



Manejo racional da osteoporose: onde está o real benefício?

Lenita Wannmacher¹

Resumo

Osteoporose é considerada um dos principais problemas de saúde pública, por sua prevalência crescente e pela associação a fraturas vertebrais e de outras localizações, com graves repercussões clínicas e sociais. O diagnóstico de osteoporose é feito por densitometria da massa óssea, que, no entanto, não tem poder preditivo de fraturas. Assim, fatores clínicos preditivos de risco devem ser levados em conta para definir a necessidade de prevenção de osteoporose, a qual deve ser feita com medidas não-medicamentosas (ingestão diária de alimentos ricos em cálcio, exposição solar, atividade física regular). Medidas preventivas de quedas (cuidados com pisos deslizantes, iluminação adequada no domicílio, posição dos móveis, corrimão nas escadas, proteção em banheiros, fisioterapia, terapia ocupacional), sobretudo em idosos, também devem ser incentivadas. Havendo osteoporose comprovada, tratamento deve ser indicado com medicamentos (suplementação de vitamina D + cálcio, bisfosfonados e raloxifeno) que evidenciaram redução de fraturas em estudos de intervenção de bom padrão metodológico. As associações de vitamina D a cálcio e desses com bisfosfonados aumentam a densidade mineral óssea, em relação aos valores alcançados com as terapias individuais, havendo ainda evidências de que resultem em maior redução na incidência de fraturas. A todos os pacientes em tratamento devem ser enfatizadas as medidas não-medicamentosas como coadjuvantes no benefício terapêutico.



Introdução

A osteoporose é caracterizada por diminuição global da massa óssea, com desorganização da microarquitetura trabecular e aumento da suscetibilidade a fraturas^{1,2}. É a doença metabólica mais comum e a principal causa de fraturas por fragilidade esquelética, pelo que é mundialmente considerada um dos principais problemas de saúde pública, devido a repercussões individuais (mortalidade, morbidade, incapacidade funcional) e sociais (diminuição da força de trabalho, aumento do risco de institucionalização, ônus econômico)^{3,4}.

Sua prevalência tem aumentado em função do crescimento da população idosa e das mudanças no comportamento humano, tais como diminuição na ingestão de cálcio, sedentarismo, alcoolismo e tabagismo.

A incidência de fratura relacionada à osteoporose aumentou nas últimas três décadas.⁵ As fraturas de quadril e vertebrais são freqüentes, e intensamente estudadas. A incidência de fratura de quadril varia conforme a população avaliada, sendo maior em mulheres magras, de raça branca, de idade mais avançada, com história pessoal ou familiar de fratura de quadril e residentes em regiões urbanas, em que há atividade física reduzida e comodidades

vinculadas ao urbanismo⁴. Nos homens, a idade e o uso de corticosteróides são fatores de risco. O perfil clínico pode prever risco de osteoporose e fraturas⁶. O risco de fratura de quadril a partir dos 50 anos é estimado em 17% para mulheres e 6% para homens brancos na América do Norte.⁷ A fratura de quadril está intimamente relacionada à densidade mineral óssea (DMO) da região proximal do fêmur e a quedas (90% dos casos). Mulheres tendem a cair mais do que homens na mesma faixa etária⁸. As fraturas vertebrais não têm prevalência real conhecida. Podem ser assintomáticas em até 2/3 dos casos. Sugere-se que ocorram igualmente em homens e mulheres até os 50 anos, aumentando nestas progressivamente, a partir de então. Apenas 1/4 das fraturas vertebrais está associado à queda. O risco de recorrência dessas fraturas no primeiro ano é de 19% nas mulheres. Risco de fraturas de punho também se associa à idade e à diminuição de DMO. Essas fraturas aumentam a partir dos primeiros anos pós-menopáusicos, devido à rápida perda óssea deste período. Após os 65 anos, há um platô em sua ocorrência, provavelmente pela redução no uso de movimento do braço como apoio em quedas.

A osteoporose é eficazmente diagnosticada por densitometria óssea. No entanto, a sensibilidade do método é baixa para a predição do risco de fraturas, pelo que não há indicação de rastreamento populacional em mulheres na menopausa¹. Uma metanálise⁸ de 11 estudos com avaliação de mais de 2.000 fraturas concluiu que este

¹ Lenita Wannmacher é professora de Farmacologia Clínica, aposentada da Universidade Federal do Rio Grande do Sul e atualmente da Universidade de Passo Fundo, RS. Atua como consultora do Núcleo de Assistência Farmacêutica da ENSP/FIOCRUZ para a questão de seleção e uso racional de medicamentos. É membro do Comitê de Especialistas em Seleção e Uso de Medicamentos Essenciais da OMS, Genebra, para o período 2000-2004. É autora de três livros de Farmacologia Clínica.

exame não é capaz de identificar indivíduos sob risco de fratura. Em mulheres de 50 anos, com padrões de osteoporose na densitometria óssea, o risco de fratura nos próximos 10 anos é de 45%. A maioria das fraturas de quadril, vértebras ou braço ocorrerá em mulheres sem osteoporose avaliadas nessa idade¹⁰.

A importância médica das fraturas está intimamente relacionada às complicações associadas. O tipo de fratura influencia a sobrevida. As do colo de fêmur são as mais graves, ocorrendo excesso de morte em 10 a 20% das mulheres pós-menopáusicas durante o primeiro ano após a fratura. O risco de morte é maior imediatamente após a fratura e diminui com o tempo. Poucas mortes podem ser atribuídas à fratura do quadril *per se*. A morbidade dessa fratura é principalmente relacionada à incapacidade de deambulação de forma independente. Cerca de 1/3 dos pacientes ficará impossibilitado de reaver esse movimento. Dor nas costas, cifose e diminuição da estatura são as principais conseqüências das fraturas de vértebras¹.

Logo, é importante identificar tratamentos eficazes que reduzam a incidência de fraturas osteoporóticas¹¹. No passado, ensaios randomizados e controlados focavam um desfecho substituto – DMO – cujo aumento não se traduziu por diminuição no risco de fratura. Estudos atuais têm diminuição de fraturas como desfecho primordial. É desses ensaios que deve provir a evidência sobre a eficácia dos diferentes tratamentos¹². Qualquer intervenção só estará justificada quando mostrar eficácia comprovada em reduzir a incidência de fraturas.

O manejo da osteoporose abrange prevenção e tratamento.

Prevenção de osteoporose

É feita por medidas não-medicamentosas. Atividade física iniciada precocemente na vida contribui para maior pico de massa óssea. Caminhadas e outros exercícios regulares, aeróbicos e com sobrecarga, induzem pequeno aumento na DMO (1-2%), o qual se mantém com a continuidade da atividade. Ingestão diária de alimentos ricos em cálcio (provenho 1200 mg de cálcio)¹³ e exposição solar também são preconizadas. Recomenda-se suplementação de cálcio e vitamina D para pessoas que por algum motivo não os recebem adequadamente. Cuidados com pisos deslizantes, iluminação no interior da casa, posição dos móveis, corrimão nas escadas e proteção em banheiros são medidas contemporizadoras que evitam quedas principalmente de idosos. Fisioterapia para a melhora do equilíbrio e da marcha e terapia ocupacional para a promoção de condições seguras no domicílio previnem as quedas¹⁴.

Tratamento de osteoporose

Deve ser considerado em indivíduos com alto risco (2 a 10%) de fratura em 10 anos¹⁵. Nos Estados Unidos, diferentemente da Europa, a decisão de tratamento baseia-se na presença de duas ou mais fraturas vertebrais, sem a necessidade de comprovação densitométrica de osteoporose¹⁶. A todos os pacientes candidatas a tratamento devem ser enfatizadas medidas não-medicamentosas

como coadjuvantes na redução de risco, principalmente ingestão de cálcio na dieta, exposição solar e exercício físico regular.

A decisão de tratamento deve fundamentar-se em fortes evidências de que a intervenção realmente evitou fraturas e suas conseqüências, o esperado benefício suplantou os riscos e efeitos adversos potenciais, e o tratamento mostrou-se custo-efetivo a partir de análise bem desenvolvida¹⁷.

Serão considerados somente os medicamentos que reduziram fraturas relacionadas à osteoporose em ensaios clínicos randomizados e controlados por placebo e outras intervenções. Segundo as evidências existentes no momento¹⁷, obteve-se definido benefício com cálcio e vitamina D (redução de fraturas não-vertebrais, como de quadril e outras), bisfosfonados (redução e prevenção de fraturas vertebrais e não-vertebrais) e raloxifeno (redução exclusiva de fraturas vertebrais).

Cálcio e Vitamina D

O cálcio é importante nutriente para prevenção e tratamento de osteoporose. A suplementação de cálcio diminui lentamente a perda óssea, especialmente em mulheres idosas em que a dieta não supre as necessidades diárias deste elemento. Não há consenso quanto às necessidades diárias dependentes da faixa etária, porém se recomenda a ingestão de 1200-1500 mg/dia para adolescentes, 1000 mg/dia para adultos com mais de 65 anos e 1500 mg/dia para mulheres pós-menopáusicas sem terapia de reposição hormonal e para mulheres mais idosas¹⁸. A vitamina D é essencial para a absorção intestinal de cálcio. Também está diminuída nos idosos. A associação de cálcio e vitamina D constitui a mais simples e menos onerosa das estratégias que previnem fraturas osteoporóticas.

Uma revisão Cochrane¹⁹ de 15 ensaios clínicos controlados por placebo avaliou a suplementação **isolada** de cálcio em mulheres pós-menopáusicas. Após dois ou mais anos de tratamento, a suplementação de cálcio protegeu discretamente mais do risco de fraturas vertebrais (RR=0,77; IC95%: 0,54-1,09) do que o placebo. Não ficou claro se houve redução na incidência de fraturas não-vertebrais (RR=0,86; IC 95%: 0,43-1,72).

A eficácia da suplementação de vitamina D e análogos na prevenção de fraturas em homens e mulheres foi avaliada em outra revisão Cochrane²⁰. A administração **isolada** de vitamina D3 (colecalférol) não mostrou o efeito desejado. O calcitriol (1,25 diidróxi vitamina D3) reduziu a incidência de deformidade vertebral (RR=0,49; IC 95%: 0,25-0,95). Já o alfacalcidol (1-alfa-hidróxi vitamina D3) foi eficaz em reduzir a incidência de fraturas não-vertebrais em idosos com imobilidade devida a doença neurológica (RR=0,12; IC 95%: 0,02-0,95). Não houve diferenças estatisticamente significativas com outras comparações de vitamina D e análogos entre si, com e sem suplementação de cálcio. Há significativa diferença de custo entre as alternativas.

Com o objetivo de prevenir fraturas, suplementação isolada de vitamina D foi avaliada em ensaio clínico randomizado, duplo cego e controlado por placebo²¹. Nele, vitamina D₃ (uma cápsula de 100.000 UI de colecalférol, por via oral) foi administrada a cada quatro meses, por cinco anos (15 doses no total), a 2.037 homens e 649 mulheres, entre 65 a 85 anos, vivendo na comunidade. Após

cinco anos, 268 homens e mulheres tiveram fratura. Houve redução de primeira fratura em qualquer sítio em 22% e de fratura em sítios osteoporóticos em 33% dos que receberam vitamina D em comparação ao placebo ($P = 0,04$). O risco relativo de mortalidade total no grupo de vitamina D foi 0,88 ($P = 0,18$) quando comparado a placebo. Ressalta-se que a amostra neste estudo foi selecionada da população geral. Seus resultados são particularmente importantes para prevenção primária, já que mostrou eficácia e segurança, a custo muito menor do que outras várias intervenções (custo anual inferior a uma libra esterlina com esse esquema). No Brasil, existe colecalciferol em associação com vitamina A. Calcitriol e 25-hidróxi-vitamina D podem ser igualmente usados no manuseio da osteoporose, mas com custo mais alto.

Comparando ainda o uso isolado de vitamina D3 (10 µg/dia, por dois anos) a placebo, em 1144 indivíduos institucionalizados, com idade média de 85 anos, a intervenção não determinou diferença significativa no risco de fraturas de quadril (RR = 1,09, IC95%: 0,73-1,63) e outras fraturas não-vertebrais (RR = 0,92, IC95%: 0,66-1,27)²².

Tais discrepâncias de resultados com a administração de vitamina D em osteoporose podem dever-se a diferenças na amostra (indivíduos na comunidade ou institucionalizados) e em tipos e doses usados de vitamina D.

A **associação de cálcio e vitamina D** também tem sido avaliada. Um ensaio clínico mostrou redução de fraturas não-vertebrais em homens e mulheres com mais de 65 anos, residentes em domicílio, que utilizaram suplementação diária de cálcio (500 mg) e colecalciferol (700 UI)²³. Outro ensaio clínico randomizado e controlado por placebo²⁴ avaliou a administração de cálcio (1200 mg/dia) e vitamina D (800 UI/dia) a 3.270 mulheres idosas (média de idade de 84 anos), residentes em casas de saúde, durante três anos. Houve redução de fraturas de quadril em 29%. Em outro estudo²⁵, realizado em 2.578 pessoas (1916 mulheres e 662 homens), idosas e saudáveis, com 70 anos ou mais, em que a ingestão de cálcio foi considerada alta, fez-se suplementação de vitamina D3 (400 UI/dia) durante três anos e meio, em média. Fraturas de quadril ocorreram em 48 pessoas do grupo placebo e em 58 pessoas do grupo vitamina D ($P = 0,39$). Outras fraturas periféricas ocorreram em 74 pessoas do grupo placebo e em 77 pessoas do grupo intervenção ($P = 0,86$).

Em revisão Cochrane já citada²⁰, a suplementação de vitamina D mais cálcio em pacientes idosos institucionalizados reduziu em 26% a incidência de fratura de quadril. Em pacientes mais jovens, o efeito do tratamento sobre fratura de quadril não pode ser determinado, porém se observou redução significativa na incidência de outras fraturas não-vertebrais (RR = 0,46; IC95%: 0,23-0,90).

No tratamento de osteoporose induzida por corticoterapia, revisão Cochrane²⁶ de cinco ensaios clínicos ($n=274$) comparou os efeitos de cálcio e vitamina D com cálcio isoladamente e placebo sobre a prevenção de perda óssea. Após dois anos, a associação aumentou a DMO lombar e radial, mas não a femural. Não houve diferença significativa em relação à incidência de fraturas.

Bisfosfonados

Esses agentes reduzem o risco relativo de fraturas vertebrais e não-vertebrais em 40-50% de mulheres pós-menopáusicas com osteoporose.

Etidronato foi o primeiro representante descrito. Revisão Cochrane²⁷ incluiu 13 ensaios clínicos controlados realizados em 1010 mulheres, randomizadas para receber etidronato ou placebo ou cálcio e (ou) vitamina D. Houve redução de fraturas vertebrais, mas não de fraturas não-vertebrais.

Já o alendronato reduziu a incidência de fraturas de coluna, quadril e punho em 50% dos pacientes com osteoporose²⁸. Um ensaio clínico controlado por placebo²⁹ avaliou o uso de alendronato em 4432 mulheres com diagnóstico de osteoporose, mas sem fratura vertebral. Todas as participantes receberam suplementação de cálcio e vitamina D. Após quatro anos, alendronato aumentou a DMO em todos os sítios estudados ($P < 0,001$) e reduziu o risco de fraturas clínicas em 36% das pacientes com definida osteoporose, mas não naquelas com DMO mais alta. Em outro estudo controlado por placebo³⁰, 1.908 mulheres pós-menopáusicas com DMO baixa receberam 10 mg/dia de alendronato, durante um ano, observando-se redução em 47% no risco de fraturas não-vertebrais. Administração de alendronato por sete anos a mulheres mais idosas com fatores de risco para queda feito com alendronato não reduziu fraturas de quadril³¹, enfatizando-se que a melhor indicação de bisfosfonados é para mulheres que têm osteoporose confirmada pela medida da DMO³² e alto risco para fraturas³³.

O risedronato também previne a perda óssea pós-menopáusicas. Resultados de estudo randomizado e controlado por placebo³⁴ indicam que 5,0 mg/dia reduzem em 41% a incidência de novas fraturas vertebrais em três anos e em 65%, após o primeiro ano, em pacientes com fraturas prevalentes. Nesse e em outro estudo³⁵, a incidência de fraturas não-vertebrais foi reduzida em 30 a 40%, respectivamente. Revisão Cochrane³⁶ incluiu oito estudos em que mulheres pós-menopáusicas foram randomizadas para receber risedronato, placebo ou cálcio e (ou) vitamina D. O risedronato reduziu significativamente fraturas vertebrais e não-vertebrais, sem grande risco de abandono motivado por efeitos adversos.

Os bisfosfonados também são eficazes no manejo da osteoporose induzida por corticosteróides. Revisão Cochrane³⁷ analisou 13 ensaios clínicos randomizados e controlados por placebo, envolvendo 842 pacientes que tomavam dose diária média de 7,5 mg ou mais de esteróides. Houve 24% de redução em fraturas vertebrais, resultado não estatisticamente significativo. A associação de risedronato a doses diárias de 1 g de cálcio e 400 UI de vitamina D, resultou em ganho de massa óssea e potencial redução na incidência de fraturas vertebrais de homens e mulheres com osteoporose induzida por corticosteróides.³⁸ Todos os estudos referidos mostraram boa tolerabilidade gastrointestinal de bisfosfonados.

Raloxifeno

Atua como agonista seletivo dos receptores de estrogênio (SERMs) em osso. No estudo MORE³⁹, realizado durante três anos em 7.705 mulheres pós-menopáusicas com osteoporose, raloxifeno reduziu o risco de fraturas vertebrais em 30 e 50% com doses diárias de 60 e 120 mg, respectivamente, sem modificar o risco de fraturas não-vertebrais em relação ao placebo. Também aumentou a DMO nos sítios pesquisados ($P < 0,001$ para todas as comparações). As mulheres em uso de raloxifeno apresentaram maior risco de tromboembolismo venoso em relação ao placebo (RR: 3,1; IC95%: 1,5-6,2). Revendo os resultados de ensaios clínicos randomizados, Riggs

e Hartmann⁴⁰ afirmam que raloxifeno só deve ser prescrito a mulheres pós-menopáusicas com osteoporose predominantemente vertebral.

Paratormônio (PTH)

O tratamento de osteoporose pós-menopáusicas com PTH recombinante humano (1-34) ou teriparatida diminuiu o risco de fraturas vertebrais e não-vertebrais e aumentou a DMO. Doses diárias de 40 e 20 µg tiveram efeito similar sobre aquele risco, mas a maior dose associou-se a mais efeitos adversos⁴¹. Também se observou que PTH pode produzir "redistribuição óssea", caracterizada por aumento de massa óssea em alguns sítios (fêmur, vértebras) e redução em outros (terço distal do rádio)⁴², cujo significado clínico ainda não está estabelecido. Apesar da eficácia, por não ter segurança firmemente estabelecida, ser injetável e ter alto custo, não é fármaco de escolha para tratamento de osteoporose, indicando-se apenas em pacientes com alto risco para fraturas e refratariedade ao tratamento convencional.

Associações entre agentes

A associação de cálcio a vitamina D aumentou a proteção sobre fraturas osteoporóticas em relação ao uso isolado desses fármacos.

A combinação de alendronato com raloxifeno induziu aumento na DMO, discretamente maior do que o alcançado com as terapias individuais, mas sem evidência de que resulte em redução adicional do risco de fraturas⁴³. Os efeitos da associação de alendronato com paratormônio sobre DMO foram comparados aos dos fármacos isoladamente em um estudo que envolveu 83 homens com baixa densidade óssea⁴⁴. A DMO aumentou significativamente mais nos pacientes que receberam PTH isolado do que nos outros grupos. Sugeriu-se que o alendronato interfira como aumento de DMO induzido por paratormônio, efeito atribuído à atenuação da estimulação de formação óssea induzida por PTH. Outro estudo⁴⁵ de desenho similar avaliou os efeitos da associação dos mesmos fármacos em 238 mulheres pós-menopáusicas com osteoporose. Não houve diferença significativa entre os resultados dos monofármacos e de sua combinação.

Não se encontraram ensaios clínicos em paralelo desenhados para comparar a administração de cálcio/vitamina D com a de bisfosfonados isolados. Mais comumente, nos estudos em que esses últimos foram comparados a placebo, todos os pacientes recebiam cálcio e vitamina D^{29,38}. Em ensaio clínico e duplo-cego⁴⁶, realizado em 241 homens com osteoporose, compararam-se 10 mg diários de alendronato com placebo. Todos os participantes receberam suplementos de cálcio e vitamina D. Alendronato aumentou a densidade mineral óssea em todos os sítios pesquisados ($P < 0,001$ para todas as comparações com a linha basal). No grupo placebo (com cálcio e vitamina D), só houve aumento da DMO em vértebra lombar ($P < 0,001$ para a comparação com a linha de base). A incidência de fraturas vertebrais foi menor no grupo do alendronato do que no que recebeu placebo (0,8% vs. 7,1%; $P = 0,02$).

Outros agentes

Em revisão Cochrane de nove ensaios clínicos, randomizados, controlados por placebo e realizados em pacientes sob

corticoterapia, calcitonina (subcutânea e nasal) determinou discreto aumento na densidade óssea de vértebra lombar, mas não de colo de fêmur, além de não evidenciar redução do risco de fraturas⁴⁷. Revisão sistemática mostrou que calcitonina causa significativa redução no risco de fraturas vertebrais em mulheres pós-menopáusicas¹².

Tibolona e fitoestrogênios não evidenciaram, até o presente momento, benefício sobre a prevenção de fraturas¹¹.

A terapia de reposição hormonal (TRH) da menopausa realizada com estrógenos ou estrógenos + progestógenos somente demonstrou benefício provável sobre a prevenção primária e secundária de osteoporose. O estudo *Women's Health Initiative*⁴⁸ confirmou os resultados dos estudos observacionais que mostraram ter a terapia combinada reduzido o risco relativo de fraturas vertebrais e de quadril em 34%. Porém, os riscos da TRH suplantam esse benefício, limitando seu uso no tratamento de osteoporose.

Conclusões

Sob uma perspectiva de custo-efetividade, é mais sensato tratar pacientes de 65 anos ou mais, com diagnóstico definido de osteoporose e alto risco para fraturas. Em países com nível socioeconômico mais baixo, deve ser lembrada a associação de cálcio e vitamina D como alternativa eficaz, segura e de baixo custo para prevenção de fraturas não-vertebrais. Se o objetivo for diminuir o risco de fraturas vertebrais, a escolha deve recair em raloxifeno, risedronato ou alendronato. Se for reduzir o risco de fraturas vertebrais e não-vertebrais, alendronato ou risedronato são preferíveis, associados à suplementação de cálcio e vitamina D. Medidas não-medicamentosas devem ser priorizadas na prevenção primária de osteoporose e coadjuvar outros tratamentos.

Referências

1. WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis**. Geneva, 1994. (WHO Technical Report Series, 843)
2. NIH CONSENSUS DEVELOPMENT PANEL. Osteoporosis: prevention, diagnosis, and therapy. **JAMA**, Chicago, v. 285, p. 785-795, 2001.
3. FULLER, G.F. Problem-oriented diagnosis: falls in the elderly. **Am Fam Physician**, Kansas City, v. 61, p. 2159-2168, 2000.
4. CUMMINGS, S.R.; MELTON, L.J. III. Epidemiology and outcomes of osteoporotic fractures. **Lancet**, London, v. 359, p. 1761-1767, 2002.
5. COOPER, C.; CAMPION, G.; MELTON, L.J. III. Hip fractures in the elderly: a world-wide projection. **Osteoporos Int**, London, v. 2, p. 285-289, 1992.
6. CUMMINGS, S.R. et al. Risk factors for hip fracture in white women. **N Engl J Med**, Boston, v. 332, p. 767-773, 1995.
7. MELTON, L.J. III. Who has osteoporosis? A conflict between clinical and public health perspectives. **J Bone Miner Res**, New York, v. 15, p. 2309-2314, 2000.
8. GRAZIANO, K. U.; MAIA, F. O. M. Principais acidentes de causa externa no idoso. **Gerontologia**, Basel, v. 7, p. 133-139, 1999.
9. MARSHALL, D.; JOHNELL, O.; WEDEL, H. Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. **BMJ**, London, v. 312, p. 1.254-1.259, 1996. [Full text]
10. KANIS, J.A. et al. Ten year risk of osteoporotic fracture and the effect of risk factors on screening strategies. **Bone**, New York, v. 30, p. 251-258, 2001.
11. CRANNEY, A. Treatment of postmenopausal osteoporosis. Choice of treatment

Evidências contemporâneas sobre manejo de osteoporose

- Suplementação de vitamina D, isolada ou associada a cálcio, reduz fraturas não-vertebrais decorrentes de osteoporose, mostrando ser terapia eficaz, segura e de custo muito baixo.
- Bisfosfonados protegem mulheres pós-menopáusicas com comprovada osteoporose de fraturas vertebrais e não-vertebrais.
- O discreto benefício da terapia de reposição hormonal sobre a redução de fraturas deve ser cotejado com seus riscos definidos.
- Cálcio + vitamina D + bisfosfonados são sinérgicos no aumento de densidade mineral óssea e na redução de fraturas vertebrais e não-vertebrais.
- PTH só está indicado em casos de alto risco de fraturas e refratariedade aos tratamentos convencionais por não ter segurança plenamente confirmada.
- Não há evidência contemporânea de eficácia de tibolona e fitoestrogênios sobre desfechos clínicos relevantes.
- Raloxifeno reduz fraturas vertebrais, mas aumenta significativamente o risco de tromboembolismo.

- depends on efficacy, individual risk profile, and side effects. **BMJ**, London, v. 327, p. 355-356, 2003. [Full text]
- HAUSELMANN, H.J.; RIZZOLI, R. A comprehensive review of treatments for postmenopausal osteoporosis. **Osteoporos Int**, London, v. 14, p. 2-12, 2003.
 - JOHNSON, S.R. Menopause and hormone replacement therapy. **Med Clin N Am**, Philadelphia, v. 82, p. 297-320, 1998.
 - PEREIRA, S.R. M. et al. Quedas em idosos. **Revista AMRIGS**, Porto Alegre, v. 48, n. 1, p. 43-65, 2004.
 - KANIS, J.A. Diagnosis of osteoporosis and assessment of fracture risk. **Lancet**, London, v. 359, p. 1929-1936, 2002.
 - NATIONAL OSTEOPOROSIS FOUNDATION. Analyses of the effectiveness and cost of screening and treatment strategies for osteoporosis: a basis for development of practice guidelines. **Osteoporos Int**, London, v. 8, suppl 4, p. 1-88, 1998.
 - LUBIANCA, J.N. Fármacos para tratamento de osteoporose pós-menopáusicas. In: BRASIL. Ministério da Saúde. **Fundamentos Farmacológico-clínicos dos Medicamentos de Uso Corrente**. Rio de Janeiro: ENSP/FIOCRUZ; 2002. [CD-ROM].
 - NIH consensus development panel on optimal calcium intake. **JAMA**, Chicago, v. 272, p. 1942-1948, 1994.
 - SHEA, B. et al. Calcium supplementation on bone loss in postmenopausal women (Cochrane Review). **The Cochrane Library**, Oxford, Issue 1; 2004.
 - GILLESPIE, W.J. et al. Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures associated with involutional and post-menopausal osteoporosis (Cochrane Review). **The Cochrane Library**, Oxford, Issue 2; 2003.
 - TRIVEDI, D.P.; DOLL, R.; TEE KHAW, K. Effect of four monthly oral vitamin D3 (cholecalciferol) supplementation on fractures and mortality in men and women living in the community: randomised double blind controlled trial. **BMJ**, London, v. 326, p. 469-472, 2003. [Full text]
 - MEYER, H.E. et al. Can vitamin D supplementation reduce the risk of fracture in the elderly? A randomized controlled trial. **J Bone Miner Res**, New York, v. 17, p. 709-715, 2002. [PubMed]
 - DAWSON-HUGHES, B. et al. Effect of calcium and vitamin D supplementation on bone density in men and women 65 years of age and older. **N Engl J Med**, Boston, v. 337, p. 670-676, 1997.
 - CHAPUY, M.C. et al. Effect of calcium and cholecalciferol treatment for three years on hip fractures in elderly women. **BMJ**, London, v. 308, p. 1081-1082, 1994. [Full text]
 - LIPS, P. et al. Vitamin D supplementation and fracture incidence in elderly persons: a randomized, placebo-controlled clinical trial. **Ann Intern Med**, Philadelphia, v. 124, p. 400-406, 1996.
 - HOMIK, J. et al. Calcium and vitamin D for corticosteroid-induced osteoporosis (Cochrane Review). **The Cochrane Library**, Oxford, Issue 1; 2004.
 - CRANNEY, A. et al. Etidronate for treating and preventing postmenopausal osteoporosis (Cochrane Review). **The Cochrane Library**, Oxford, Issue 1; 2004.
 - NATIONAL OSTEOPOROSIS FOUNDATION. **Physicians' guide to prevention and treatment of osteoporosis**. Washington, D.C., 2000. <http://www.nof.org>
 - CUMMINGS, S.R. 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**, Chicago, v. 280, p. 2077-2082, 1998.
 - POLS, H.A. et al. Multinational, placebo-controlled, randomized trial of the effects of alendronate on bone density and fracture risk in postmenopausal women with low bone mass: results of the FOSIT study. **Osteoporos Int**, London, v. 9, p. 461-468, 1999.
 - TONINO, R.P. et al. Skeletal benefits of alendronate: 7-year treatment of postmenopausal osteoporotic women. **J Clin Endocrinol Metab**, Philadelphia, v. 85, p. 3109-3115, 2000.
 - DELMAS, P.D. Treatment of postmenopausal osteoporosis. **Lancet**, London, v. 359, p. 2018-2026, 2002.
 - ENSRUD, K.E. et al. Treatment with alendronate prevents fractures in women at highest risk: results from the fracture intervention trial. **Arch Intern Med**, Chicago, v. 157, p. 2617-2624, 1997.
 - HARRIS, S.T. et al. Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. **JAMA**, Chicago, v. 282, p. 1344-1352, 1999.
 - MCCLUNG, M.R. et al. Hip Intervention Program Study Group. Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. **N Engl J Med**, Boston, v. 344, p. 333-340, 2001.
 - CRANNEY, A. et al. Risedronate for the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. (Cochrane Review). **The Cochrane Library**, Oxford, Issue 1; 2004.
 - HOMIK, J. et al. Bisphosphonates for steroid induced osteoporosis (Cochrane Review). **The Cochrane Library**, Oxford, Issue 1; 2004.
 - REID, D.M. et al. Efficacy and safety of daily risedronate in the treatment of corticosteroid-induced osteoporosis in men and women: a randomized trial. **J Bone Miner Res**, New York, v. 15, p. 1006-1013, 2000.
 - ETTINGER, B. et al. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators. **JAMA**, Chicago, v. 282, p. 637-645, 1999.
 - RIGGS, B. L.; HARTMANN, L.C. Selective Estrogen-Receptor Modulators - Mechanisms of Action and Application to Clinical Practice. **N Engl J Med**, Boston, v. 348, p. 618-629, 2003.
 - NEER, R.M. et al. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. **N Engl J Med**, Boston, v. 344, p. 1434-1441, 2001.
 - BODY, J.J. et al. A randomized double-blind trial to compare the efficacy of teriparatide [recombinant human parathyroid hormone (1-34)] with alendronate in postmenopausal women with osteoporosis. **J Clin Endocrinol Metab**, Philadelphia, v. 87, p. 4528-4535, 2002.
 - JOHNELL, O. et al. Additive effects of raloxifene and alendronate on bone density and biochemical markers of bone remodeling in postmenopausal women with osteoporosis. **J Clin Endocrinol Metab**, Philadelphia, v. 87, p. 985-992, 2002.
 - FINKELSTEIN, J.S. et al. The Effects of Parathyroid Hormone, Alendronate, or Both in Men with Osteoporosis. **N Engl J Med**, Boston, v. 349, p. 1216-1226, 2003.
 - BLACK, D.M. et al. The effects of Parathyroid Hormone and Alendronate Alone or in Combination in Postmenopausal Osteoporosis. **N Engl J Med**, Boston, v. 349, p. 1207-1215, 2003.
 - ORWOLL, E. et al. Alendronate for the treatment of osteoporosis in men. **N Engl J Med**, Boston, v. 343, p. 604-610, 2000.
 - CRANNEY, A. et al. Calcitonin for preventing and treating corticosteroid-induced osteoporosis (Cochrane Review). **The Cochrane Library**, Oxford, Issue 1; 2004.
 - ROSSOUW, J.E. et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. Principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. **JAMA**, Chicago, v. 288, p. 321-333, 2002.

Condutas baseadas em evidências: definições II

Como visto anteriormente, Sackett propôs que o desenho dos estudos, a intensidade dos efeitos observados e a possibilidade de ocorrência de erros aleatórios qualificassem a tomada de decisão terapêutica em diferentes graus de certeza¹. Tais estudos podem gerar graus de recomendação que também são hierarquizados e podem ser vistos no Quadro II².

Quadro II. Graus de recomendação de condutas terapêuticas

Recomendação	Caracterização	Comentários
A	Pelo menos um estudo de nível I	Seguimento obrigatório, na ausência de contra-indicação do paciente.
B	Pelo menos um estudo de nível II	Pode ser útil, mas tem menor magnitude de benefício.
C	Pelo menos um estudo de nível III ou dois de nível IV ou V	Fundamentam minimamente condutas.
D	Somente estudos de nível VI ou recomendações de especialistas	Fundamentam minimamente condutas.

Na ausência de, pelo menos, recomendação de especialistas reconhecidos, a indicação de tratamento deve ser rotulada como incorreta.

Outra maneira de analisar a evidência externa é a utilizada pelo Clinical Evidence, publicação inglesa do *British Medical Journal Publishing Group*, que classifica as condutas segundo o Quadro III³.

Quadro III. Evidências sobre medicamentos em relação a diferentes indicações

Benefício definido	Benefício desconhecido
Benefício provável	Sugerida ineficácia ou risco
Necessidade de avaliação benefício/risco	

O **benefício definido** é fundamentado por estudos de nível I. O **benefício provável** é mostrado por estudos de nível 2. O benefício desconhecido refere-se à inexistência de estudos das categorias anteriores, mesmo que se apresentem estudos de níveis 3 e 4. A **necessidade de avaliação** benefício/risco depende da evidência de

risco que deve ser contrabalançada com o benefício para uma dada situação. **Sugerida ineficácia** provém de estudos de níveis 1 e 2 que não demonstraram resultados positivos e significativos atribuíveis à intervenção. **Sugerido risco** é apontado quando estudos de casos e controles ou ensaios clínicos randomizados atribuíram risco à exposição ou à intervenção, respectivamente.

A fundamentação de condutas deve estar baseada em informações atuais, isentas e cientificamente fidedignas. A **isenção** é definida pela não ocorrência de conflito de interesses entre os autores da publicação e os fabricantes de determinado fármaco. Em revistas de bom padrão, isso vem explicitado no final do artigo.

A conduta embasada em evidências otimiza benefícios e minimiza riscos e custos, características buscadas no modelo de uso racional de medicamentos. Constitui-se, pois, em estratégia que visa a promoção de tal uso por parte de todos os profissionais da saúde e dos consumidores.

Porém, mais do que isso, deve ser condutora das tomadas de decisão para uma adequada política de saúde no país⁴, mesmo que se saiba que o método de investigação não permite total acurácia na predição clínica, uma vez que os procedimentos incidem em sistemas biológicos complexos e mutáveis.

As controvérsias que motivam a retomada de condutas de tempos em tempos não devem constituir desestímulo. Na manipulação da "verdade" científica há que se ter humildade, não como sinônimo de ignorância, fraqueza ou falha, mas como fruto da mutabilidade do saber e da ciência⁵.

Por isso, todo o empenho deve ser voltado para selecionar a melhor medida disponível capaz de melhorar o nível de saúde individual e coletivo, disponibilizando condições que permitam sua incorporação à prática diária.

REFERÊNCIAS

1. SACKETT, D. L. Rules of evidence and clinical recommendations on the use of antithrombotic agents. *Chest*, Park Ridge, v. 95, n. 2, Suppl, p. 2S-4S, Feb 1989.
2. FUCHS, S.C.; FUCHS, F.D. Métodos de investigação farmacológico-clínica. In: Fuchs, F.D.; Wannmacher, L.; Ferreira, M.B.C. (eds.). **Farmacologia clínica: Fundamentos da terapêutica racional**. 3 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004. [no prelo]
3. AMERICAN COLLEGE OF PHYSICIANS. **Clinical evidence**. Issues 1,2,3,4. London: BMJ Publishing Group, 2001 [www.evidence.org]
4. THE AGONIES of evidence. *BMJ*, London, v. 323, p. 0, Nov 2001. Disponível em: [full text].
5. LOGAN, R.L.; SCOTT, P.J. Uncertainty in clinical practice: implications for quality and costs of health care. *Lancet*, London, v. 347, n. 9001, p. 595-598, Mar 1996.

Nº 8 - Enxaqueca: Antigo mal com roupagem nova

© Organização Pan-Americana da Saúde/Organização Mundial da Saúde - Brasil, 2004. Todos os direitos reservados.

É permitida a reprodução total ou parcial desta obra, desde que seja citada a fonte e não seja para venda ou qualquer fim comercial.

As opiniões expressas no documento por autores denominados são de sua inteira responsabilidade.

Endereço: SEN lote 19, Brasília - DF, CEP 70800-400

Site: <http://www.opas.org.br/medicamentos>

E-mail: webmaster.hse@bra.ops-oms.org

Responsável pelo projeto de Medicamentos e Tecnologias:

Nelly Marin Jaramillo - OPAS/OMS

Coordenação da publicação: Adriana Mitsue Ivama - OPAS/OMS

Texto e pesquisa: Lenita Wannmacher

Revisão de Texto: Ana Beatriz Marinho de Noronha

Consultor de Comunicação: Carlos Wilson de Andrade Filho - OPAS/OMS

Normalização: Centro de Documentação (CEDOC) - OPAS/OMS

Layout e Diagramação: Formatos Design

Conselho Editorial:

Antonio de Pádua Pithon Cyrino (UNESP), Cláudia Osório de Castro (NAF/ENSP/FIOCRUZ), Paulo Picon (UFRGS), Paulo Sérgio Dourado Arrais (UFC), Rogério Hoefler (CEBRIM).

Uso Racional de Medicamentos: Temas Selecionados

é uma publicação do Projeto de Medicamentos e Tecnologias da Organização Pan-Americana da Saúde/Organização Mundial da Saúde - Representação do Brasil e do Departamento de Assistência Farmacêutica, da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos do Ministério da Saúde.



ISSN 1810-0791

Este Boletim é direcionado aos profissionais de saúde, com linguagem simplificada, de fácil compreensão. Representa a opinião de quem capta a informação em sólidas e éticas pesquisas disponíveis, analisa e interpreta criticamente seus resultados e determina sua aplicabilidade e relevância clínica no contexto nacional. Tal opinião se guia pela hierarquia da evidência, internacionalmente estabelecida e aceita. Assim, revisões sistemáticas, metanálises e ensaios clínicos de muito bom padrão metodológico são mais considerados que estudos quase-experimentais, estes, mais do que estudos observacionais (coortes, estudos de casos e controles, estudos transversais), e ainda estes, mais do que a opinião de especialistas (consensos, diretrizes, séries e relatos de casos). É pela validade metodológica das publicações que se fazem diferentes graus de recomendação de condutas.