significativa, medida pela DEXA, e reduz em aproximadamente 50% a incidência de fraturas na coluna vertebral em pacientes com osteoporose (prevenção secundária).

Metanálise de ensaios clínicos estimou em cerca de 54%, sem significância estatística, a queda na incidência de fraturas de colo de fêmur em mulheres com osteoporose (Karpf et al., 1997). Dois ensaios recentes, não incluídos naquela metanálise, observaram 51% (RR: 49%, IC: 0,23-0,99) e 56% (RR: 0,44, IC: 0,18-0,95) de eficácia, respectivamente, para fraturas de fêmur em mulheres osteoporóticas, não encontrando efeito significativo em mulheres não osteoporóticas. Reanálise do primeiro desses ensaios para o resultado fraturas por pacientes-ano, mostrou uma eficácia de 53% ( $p < 0,01$ ) para fratura de fêmur em mulheres osteoporóticas, sendo a redução absoluta do risco na faixa de 50-65 anos bem menor do que em mulheres mais idosas (Thompson, 2000).

Praticamente todos os ensaios de alendronato suplementaram ambos os grupos, tratado e controle, com cálcio e vitamina D, fato que pode ter incrementado (na hipótese de interação multiplicativa) a eficácia daquele agente, e tiveram duração entre 3 e 4 anos. Não se sabe se os efeitos observados persistem após cessação do tratamento medicamentoso. Efeitos colaterais, não detectados nos ensaios acima, começam a ser registrados na era pós-comercialização, sendo de natureza gastro-esofágica (Seeman, 2000).

### Estimativa do impacto da densitometria associada ao alendronato de sódio

Conforme assinalado, combinando as evidências relativas aos procedimentos diagnósticos e terapêuticos, seria possível estimar o efeito de diferentes propostas de *screening* para osteoporose. Nesse sentido, tomando a fratura de fêmur (terço superior) como indicador de resultado/efetividade, estimou-se o número de casos de fratura de fêmur em mulheres *acima de cinquenta anos* atendidas pelo SUS, em 12.750 casos. Essa estimativa, que apresenta uma imprecisão em torno de 10 a 15%, foi feita com base em dados de produção referentes a cada subtipo de fratura (principalmente colo de fêmur e intertrocantérica) (Hoffman & Haas, 2002) e aos procedimentos correspondentes (DATA-SUS, 2001 – inclusive processamentos especiais) e de dados da literatura nacional (Pinheiro, 1999) e internacional (Borgquist et al., 1991; Rissanen et al., 1997), descontando-se percentuais de internação relativos a primeiro atendimento, retirada de pino etc. e reoperações. A estimativa de 12.750 casos, admitindo que a cobertura dessa população é de cerca de 80%, resultou numa probabilidade estimada de fratura de fêmur, durante o resto da vida, para a coorte de mulheres usuárias do SUS que atingem hoje a menopausa, de apenas 5%, considerando que sua expectativa de vida, ganho absoluto na esperança de vida e incidência do dano por faixa etária tenderiam a aumentar, sendo o aumento da esperança de vida estimado em quatro anos e o da incidência de fratura em 2% ao ano (DATASUS, 2001; IBGE, 2001).

Então, considerando para a coorte de usuárias do SUS que atingem hoje a menopausa, cerca de 480 mil mulheres: (a) uma probabilidade de fraturas osteoporóticas da ordem de 5% (aproximadamente 24 mil fraturas); (b) uma sensibilidade para a densitometria óssea de 38% e uma especificidade de 88%, para o ponto de corte de 1 desvio-padrão, performance observado em países desenvolvidos, com estrutura de fatores prognósticos provavelmente diferente da nossa (não existem dados nacionais, nem para a acurácia da DMO nem para a importância de outros fatores de risco de fraturas); e (c) para o alendronato de sódio, uma aceitação inicial de 70%, uma aderência de 40% e uma eficácia de 50% para fratura de fêmur em mulheres com baixa densidade óssea, para a utilização por mais de dez anos, teríamos um decréscimo de fraturas de fêmur na ordem de apenas 4,8% do total de fraturas a ocorrer nas mulheres triadas, dado que a baixa incidência de fraturas em nosso meio reduz o poder preditivo positivo da

DMO. Assume-se que o benefício do alendronato, tomado pelo período de dez anos, duraria pelo resto da vida, hipótese ainda não testada.

O algoritmo da árvore de decisão correspondente à alternativa DMO-alendronato de sódio aparece na Figura 1, que considera o fluxo de mil mulheres com cerca de cinquenta anos em cada alternativa e apresenta o número aproximado de fraturas correspondente a cada alternativa. A escolha dessa idade para a triagem, uma aproximação da perimenopausa, coincide com uma das mais utilizadas no mundo, e é uma das indicadas (dependendo da presença de fator de risco) pela portaria do MS, a despeito das limitações do conhecimento sobre o performance da densitometria nessa faixa etária, conforme visto.

**Principais efeitos da  
Hormonioterapia de Reposição**

O uso de estrogênio, combinado ou não a progestagênio, de acordo com grande número de estudos do tipo caso-controle e de coorte (desenhos que podem enviesar seus resultados de várias formas), segundo as metanálises correspondentes e, também, alguns grandes ensaios clínicos, aumenta a densidade óssea e reduz em cerca de 25% a 50% a probabilidade de fratura de colo de fêmur em mulheres a partir de cinquenta anos, sendo maior esse efeito nas mulheres com densidade óssea mais baixa e com tempo de uso superior a dez anos (Cauley et al., 1995; Col et al., 1997; Grady et al., 1992; The Writing Group for the PEPI Trial, 1996; Stampfer & Colditz, 1991). Todavia, a evidência quanto à perda de grande parte do ganho de massa óssea nos primeiros anos após o cessamento da terapia é escassa e contraditória.

Também segundo metanálises de dezenas de estudos caso-controle e longitudinais, com possíveis vieses de seleção e monitorização, a hormonioterapia com estrogênio reduziria em cerca de 30% a 40% o risco de morte por doença coronariana e infarto não fatal em mulheres na pós-menopausa (Barrett-Connor & Grady, 1998; Grady et al., 1992; Stampfer & Colditz, 1991). O uso de estrogênio combinado, segundo quatro estudos caso-controle, dois estudos de coorte e um ensaio clínico controlado, reduziria esse risco em percentual semelhante (Barrett-Connor & Grady, 1998; Grodstein et al., 2000). Por outro lado, existe alguma evidência, especialmente para o subgrupo de mulheres coronariopatas, de aumento de eventos cardiovasculares durante o primeiro ano de reposição hormonal, havendo decréscimo da mortalidade com o aumento da duração do tratamento

(Barrett-Connor & Stuenkel, 1999; Grodstein et al., 2001; Hulley et al., 1998). Alguns grandes ensaios clínicos estão em andamento para esclarecer essa e outras questões da hormonioterapia, em mulheres relativamente saudáveis (The Women's Health Initiative Study Group, 1998; Vickers & Collins, 2002) e em mulheres cardiopatas (Kahn et al., 2000).

Quanto aos efeitos adversos, segundo três metanálises de estudos caso-controle e de coorte, com possíveis vieses de monitorização e confundimento por indicação, o uso de estrogênio na pós-menopausa por oito anos e mais aumentaria o risco de câncer de mama em 25% (Grady et al., 1992), e, por 15 anos e mais, em 30% (Dupont & Page, 1991; Steinberg et al., 1991). Quanto à hormonioterapia de reposição (HTR) combinada, os estudos mostram resultados pouco consistentes. O estudo prospectivo com maior tempo de seguimento, 15 anos, observou aumento de câncer de mama de 40% (IC: 1,15-1,74) (Colditz et al., 1995). A análise segundo tempo de uso para o mesmo grupo de mulheres mostrou que o risco de câncer de mama seria aumentado em até 20% naquelas sob HTR por até cinco anos; para uma duração de uso maior, ficaria próximo de 50% (Col et al., 1997).

A reposição feita com estrogênio apenas aumenta a incidência de câncer de endométrio em cerca de 130%, enquanto a HTR combinada não implicaria esse efeito adverso, segundo metanálise de estudos caso-controle e longitudinais (Grady et al., 1992). Os estudos sobre eventos trombo-embólicos são bastante limitados (Grady et al., 2000).

• **Aderência à hormonioterapia**

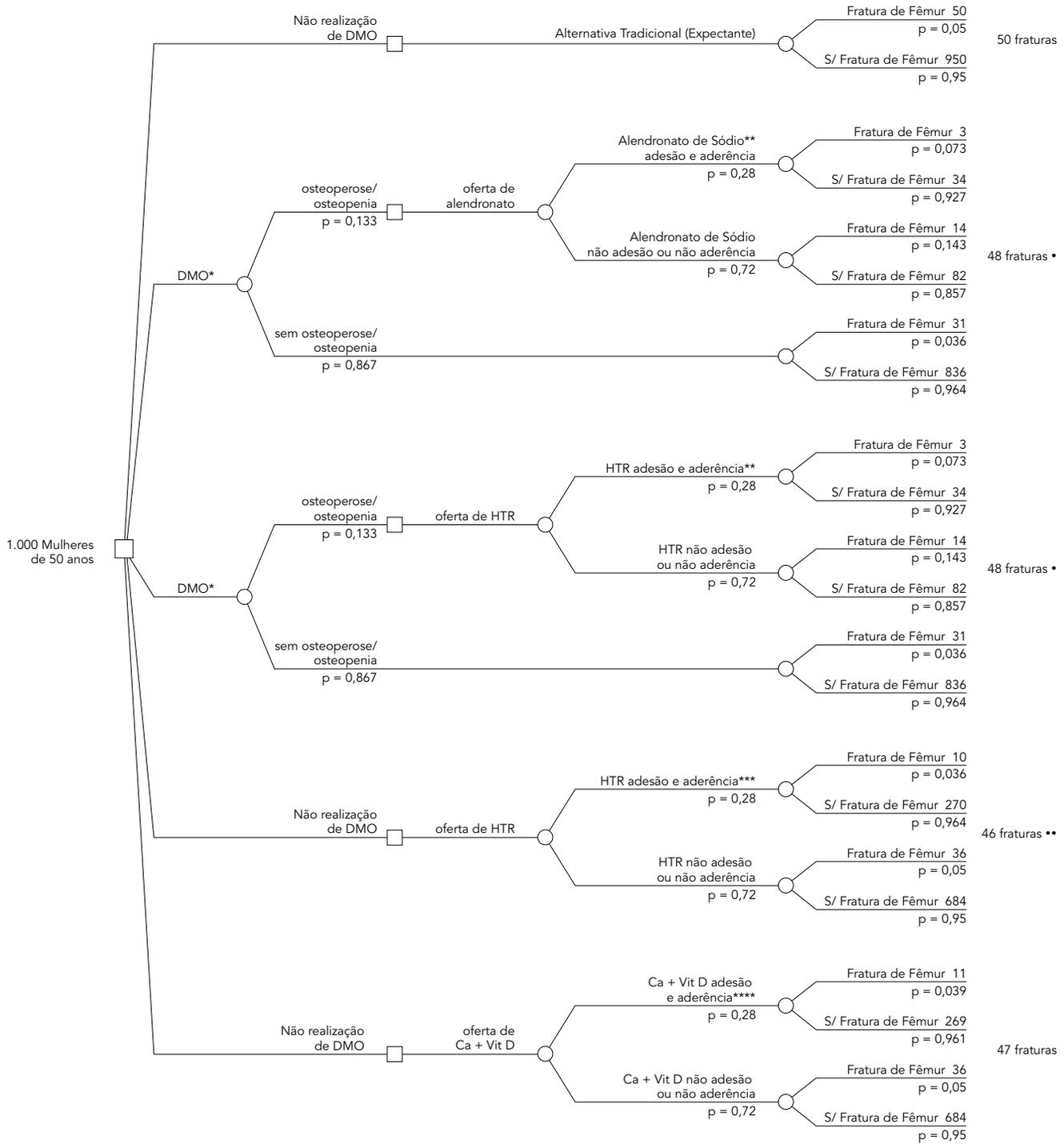
As intervenções antiosteoporóticas, inclusive a HTR, são de longo prazo, o que torna relevante as questões da adesão e da aderência. Embora a hormonioterapia seja a terapia antiosteoporótica mais utilizada até o momento, a adesão em países desenvolvidos fica em torno de 50% e a aderência varia entre 30 e 80% no curto prazo (menos de três anos) e entre 10 e 30% no longo prazo (mais de dez anos), sendo mais altas nas mulheres de classes sociais mais favorecidas e nas mais educadas e mais jovens (Barrett-Connor et al., 1998).

• **Estimativa do impacto da densitometria associada à HTR**

Combinando as evidências relativas aos procedimentos diagnósticos e terapêuticos, seria possível estimar o efeito (“grande efetividade”)

Figura 1

Árvore de decisão com algumas alternativas para o problema osteoporose.



- Probabilidade de fratura de fêmur após 50 anos p = 5%  
 \* Acurácia p = 85%, \*\* Eficácia p = 50%, \*\*\* Eficácia p = 30%, \*\*\*\* Ca + Vit D p = 20%  
 • Outros efeitos: Menos 1,2 casos de infarto agudo do miocárdio/óbitos por doença coronariana e mais 0,6 casos de câncer de mama que a alternativa tradicional.  
 •• Outros efeitos: Menos 9 casos de infarto agudo do miocárdio/óbitos por doença coronariana e mais 4 casos de câncer de mama que a alternativa tradicional.

da DMO quando associada à HTR. Focalizando apenas o problema osteoporose, se considerarmos para mulheres entrando na menopausa no Brasil/SUS os mesmos parâmetros considerados para o alendronato de sódio, inclusive uma eficácia de 50% para mulheres com baixa densidade óssea, teríamos um decréscimo de fraturas de fêmur também da ordem de 4,8% do total de fraturas a ocorrer nas mulheres triadas. Se considerarmos a hipótese menos otimista de uma adesão inicial de 50%, o benefício diminuiria para cerca de 3,8%. Assume-se que o benefício da hormonioterapia, tomada pelo período de dez anos, duraria pelo resto da vida, hipótese ainda em questão, conforme visto.

Assim, assumindo para o Brasil as taxas de sensibilidade e especificidade observadas na raça branca em países desenvolvidos, e uma probabilidade de fraturas osteoporóticas da ordem de 5%, o valor preditivo positivo da DMO baixa para 14%. Portanto, conformar-se-ia para a nossa realidade um cenário ainda menos interessante que o dos países desenvolvidos, no qual a grande maioria das mulheres aconselhadas a usar alendronato ou hormonioterapia, com base na densitometria, estaria tomando a medicação sem benefício para a prevenção de fraturas. Além disso, mais da metade das mulheres a sofrer fratura no futuro seria incorretamente assegurada do contrário.

Não é difícil concluir que, do ponto de vista do governo, os gastos com densitometria óssea e, eventualmente, com medicação antiosteoporose, nas primeiras duas alternativas mostradas na árvore de decisão (Figura 1), teriam pouco retorno em termos de benefícios para a população, considerando apenas o problema osteoporose. Para a alternativa de uso de HTR a longo prazo (acima de dez anos), seria necessário computar ainda os benefícios na área cardiovascular e o aumento na incidência de câncer de mama nas mulheres aderentes, se forem confirmados pelos ensaios. Essa questão é retomada adiante.

### **Alternativas de intervenção sem densitometria óssea**

Na árvore de decisão (Figura 1), foram colocadas duas alternativas de intervenção no problema osteoporose que não incluem a densitometria óssea. Essas alternativas “populacionais” supõem tecnologias com perfil de risco-benefício bastante favorável e de baixo custo e devem ser levadas em conta quando as alternativas de triagem são pouco acuradas ou muito caras. Consideramos que a HTR, particularmente pelo seu efeito sobre a doença coronariana (mes-

mo que a evidência seja limitada) e relativo baixo custo (face aos custos da doença coronariana), deveria ser incluída.

- **Hormonioterapia**

Assumindo para a nossa população que os efeitos da hormonioterapia combinada para a população pós-menopáusicas em geral na prevenção de fraturas de fêmur seria de cerca de 30% para utilizadoras correntes de longo prazo (> 10 anos) sem densidade óssea previamente aferida, ter-se-ia, considerando-se as taxas de incidência, adesão e aderência utilizadas anteriormente, um percentual de fraturas evitadas de cerca de 7,8%, percentual ainda reduzido, mas superior ao da alternativa que associa DMO (Figura 1). Todavia, a alternativa HTR dissociada da DMO, normalmente contabiliza, além do problema câncer, os benefícios dessa tecnologia com relação à área cardiovascular, dada a sua relevância no quadro de problemas de saúde, o que também deveria ser feito para a alternativa DMO-HTR.

Considerando que para o Brasil a eficácia da hormonioterapia combinada na prevenção de doença coronariana para a população pós-menopáusicas em geral seria de cerca de 35%, que o excesso de câncer de mama seria de aproximadamente 40% para usuárias de longo prazo (> 10 anos) e que o excesso de câncer de endométrio seria zero por cento, pode-se estimar, utilizando basicamente dados do sistema DATASUS sobre população, número de internações hospitalares e mortalidade segundo coronariopatia, faixa etária e sexo, que para cada 280 mulheres efetivamente em tratamento com HTR combinada por dez anos, seriam evitados cerca de nove casos de infarto agudo do miocárdio/óbitos por doença coronariana. Para essa estimativa, assumiu-se que o aumento da sobrevivência da população feminina acima de cinquenta anos, e portanto da morbidade por doença coronariana, esperado na próxima década, seria contrabalançado pela queda da mortalidade por essa doença. Quanto ao câncer de mama, a alternativa HTR acrescentaria quatro casos ao número esperado com a alternativa tradicional, considerando-se as estimativas de casos novos feitas pelo Instituto Nacional de Câncer (INCA, 2001) (Figura 1).

No intuito de tornar mais facilmente comparáveis as alternativas, assim como torná-las menos grosseiras do ponto de vista da sociedade, poder-se-ia estimar os referidos benefícios em medidas comuns aos três efeitos medidos, como anos de sobrevivência, o que incorporaria o longo prazo na comparação, ou ainda, anos

de sobrevida ajustados por qualidade de vida (QALY).

- **Suplementação com cálcio e vitamina D**

Vários ensaios clínicos controlados de suplementação de cálcio, durante 1,5 a 4 anos, para mulheres pós-menopáusicas, em várias faixas etárias, sem densitometria prévia, mostraram redução da perda óssea no fêmur e em outros sítios, mais intensa no primeiro ano da intervenção. Quanto ao resultado fraturas, três ensaios em mulheres com média de idade inferior a 75 anos indicam eficácia para fraturas vertebrais e não vertebrais, não tendo sido ainda evidenciada redução estatisticamente significativa especificamente para fraturas de fêmur.

Dois ensaios clínicos controlados randomizados de suplementação de cálcio e vitamina D em idosos tiveram resultados positivos em termos de redução de fraturas osteoporóticas. No primeiro ensaio (Chapuy et al., 1994), com média de idade de 84 anos, a eficácia foi de 20,5%,  $p < 0,02$ ; o segundo ensaio (Dawson-Hughes et al., 1997), com média de idade de 71 anos, resultou em 60% (20%-80%) de redução de fraturas não vertebrais nas pacientes de sexo feminino. Em ambos os ensaios, a duração foi de três anos e as populações faziam ingestão prévia de cálcio insuficiente; os resultados não tiveram relação com os níveis séricos de vitamina D.

Logo, a evidência em relação à eficácia da suplementação com cálcio ou cálcio e vitamina D é limitada. Por outro lado, os efeitos adversos desses suplementos são mínimos. Assim, a alternativa cálcio + vitamina D foi considerada na árvore de decisão para abordagem “populacional” especialmente por não apresentar efeito adverso relevante e ser de extremo baixo custo.

Assumindo, para a nossa população, que a eficácia, na prevenção de fraturas de fêmur, da suplementação de mulheres na pós-menopausa com cálcio e vitamina D combinados seria de cerca de 20% para usuárias correntes de longo prazo (> 10 anos), sem densidade óssea previamente medida, ter-se-ia, considerando-se os parâmetros de probabilidade de fratura de fêmur, adesão e aderência utilizados anteriormente, um percentual de fraturas evitadas na ordem de 5,6%, semelhante aos percentuais das alternativas anteriores (Figura 1).

### **Custos, custo médio, custo-efetividade de (custo-incremental) e seleção de alternativa**

Os custos anuais para o SUS da alternativa tradicional, isto é, não-intervenção específica quanto à osteoporose, considerando-se aqui os gastos com reembolsos efetuados relativos a fraturas de fêmur em mulheres acima de cinquenta anos, em 2001, aparecem na Tabela 1. Os gastos registrados pelo sistema DATASUS com internações para reduções cirúrgicas, reduções incruentas, “tratamento conservador”, e gastos estimados com base na tabela do Serviço de Internações Hospitalares (SIH) com internações do tipo primeiro atendimento, cirurgias para a retirada de prótese e reoperações, internações de longa permanência, consultas médicas e fisioterapia somaram pouco mais de 20 milhões de reais. Utilizando a estimativa de 12.750 casos de fratura, temos um custo médio para o SUS de cada fratura de fêmur em mulheres acima de cinquenta anos de cerca de 1.700 reais.

Passando aos custos para o SUS das alternativas de intervenção, estimou-se que o custo da densitometria óssea, tomando como base do cálculo o valor pago pelo SUS pelo procedimento (54 reais), e multiplicando-o por 480 mil (cerca de 80% do número de mulheres que alcançam anualmente a menopausa), seria de aproximadamente 26 milhões, sem contar os custos de educação e propaganda para o *screening*. Assume-se que os gastos correspondentes às diferentes terapias em pauta seriam assumidos pelo SUS, utilizando-se preços de mercado com desconto de 30% para medicamentos não genéricos ou preço de mercado para medicamento genérico.

Para a alternativa DMO-alendronato de sódio, teríamos, além da densitometria, o gasto estimado com o alendronato de sódio para o subgrupo de mulheres com baixa densidade óssea, aderentes (sem contar os gastos com a eventual co-intervenção com cálcio e vitamina D), e a redução dos gastos correspondentes à redução da incidência de fraturas, da ordem de 4,8%, conforme visto, considerando-se o parâmetro de incidência da árvore de decisão, de 5%. Para a alternativa DMO-HTR, *focalizando apenas o problema osteoporose*, a composição de gastos para o SUS, seguindo a árvore de decisão, seria alterada apenas quanto aos gastos com a terapia correspondente.

Os diferenciais de custos, relativos à triagem, terapias, hospitalizações e outros elementos, e o diferencial de efetividade (número de fraturas evitadas) entre cada alternativa consi-

derada na árvore de decisão e a alternativa tradicional, tendo em conta a coorte da população feminina brasileira na perimenopausa (cerca de cinquenta anos), são apresentados na Tabela 2, assim como o custo-efetividade daquelas alternativas em relação à alternativa tradicional, ou seja, a razão entre o diferencial total de custos (total do custo incremental) e o diferencial de efetividade de cada alternativa comparada à alternativa tradicional. Para a alternativa DMO-alendronato de sódio, o custo-efetividade foi de cerca de 140 mil reais por fratura evitada, enquanto, para a alternativa DMO-HTR, ele ficou próximo de 40 mil reais por fratura evitada. Quanto às duas outras alternativas, que não incluem a densitometria, o custo-efetividade da alternativa HTR, focalizando apenas a osteoporose, foi estimado em cerca de 1,5 milhão

Tabela 1

Custos da alternativa tradicional (sem intervenção específica).

<b>Número estimado de fraturas osteoporóticas de fêmur * (mulheres acima 50 anos – Brasil)</b>	<b>12.750</b>
<b>Custos **</b>	
Hospitalização aguda ***	R\$ 17.319.478,00
Longa permanência	R\$ 4.576.528,00
Consultas/Fisioterapia	R\$ 126.230,00
<b>Total</b>	<b>R\$ 22.022.236,00</b>
Custo médio de cada fratura de colo de fêmur	R\$ 1.727,00

\* Estimativa feita a partir do número de procedimentos pertinentes (DATASUS, 2001), descontando-se os percentuais relativos às retiradas de prótese e a reoperações.

\*\* Valores em reais, derivados de dados obtidos do sistema DATASUS (2001).

\*\*\* Primeiro atendimento, redução cirúrgica, artroplastia coxo-femural, redução incruenta, assistência conservadora, reoperação e retirada de pino, placa ou prótese.

Tabela 2

Análise custo-efetividade de algumas alternativas para o problema osteoporose: diferenciais de custo e de efetividade levando em conta a alternativa tradicional (coorte de 50 anos).

	<b>DMO/Alendronato de sódio vs. (menos) alternativa tradicional</b>	<b>DMO/HTR vs. (menos) alternativa tradicional</b>	<b>HTR vs. (menos) alternativa tradicional</b>	<b>Cálcio/Vitamina D vs. (menos) alternativa tradicional</b>
<b>Elementos de custo (incremental) *</b>				
Hospitalização aguda ** + longa permanência + consultas/fisioterapia	-1.989.504	-1.989.504	-3.232.944	-2.321.088
DMO	25.920.000	25.920.000		
HTR		19.075.392	2.772.864.000	
Cálcio + Vitamina D				19.353.600
Alendronato de sódio	132.991.488			
<b>Total do custo incremental</b>	<b>156.921.984</b>	<b>43.005.888</b>	<b>2.769.631.056</b>	<b>17.032.512</b>
<b>Indicador de efetividade (incremental)</b>				
Fraturas de fêmur evitadas	1.152	1.152	1.872	1.344
<b>Indicador de custo-efetividade (incremental)</b>				
Custo por fratura evitada *	136.217	37.332	1.479.504	12.673

DMO = densitometria óssea; HTR = hormonoterapia de reposição.

\* Valores em reais.

\*\* Primeiro atendimento, redução cirúrgica, artroplastia coxo-femural, redução incruenta, assistência conservadora, reoperação e retirada de pino, placa ou prótese.

de reais por fratura evitada, enquanto o da opção cálcio/vitamina D foi de 12.700 reais, aproximadamente, por fratura evitada, conforme a Tabela 2.

*Caso a intervenção fosse iniciada aos 65 anos, idade em que (a) é prevista na portaria ministerial, independentemente de fatores de risco e (b) cerca de 15% das fraturas pós-menopausa já teriam ocorrido, mas para a qual tem-se parâmetros melhor estudados, a coorte a ser atendida pelo SUS seria de aproximadamente 304 mil mulheres e a probabilidade estimada de fratura de fêmur no restante da vida dessa coorte seria de cerca de 6%, um pouco maior que para a coorte de cinquenta anos, tendo em conta as diferenças de expectativa de vida, de ganhos absolutos nas esperanças de vida e de incidência de fraturas entre as duas coortes (DATASUS, 2001; IBGE, 2001). Considerando constantes os demais parâmetros, essa intervenção mais tardia resultaria em um pequeno aumento do percentual de fraturas evitadas pelas diferentes alternativas examinadas, passando a, aproximadamente, 5,5% na opção DMO/alendronato (ou DMO/HTR) e a 5,7% para a alternativa cálcio/vitamina D. Resultaria ainda em uma queda significativa no total do custo incremental das diferentes alternativas, ficando a da DMO/alendronato em torno de 100 milhões e a do cálcio/vitamina D perto de 13 milhões; cairia também o custo-efetividade das alternativas, sobretudo o das opções dependentes de densitometria, baixando para cerca de 100 mil por fratura evitada a opção DMO/alendronato e para 12.400 reais a alternativa cálcio/vitamina D (Tabela 3).*

### Conclusões/comentários

As estimativas de custo incremental por fratura evitada mostradas na Tabela 2 são bastante elevadas, em comparação com o custo médio das fraturas assistidas dentro da alternativa tradicional. Para estimar o custo incremental por ano de sobrevida e por QALY, seria necessário estimar o número médio de anos de vida, e de QALYs, ganhos por cada fratura evitada, levando em conta: (a) a distribuição de fraturas segundo idade e a sobrevida correspondente, lembrando que a mediana de idade das fraturas de fêmur em mulheres acima de cinquenta anos já ocorre próximo a oitenta anos, no Brasil; (b) a letalidade decorrente das fraturas assistidas pelo SUS, provavelmente maior que nos países desenvolvidos; e (c) a qualidade de vida pós-fratura, possivelmente menor que em países desenvolvidos, dado a baixa qualidade da aten-

ção prestada. Ambos os custos incrementais, por ano de sobrevida e por QALY, seriam menores que o por fratura evitada, sendo o segundo (QALY) maior que o primeiro.

Essas estimativas implicam a questão: alguma das alternativas de intervenção analisadas seria de interesse para o SUS, ou poderia ser razoavelmente bancada pelo SUS, dentro de um programa de atenção à saúde de idosos quanto ao problema osteoporose? A resposta para essa pergunta pode ser a comparação do custo-efetividade da alternativa mais favorável para o problema osteoporose com o custo-efetividade relativo a outros problemas de saúde, ou com um parâmetro estimado de custo máximo por ano de vida, ou por QALY, ganho, assimilável pelo orçamento do sistema de saúde, tendo por suposto o objetivo de equidade (Drummond et al., 1997, Laupacis et al., 1992). Qual o parâmetro a ser usado no caso Brasil? Na ausência de parâmetros brasileiros e a julgar pelo volume de recursos *per capita* correspondente ao SUS, em comparação com o de outros países e seus respectivos parâmetros de custo máximo por QALY, a implementação de quaisquer das alternativas apresentadas seria questionável.

Tais parâmetros e comparações, todavia, embora freqüentemente utilizados em países desenvolvidos, precisam ser vistos com cautela, levando em conta a metodologia para o cálculo dos diferentes parâmetros, a alternativa-base utilizada por cada parâmetro e, ainda, se possível, o custo-oportunidade das alternativas examinadas diante de alternativas de setores como o da educação, e lembrando que tais parâmetros são pouco generalizáveis de região para região (Drummond et al., 1997).

Por outro lado, assim como a análise de efeitos precisa dar conta, no caso da hormonioterapia, de conseqüências outras, positivas ou não, dessa intervenção, a análise de custo-efetividade deveria incluir no algoritmo para o cálculo dos diferenciais de custos e de efetividade, os custos correspondentes aos outros efeitos, diminuição da morbi-mortalidade por doença coronariana e aumento de casos de câncer de mama, pendendo confirmação pelos ensaios. Conforme já referido anteriormente, a medida do benefício necessitaria de ser uniformizada e, preferencialmente ajustada por qualidade de vida. É importante notar, para o cálculo dos QALYs, que as condições envolvidas no exemplo da hormonioterapia implicam estruturas de sobrevida bastante diversas, assim como em diferenças nas médias de qualidade de vida nos anos sobrevividos, e que tanto a mortalidade por condição quanto a qualidade de vida variam no tempo e segundo região/país.

Tabela 3

Análise custo-efetividade de algumas alternativas para o problema osteoporose: diferenciais de custo e de efetividade levando em conta a alternativa tradicional (coorte de 65 anos).

	DMO/Alendronato de sódio vs. (menos) alternativa tradicional	DMO/HTR vs. (menos) alternativa tradicional	HTR vs. (menos) alternativa tradicional	Cálcio/Vitamina D vs. (menos) alternativa tradicional
<b>Elementos de custo (incremental) *</b>				
Hospitalização aguda ** + longa permanência + consultas/fisioterapia	-1.716.638	-1.716.638	-2.592.227	-1.780.537
DMO	16.416.000	16.416.000		
HTR		12.316.536	2.088.890.880	
Cálcio + Vitamina D				14.573.261
Alendronato de sódio	85.874.504			
<b>Total do custo incremental</b>	<b>100.573.866</b>	<b>27.015.898</b>	<b>2.086.298.653</b>	<b>12.792.724</b>
<b>Indicador de efetividade (incremental)</b>				
Fraturas de fêmur evitadas	994	994	1.501	1.031
<b>Indicador de custo-efetividade (incremental)</b>				
Custo por fratura evitada *	101.181	27.179	1.389.939	12.408

DMO = densitometria óssea; HTR = hormonoterapia de reposição.

\* Valores em reais.

\*\* Primeiro atendimento, redução cirúrgica, artroplastia coxo-femural, redução incruenta, assistência conservadora, reoperação e retirada de pino, placa ou prótese.

### Custos indiretos

Do ponto de vista da sociedade, seria muito importante acrescentar à análise das diferentes alternativas os custos que recaem sobre o paciente, a família e a comunidade. Assim, no caso da fratura de fêmur, teríamos, no Brasil, principalmente, o custo do tempo dos familiares com cuidados e tarefas domésticas, pós alta hospitalar, associado à incapacidade frequentemente decorrente da fratura de colo de fêmur (Gold et al., 1996), o que poderia aumentar consideravelmente o custo médio da alternativa tradicional e reduzir um pouco o custo incremental das outras alternativas, sem mudar, nesse caso, o resultado da análise. Por outro lado, caso as alternativas terapêuticas consideradas fossem assumidas pelas pacientes, o custo incremental por fratura seria reduzido para o SUS, enquanto os custos indiretos seriam, à exceção de cálcio e vitamina D, muito altos, inviabilizando a aderência ao programa para grande parte da população e reduzindo o já discreto impacto do programa.

### Análise de sensibilidade

A análise de sensibilidade deve recair sobre parâmetros utilizados para a estimativa do custo incremental sobre os quais existe incerteza, quando a análise preliminar não mostra que a variação de tais parâmetros é negligenciável para os resultados do estudo. Recalculam-se, então, os resultados do estudo com base nos extremos da variação tida como plausível para aqueles parâmetros.

No exemplo em pauta, focalizando apenas o problema osteoporose e o resultado fratura, e considerando os limites orçamentários atuais do SUS e a sua ótica, a análise de sensibilidade não parece necessária para a tomada de decisão, ainda que ocorra incerteza sobre vários parâmetros, já que os padrões assumidos nas estimativas foram em geral otimistas quanto ao impacto das tecnologias.

### Baixa efetividade e análise de custo-efetividade

Por outro lado, a análise de alternativas de custo-efetividade assume uma qualidade de assis-

tência (efetividade) adequada. No caso das fraturas osteoporóticas, por exemplo, a qualidade (efetividade) da assistência no país é insatisfatória, dado que parcela relevante da população tem apenas assistência clínica, de baixa eficácia, quando comparada à alternativa cirúrgica, custo-efetiva. Além disso, a atenção domiciliar e ambulatorial relativa à incapacidade decorrente da fratura, que é freqüente, é escassa e precária.

Assim, o custo médio da fratura na alternativa tradicional, caso a assistência fosse de maior qualidade, seria consideravelmente mais elevado (Borgquist et al., 1991; Zethraeus & Gerdtham, 1998) e as razões de custo-efetividade estimadas seriam um pouco mais baixas, mais favoráveis, embora sem afetar as relações entre as alternativas, para o resultado fratura. Entretanto, para o resultado anos de vida ganhos, e principalmente para o resultado em QALY, tendo em conta apenas o problema osteoporose, a análise custo-efetividade deveria ainda levar em consideração o aumento de QALYs resultante da melhoria da qualidade da atenção tradicional. Desse modo, o custo-efetividade das alternativas de intervenção ficaria mais alto que na situação atual, enquanto o custo médio ficaria menor. Essa análise ajudaria a responder a questão do melhor uso de recursos do SUS, no momento, quanto ao problema osteoporose: a resposta provavelmente seria melhorar a qualidade da atenção (tradicional) à fratura de fêmur.

### Desconto

Geralmente aplicado nas análises custo-efetividade, o desconto de custos futuros, no caso das alternativas relativas à osteoporose, implicaria que a alternativa tradicional ficasse mais atraente e que as alternativas com desembolso relativamente importante ao início da intervenção, como é o caso daquelas que incluem a densitometria, fossem mais caras, sem todavia, nesse exemplo, alterar o resultado da análise.

### **Observações finais**

O objetivo do presente trabalho foi apresentar de forma sucinta as metodologias e a lógica subjacente à elaboração das ATS, inclusive a estruturação de alternativas de intervenção, e sua utilização no campo da saúde pública com o suposto da equidade. Nesse sentido, as etapas metodológicas de análise e síntese percorridas para a consecução de uma ATS não foram detalhadas, nem as limitações metodológicas do

presente trabalho foram discutidas, sendo, em parte, apenas apontadas. Dessa maneira, não foram considerados os diferenciais de difusão, acesso e adesão entre as diversas tecnologias, nem aprofundadas questões relativas à qualidade dos dados e às estimativas feitas. Além disso, outras tecnologias antiosteoporose poderiam ter sido examinadas. Procurou-se, porém, apontar diferenças e incertezas no processo de elaboração de uma ATS para aplicação no Brasil.

Complementos e correções básicas às análises preliminares apresentadas foram apenas esquematizados, uma vez que seu desenvolvimento exigiria dados não disponíveis e modelagens mais ou menos complexas, fugindo aos objetivos principais e ultrapassando o espaço destinado a esse trabalho. Em decorrência, a discussão dos resultados é limitada e não são elaboradas recomendações.

As *evidências recentes* advindas de dois ensaios, anteriormente citados, que estavam em andamento (Grady et al., 2002; The Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators, 2002), especialmente as do WHI – de grande porte, bem desenhado e bem executado, relativo a mulheres em geral saudáveis – publicadas após a submissão desse trabalho, contradizem os achados de dezenas de estudos caso-controle e prospectivos não randomizados sobre o efeito da terapia de reposição hormonal combinada com relação à doença coronariana: apontam a não-eficácia da terapia, ressaltando-se que para mulheres saudáveis, especificamente, observou-se aumento de eventos coronarianos, inclusive infarto agudo. Os ensaios confirmam, no entanto, a direção e a grandeza dos efeitos da HTR com relação ao câncer de mama e a suspeita de aumento da incidência de acidentes vasculares cerebrais e embolia pulmonar e apontam, por outro lado, a queda da incidência de câncer de colo, tanto para mulheres saudáveis quanto para mulheres cardiopatas (Hulley et al., 2002; The Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators, 2002). O WHI também confirmou a eficácia da HTR na prevenção de fraturas de fêmur. Embora essas conclusões tenham sido derivadas de ensaios que utilizaram uma hormonioterapia combinada oral específica, não existe evidência suficiente, proveniente de ensaios, que permita afirmar que o perfil de risco-benefício de outras combinações, ou da hormonioterapia estrogênica, seja igual ou diferente, especialmente para mulheres saudáveis.

Esses novos dados sobre o conjunto de efeitos da HTR combinada a tornam questionável como alternativa para a osteoporose. Assim, a

árvore de decisão da Figura 1 perderia não somente a alternativa de HTR combinada sem densitometria, apoiada no suposto efeito positivo da tecnologia sobre a doença coronariana, como também a alternativa de HTR combinada precedida de densitometria, já que os efeitos positivos da HTR sobre a osteoporose (e câncer de colo) não suplantam seus efeitos negativos. Assim sendo, a avaliação tecnológica em pauta ficaria bem mais simplificada, dado que se eliminaria o esforço complementar para estimar os custos e combinar o conjunto de efeitos da HTR na população brasileira, de acordo com o assinalado acima. Tal mudança não implicaria

alterar as conclusões preliminares acima referidas, visto que a HTR, focalizando-se apenas seu benefício relativo à osteoporose, não aparecia como alternativa custo-efetiva.

Essa reversão de expectativas quanto à HTR, produzida por aqueles dois grandes ensaios, para além de apontar a necessidade de contínua atualização das ATS, está sendo considerada uma demonstração retumbante de que os resultados de estudos com desenhos considerados insatisfatórios (com baixa força de evidência) para a avaliação da eficácia de tecnologias terapêuticas, como os do tipo caso-controle e prospectivos não randomizados, não devem servir de base para a tomada de decisões.

## Referências

- AZEVEDO, M. N. L.; ALENCAR, R.; BAPTISTA, R.; PASQUALETTE, H. A.; CARNEIRO, R. A. & VIANNA, U., 1997. *Revista Brasileira de Reumatologia*, 37: 201-204.
- BANTA, H. D. & LUCE, B. R., 1993. *Health Care Technology and its Assessment: An International Perspective*. New York: Oxford University Press.
- BARRETT-CONNOR, E. & GRADY, D., 1998. Hormone replacement therapy, heart disease, and other considerations. *Annual Review of Public Health*, 19:55-72.
- BARRETT-CONNOR, E. & STUENKEL, C., 1999. Hormones and heart disease in women: Heart and estrogen/progestin replacement study in perspective. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 84:1848-1853.
- BARRETT-CONNOR, E.; WENGER, N. K.; GRADY, D.; MOSCA, L.; COLLINS, P.; KORNITZER, M.; COX, D. A.; MOSCARELLI, E. & ANDERSON, P. W., 1998. Coronary heart disease in women, randomized clinical trial, HERS and RUTH. *Maturitas*, 31:1-7.

- BORGQUIST, L.; LINDELÖW, G. & THORNGREN, K., 1991. Cost of hip fracture. *Acta Orthopaedica Scandinavica*, 62:39-48.
- CADARETTE, S. M.; JAGLAL, S. B.; MURRAY, T. M.; McISAAC, W. J.; JOSEPH, L. & BROWN, J. P., 2001. Evaluation of decision rules for referring women for bone densitometry by dual-energy x-ray absorptiometry. *JAMA*, 286:57-63.
- CAULEY, J. A.; SEELEY, D. G.; ENSRUD, K.; ETTINGER, B.; BLACK, D. & CUMMINGS, S. R., 1995. Estrogen replacement therapy and fractures in older women. *Annals of Internal Medicine*, 122:9-16.
- CHAPUY, M. C.; ARLOT, M. E.; DELMAS, P. D. & MEUNIER, P. D., 1994. Effect of calcium and cholecalciferol treatment for three years on hip fractures in elderly women. *BMJ*, 308:1081-1082.
- CHEN, Z.; MARICIC, M.; LUND, P.; TESSER, J. & GLUCK, O., 1998. How the new Hologic hip normal reference values affect the densitometric diagnosis of osteoporosis. *Osteoporosis International*, 8:423-427.
- CLARKE, M. J. & OXMAN, A. D., 2000. Cochrane Reviewers' Handbook 4.0 [update July 1999]. In: *Review Manager (RevMan). Version 4.1*. Oxford: The Cochrane Collaboration.
- COLDITZ, G. A.; HANKINSON, S. E.; HUNTER, D. J.; WILLETT, W. C.; MANSON, J. E.; STAMPFER, M. J.; HENNEKENS, C.; ROSNER, B. & SPEIZER, F. E., 1995. The use of estrogens and progestins and the risk of breast cancer in postmenopausal women. *New England Journal of Medicine*, 332:1589-1593.
- COL, N. F.; ECKMAN, M. H.; KARAS, R. H.; PAUKER, S. G.; GOLDBERG, R. J.; ROSS, E. M.; ORR, R. K. & WONG, J. B., 1997. Patient-specific decisions about hormone replacement therapy in postmenopausal women. *JAMA*, 277:1140-1147.
- CUMMINGS, S. R.; NEVITT, M. C.; BROWNER, W. S.; STONE, K.; FOX, K. M.; ENSRUD, K. E.; CAULEY, J.; BLACK, D. & VOGT, T. M., 1995. Risk factors for hip fracture in white women. *New England Journal of Medicine*, 332:767-773.
- DARGENT-MOLINA, P.; FAVIER, E.; GRANDJEAN, H.; BAUDOIN, C.; SCHOTT, A. M.; HAUSHERR, P.; MEUNIER, P. J. & BREART, G., 1996. Fall-related factors and risk of hip fracture: The EPIDOS prospective study. *Lancet*, 348:145-149.
- DAWSON-HUGHES, B.; HARRIS, S. S.; KRALL, E. A. & DALLAL, G. E., 1997. Effect of calcium and vitamin D supplementation on bone density in men and women 65 years of age or older. *New England Journal of Medicine*, 337:670-676.
- DRUMMOND, M. F.; O'BRIEN, B. J.; STODDART, G. L. & TORRANCE, G. W., 1997. *Methods for Economic Evaluation of Health Care Programmes*. 2<sup>nd</sup> Ed. Oxford: Oxford University Press.
- DUPONT, W. D. & PAGE, D. L., 1991. Menopausal estrogen replacement therapy and breast cancer. *Archives of Internal Medicine*, 151:67-72.
- EDDY, D.; JOHNSTON, C. C.; CUMMINGS, S. R.; DAWSON-HUGHES, B.; LINDSAY, R.; MELTON III, L. J. & SLEMENDA, C. W., 1998. Osteoporosis: Review of the evidence for prevention, diagnosis, and treatment and cost-effectiveness analysis. *Osteoporosis International*, 8(Sup. 4):S1-S88.
- FAULKNER, K. G.; von STETTEN, E. & MILLER, P., 1999. Discordance in patient classification using T-scores. *Journal of Clinical Densitometry*, 2:343-350.
- GENANT, H. K.; ENGELKE, K.; FUERST, T.; GLÜER, C.; GRAMPP, S.; HARRIS, S. T.; JERGAS, M.; LANG, T.; LU, Y.; MAJUMDAR, S.; MATHUR, A. & TAKADA, M., 1996. Noninvasive assessment of bone mineral and structure: State of the art. *Journal of Bone and Mineral Research*, 11:707-730.
- GOLD, M. R.; SIEGEL, J. E.; RUSSELL, L. B. & WEINSTEIN, M. C. (ed.), 1996. *Cost-Effectiveness in Health and Medicine*. New York: Oxford University Press.
- GRADY, D.; HERRINGTON, D.; BITTNER, V.; BLUMENTHAL, R.; DAVIDSON, M.; HLATKY, M.; HSIA, J.; HULLEY, S.; HERD, A.; KHAN, S.; NEWBY, L. K.; WATERS, D.; VITTINGHOFF, E. & WENGER, N., 2002. Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II). *JAMA*, 288:49-57.
- GRADY, D.; RUBIN, S. M.; PETITTI, D. B.; FOX, C. S.; BLACK, D.; ETTINGER, B.; ERNST, V. L. & CUMMINGS, S. R., 1992. Hormone therapy to prevent disease and prolong life in postmenopausal women. *Annals of Internal Medicine*, 117:1016-1037.
- GRODSTEIN, E.; MANSON, J. E.; COLDITZ, G. A.; WILLETT, W. C.; SPEIZER, F. E. & STAMPFER, M. J., 2000. A prospective, observational study of postmenopausal hormone therapy and primary prevention of cardiovascular disease. *Annals of Internal Medicine*, 133:933-941.
- GRODSTEIN, E.; MANSON, J. E. & STAMPFER, M. J., 2001. Postmenopausal hormone use and secondary prevention of coronary events in nurses' health study. *Annals of Internal Medicine*, 135:1-8.
- HAILEY, D.; SAMPIETRO-COLOM, L.; MARSHALL, D.; RICO, R.; GRANADOS, A. & ASUA, J., 1996. The effectiveness of bone density measurement and associated treatments for prevention of fractures: An International Collaboration Review. *International Journal for Technology Assessment in Health Care*, 14:237-254.
- HOFFMAN, R. & HAAS, N. P., 2002. Fêmur proximal. In: *Princípios do Tratamento de Fraturas* (T. P. Rüedi & W. M. Murphy, org.), pp. 441-456, Porto Alegre: Artmed Editora.
- HOMIK, J. & HAILEY, D., 1998. *Quantitative Ultrasound for Bone Density Measurement*. Edmonton: Alberta Heritage Foundation for Medical Research.
- HULLEY, S.; FURBERG, C.; BARRETT-CONNOR, E.; CAULEY, J.; GRADY, D.; HASKELL, W.; KNOPP, R.; LOWERY, M.; SATTERFIELD, S.; SCHORTT, H.; VITTINGHOFF, E. & HUNNINGHAKE, D., 2002. Noncardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II). *JAMA*, 288:58-66.
- HULLEY, S.; GRADY, D. & BUSH, T.; FURBERG, C.; HERRINGTON, D.; RIGGS, B. & VITTINGHOFF, E., 1998. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. *JAMA*, 280:605-613.
- INCA (Instituto Nacional de Câncer), 2001. *Estimativas da Incidência e Mortalidade por Câncer no Brasil*. <<http://www.inca.gov.br/epidemiologia/esti>

- mativa2001/estimativas.html>.
- JOHNELL, O.; GULLBERG, B.; KANIS, J. A.; ALLAN-  
DER, E.; ELFFORS, L.; DEQUEKER, J.; DILSEN, G.;  
GENNARI, C.; LOPES-VAZ, A.; LYRITIS, G.; MAZ-  
ZUOLI, G.; MIRAVET, L.; PASSERI, M.; PEREZ-  
CANO, R.; RAPADO, A. & RIBOT, C., 1995. Risk  
factors for hip fractures in European women: The  
MEDOS study. *Journal of Bone and Mineral Re-  
search*, 10:1802-1815.
- KANNUS, P.; PARKKARI, J.; SIEVANEN, H.; HEINO-  
NEN, A.; VUORI, I. & JARVINEN, M., 1996. Epi-  
demiology of hip fractures. *Bone*, 18(Sup.):57S-  
63S.
- KARPF, D. B.; SHAPIRO, D. R.; SEEMAN, E.; ENSRUD,  
K. E.; JOHNSTON JR., C. C.; ADAMI, S.; HARRIS, S.  
T.; SANTORA, A. C.; HIRSCH, L. J.; OPPEN-  
HEIMER, L. & THOMPSON, D., 1997. Prevention  
of nonvertebral fractures by alendronate. *JAMA*,  
277:1159-1164.
- KHAN, M. A.; HEAGERTY, A. M.; KITCHENER, H.; Mc-  
NAMEE, R.; CHERRY, N. M. & HANNAFORD, P.,  
2000. Oestrogen and women's heart disease: ES-  
PRIT-UK. *Quarterly Journal of Medicine*, 93:699-  
702.
- LAU, E. M. C. & WOO, J., 1994. Osteoporosis in Asia.  
*Advances in Nutritional Research*, 9:101-108.
- LAUPACIS, A.; FEENY, D.; DETSKY, A. S. & TUGWELL,  
P. X., 1992. How attractive does a technology have  
to be to warrant adoption and utilization? Tenta-  
tive guidelines for using clinical and economic  
evaluations. *Canadian Medical Association Jour-  
nal*, 146:473-481.
- LING, X.; CUMMINGS, S. R.; MINGWEI, Q.; XIHE, Z.;  
XIOASHU, C.; NEVITT, M. & STONE, K., 2000. Ver-  
tebral fractures in Beijing, China: The Beijing Os-  
teoporosis Project. *Journal of Bone and Mineral  
Research*, 15:2019-2025.
- LOOKER, A. C.; JOHNSTON JR., C. C.; WAHNER, H. W.;  
DUNN, W. L.; CALVO, M. S.; HARRIS, T. B.; HEYSE,  
S. P. & LINDSAY, R. L., 1995. Prevalence of low  
femoral bone density in older US women from  
NHANES III. *Journal of Bone Mineral Research*, 10:  
796-802.
- MARONE, M. M. S.; LEWIN, S.; BIANCO, A. C. & COR-  
REA, P. H. S., 1989. Diagnóstico de osteoporose  
através da densitometria de dois fótons. *Revista  
da Associação Médica Brasileira*, 35:57-62.
- MARSHALL, D.; JOHNELL, O. & WEDEL, H., 1996.  
Meta-analysis of how well measures of bone min-  
eral density predict occurrence of osteoporotic  
fractures. *BMJ*, 312:1254-1259.
- NELSON, D. A.; BARONDESS, D. A.; HENDRIX, S. L. &  
BECK, T. J., 2000. Cross-sectional geometry, bone  
strength, and bone mass in the proximal femur in  
black and white postmenopausal women. *Journal  
of Bone and Mineral Research*, 15:1992-1997.
- NJEH, C. F.; FUERST, T.; HANS, D.; BLAKE, G. M. &  
GENANT, H. K., 1999. Radiation exposure in bone  
mineral density assessment. *Applied Radiation  
Isotopes*, 50:215-236.
- NGUYEN, T.; SAMBROOK, P.; KELLY, P.; JONES, G.;  
LORD, S.; FREUND, J. & EISMAN, J., 1993. Predic-  
tion of osteoporotic fractures by postural instabil-  
ity and bone density. *BMJ*, 307:1111-1115.
- PINHEIRO, R. S., 1999. *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: Escola Nacio-  
nal de Saúde Pública, Fundação Oswaldo Cruz.
- RIGGS, B. L. & MELTON III, L. J., 1995. The worldwide  
problem of osteoporosis: Insight afforded by epi-  
demiology. *Bone*, 17(Sup.):505S-511S.
- RISSANEN, P.; ARO, S.; SINTONEN, H.; ASIKAINEN,  
K.; SLATIS, P. & PAAVOLAINEN, P., 1997. Costs and  
cost-effectiveness in hip and knee replacements:  
A prospective study. *International Journal of Tech-  
nology Assessment in Health Care*, 13:575-588.
- SEEMAN, E., 2000. *Advances in the Clinical Use of the  
Bisphosphonates*. 22<sup>nd</sup> Annual Meeting of the  
American Society for Bone and Mineral Research.  
<[http://www.medscape.com/medscape/cno/2000/  
/ASBMR/Story](http://www.medscape.com/medscape/cno/2000/ASBMR/Story)>.
- SOWERS, M.; CRUCHFIELD, M.; BANDEKAR, R.; RAN-  
DOLPH, J. F.; SHAPIRO, B.; SCHORK, M. A. & JAN-  
NAUSCH, M., 1998. Bone mineral density and its  
change in pre-and perimenopausal white women:  
The Michigan Bone Health Study. *Journal of Bone  
and Mineral Research*, 13:1134-1140.
- STAMPFER, M. J. & COLDITZ, G. A., 1991. Estrogen re-  
placement therapy and coronary heart disease: A  
quantitative assessment of the epidemiologic evi-  
dence. *Preventive Medicine*, 20:47-63.
- STEINBERG, K. K.; THACKER, S. B.; SMITH, S. J.;  
STROUP, D. F.; ZACK, M. M.; FLANDERS, W. D. &  
BERKELMAN, R. L., 1991. A meta-analysis of the  
effect of estrogen replacement therapy on the risk  
of breast cancer. *JAMA*, 265:1985-1990.
- THE WOMEN'S HEALTH INITIATIVE STUDY GROUP,  
1998. Design of the women's health initiative clin-  
ical trial and observational study. *Controlled Clin-  
ical Trials*, 19:61-109.
- THE WRITING GROUP FOR THE PEPI TRIAL, 1996.  
Effects of hormone therapy on bone mineral den-  
sity: Results from the postmenopausal estrogen  
progestin interventions (PEPI) Trial. *JAMA*, 276:  
1389-1396.
- THE WRITING GROUP FOR THE WOMEN'S HEALTH  
INITIATIVE INVESTIGATORS, 2002. Risks and  
benefits of estrogen plus progestin in healthy  
postmenopausal women: principal results from  
the WHI randomized controlled trial. *JAMA*, 288:  
321-333.
- THOMPSON, D. E., 2000. The effect of alendronate  
on age-specific incidence of key osteoporotic  
fractures. *Journal of Bone and Mineral Research*,  
15(Sup. 1):S552.
- VICKERS, M. R. & COLLINS, N., 2002. Progress on the  
WISDOM trial – Women's International Study of  
long duration oestrogen after the menopause. *Cli-  
macteric*, 5(Sup. 1):133-134.
- WHO (World Health Organization), 1994. *Assessment  
of Fracture Risk and its Application to Screening  
for Postmenopausal Osteoporosis*. WHO Technical  
Report Series 843. Geneva: WHO.
- ZETHRAEUS, N. & GERDTHAM, U., 1998. Estimating  
the costs of hip fracture and potential savings. *In-  
ternational Journal of Technology Assessment in  
Health Care*, 14:255-267.

Recebido em 28 de maio de 2002

Versão final reapresentada em 11 de fevereiro de 2003

Aprovado em 14 de fevereiro de 2003