

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
Faculdade de Medicina

Bruna Coelho Galvão Marinho

**FREQUÊNCIA DAS ALTERAÇÕES LABORATORIAIS E CUSTO-
EFETIVIDADE DE EXAMES NA INVESTIGAÇÃO DE OSTEOPOROSE**

Belo Horizonte
2010

Bruna Coelho Galvão Marinho

**FREQUÊNCIA DAS ALTERAÇÕES LABORATORIAIS E CUSTO-
EFETIVIDADE DE EXAMES NA INVESTIGAÇÃO DE OSTEOPOROSE**

**Dissertação apresentada no Programa de Pós-Graduação
em Saúde do Adulto da Faculdade de Medicina da
Universidade Federal de Minas Gerais como requisito
parcial para obtenção do título de Mestre.**

Área de concentração: Clínica Médica

Orientador: Profa. Dra. Maria Marta Sarquis Soares

**Belo Horizonte
2010**

M338f Marinho, Bruna Coelho Galvão.
Frequência das alterações laboratoriais e custo-efetividade de exames na investigação de Osteoporose [manuscrito]. / Bruna Coelho Galvão Marinho. - - Belo Horizonte: 2010.

69f.: il.

Orientador (a): Maria Marta Sarquis Soares.

Área de concentração: Clínica Médica.

Dissertação (mestrado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.

1. Cálcio. 2. Hipercalciúria. 3. Vitamina D. 4. Teriparatida. 5. Remodelação Óssea. 6. Densidade Óssea. 7. Osteoporose. 8. Dissertação Acadêmica. I. Soares, Maria Marta Sarquis. II. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. III. Título.

NLM: WE 250

Bibliotecário responsável: Fabian Rodrigo dos Santos CRB-6/2697

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Reitor

Prof. Jaime Arturo Ramírez

Vice-Reitora

Profa. Sandra Regina Goulart Almeida

Pró-Reitora de Pós-Graduação

Profa. Denise Maria Trombert de Oliveira

Pró-Reitora de Pesquisa

Profa. Adelina Martha dos Reis

FACULDADE DE MEDICINA

Diretor da Faculdade de Medicina

Prof. Tarcizo Afonso Nunes

Vice-Diretor da Faculdade de Medicina

Prof. Humberto José Alves

Coordenador do Centro de Pós-Graduação

Prof. Luiz Armando Cunha de Marco

Subcoordenadora do Centro de Pós-Graduação

Profa. Selmo Geber

Chefe do Departamento de Clínica Médica

Profa. Valéria Maria Augusto

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS APLICADAS À SAÚDE DO ADULTO

Coordenadora do Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto

Profa. Teresa Cristina Abreu Ferrari

Subcoordenadora do Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto

Profa. Suely Meireles Rezende

Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Saúde do Adulto

Prof. Eduardo Garcia Vilela

Profa. Gilda Aparecida Ferreira

Prof. Paulo Caramelli

Profa. Sarah Teixeira Camargos

Profa. Suely Meireles Rezende

Profa. Teresa Cristina de Abreu Ferrari

Representantes discentes

Mônica Maria Teixeira (Titular)

Letícia Lemos Jardim (Suplente)



UFMG

FACULDADE DE MEDICINA
CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO

Av. Prof. Alfredo Balena 190 / sala 533
Belo Horizonte - MG - CEP 30.130-100
Fone: (031) 3409.9641 FAX: (31) 3409.9640



ATA DE DEFESA DE DISSERTAÇÃO DE MESTRADO de **BRUNA COELHO GALVÃO MARINHO**, nº de registro 2008685610. Às quatorze horas do dia vinte e sete de agosto de 2010, reuniu-se na Faculdade de Medicina da UFMG a Comissão Examinadora de dissertação aprovada pelo Colegiado do Programa para julgar, em exame final, o trabalho intitulado: **"FREQUÊNCIA DAS ALTERAÇÕES LABORATORIAIS E CUSTO-EFETIVIDADE DE EXAMES NA INVESTIGAÇÃO DE OSTEOPOROSE"**, requisito final para a obtenção do Grau de Mestre em Saúde do Adulto, pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais. Abrindo a sessão, a Presidente da Comissão, Profa. Maria Marta Sarquis Soares, após dar a conhecer aos presentes o teor das Normas Regulamentares do Trabalho final, passou a palavra à candidata para apresentação de seu trabalho. Seguiu-se a arguição pelos examinadores com a respectiva defesa da candidata. Logo após, a Comissão se reuniu sem a presença da candidata e do público para julgamento e expedição do resultado definitivo. Foram atribuídas as seguintes indicações:

Profa. Maria Marta Sarquis Soares/Orientadora	Instituição: UFMG	Indicação: <u>aprovado</u>
Profa. Eli lola Gurgel Andrade	Instituição: UFMG	Indicação: <u>aprovado</u>
Profa. Beatriz Santana Soares Rocha	Instituição: UNIFENAS	Indicação: <u>aprovado</u>

Pelas indicações, a candidata foi considerada aprovado

O resultado final foi comunicado publicamente à candidata pela presidente da Comissão. Nada mais havendo a tratar, a presidente encerrou a sessão e lavrou a presente ATA que será assinada por todos os membros participantes da Comissão Examinadora. Belo Horizonte, 27 de agosto de 2010.

Profa. Maria Marta Sarquis Soares/Orientadora Maria Marta Sarquis Soares

Profa. Eli lola Gurgel Andrade Eli lola Gurgel Andrade

Profa. Beatriz Santana Soares Rocha Beatriz Santana Soares Rocha

Profa. Teresa Cristina de Abreu Ferrari/Coordenadora Teresa Cristina de Abreu Ferrari

Profa. Teresa Cristina de Abreu Ferrari
Coord. PG. em Ciências Aplicadas
à Saúde do Adulto
Faculdade de Medicina / UFMG

Obs.: Este documento não terá validade sem a assinatura e carimbo do Coordenador

CONFERE COM O ORIGINAL
Centro de Pós-Graduação

À minha família:
pelo amor, carinho,
compreensão, suporte
e estímulo incondicionais.
Impossível agradecer em palavras.

AGRADECIMENTOS

À Profa Marta Sarquis, pela idealização do projeto, competência com a qual orientou o desenvolvimento do trabalho, respeito e compreensão às minhas limitações, dedicação, incentivo, confiança, exemplo, carinho e amizade.

À Grazielle, pelo auxílio na análise estatística.

À Bárbara Campolina, pelo estímulo ao Mestrado e apoio.

À Vânia e aos funcionários do SAME do Hospital Felício Rocho, por terem separado os prontuários dos pacientes.

À Profa. Ivani Novato Silva, pelo exemplo e por ter despertado em mim o interesse pela pesquisa e pela Endocrinologia.

À equipe de Endocrinologia do Hospital Felício Rocho, pela contínua contribuição à minha formação, pelo prazer de trabalhar em equipe e pela grande amizade.

À equipe de Endocrinologia do Hospital Luxemburgo, principalmente Cristina Drummond, Juliana Rocha e Bárbara Érika, pelo suporte que me deram durante todo o mestrado.

Ao OSTEOM, principalmente Marta Sarquis, Bruno Muzzi e Caio Moreira, pelo grande aprendizado em osteometabolismo e estímulo à apresentação de aulas.

Aos diretores, colegas e alunos da UNIFENAS, por me cativarem o amor pela docência e me mostrarem na prática diária a importância da pós-graduação.

RESUMO

A osteoporose (OP) é a doença osteometabólica mais comum. É caracterizada por redução de massa óssea e qualidade óssea alterada com consequente fragilidade óssea e aumento do risco de fraturas. Vários fatores podem contribuir para perda de massa óssea e eles devem ser identificados e corrigidos para que o tratamento da osteoporose seja eficaz. Este estudo tem o objetivo de avaliar a frequência das alterações laboratoriais e o custo-efetividade de exames na investigação de OP. Estudo quantitativo transversal em que foram analisados 185 prontuários de pacientes do sexo feminino, na pós-menopausa, atendidas no ambulatório de endocrinologia geral do Hospital Felício Rocho, em Belo Horizonte, Brasil, com diagnóstico de OP realizado através de densitometria mineral óssea de coluna lombar e/ou fêmur proximal. Foram excluídos pacientes com insuficiência renal ou hepática ou sabidamente com doença ou em uso de medicamento que resulte em perda de massa óssea. O cálcio foi o exame mais solicitado (100% das pacientes) na investigação laboratorial da OP, mas esteve alterado em apenas 8,65% das pacientes. O hormônio tireoestimulante (TSH) foi o segundo exame mais solicitado, estando alterado em 12,57% dos casos. O paratormônio (PTH) foi solicitado para 82,16% das pacientes e esteve alterado em 35,53% delas, enquanto a calciúria foi solicitada para 67,03% e esteve alterada em 18,55%. A 25 hidroxivitamina D (25OHD) foi o exame mais alterado (42,11%) nesta população, sendo solicitado para 82,16% das pacientes. O exame de fator de crescimento insulina-like 1 (IGF1) foi solicitado apenas em 2,7% das pacientes, mas estava alterado em 40,0%, por ter sido solicitado apenas em pacientes com alta suspeita diagnóstica. A eletroforese de proteína foi realizada em 23,78% das pacientes, com alteração em 13,64% dos exames. Nenhuma paciente teve cortisol ou anticorpos para triagem de doença celíaca alterados. Para a avaliação de custo-efetividade da investigação laboratorial de OP foi avaliado o grupo de pacientes (n=62) sem tratamento para OP que realizou todos os exames da “propedêutica mínima” completa, que são: cálcio, calciúria, PTH, 25OHD e TSH. Estratégias com estes exames foram montadas com objetivo de avaliar o custo e a eficácia de cada estratégia em diagnosticar desordens que alteram a massa óssea. A estratégia que solicita PTH, calciúria e 25OHD para todas as pacientes e TSH para aquelas usuárias de levotiroxina realiza 100% dos diagnósticos a um custo de R\$123,34 por paciente e R\$149,94 por diagnóstico. Já a estratégia que solicita PTH

e calciúria para todas as pacientes, 25OH para aquelas em que um dos exames anteriores esteja alterado e TSH para as usuárias de levotiroxina diagnóstica 84,31% das desordens a um custo menor, de R\$98,42 por paciente e R\$141,91 por diagnóstico. Não há consenso sobre qual a propedêutica mínima a ser solicitada na avaliação de pacientes com OP. Várias desordens que alteram massa óssea são comuns e de fácil diagnóstico e tratamento. Na população deste estudo, os exames de calciúria, PTH, 25OHD e TSH foram custo-efetivos na investigação das principais desordens que contribuem para baixa massa óssea.

Palavras-chave: Cálcio. Hipercalciúria. Vitamina D. Teriparatida. Remodelação óssea. Densidade mineral óssea. Osteoporose.

ABSTRACT

Osteoporosis (OP) is the most common osteometabolic disease. It is characterized by reduced bone mass and bone quality deterioration with consequent increase in bone fragility and fracture risk. Several factors may contribute to bone loss and they should be identified and corrected so that OP treatment can be effective. This study aims to assess the frequency of laboratory abnormalities and cost-effectiveness of tests used in OP investigation. Cross-sectional quantitative study analyzed 185 charts of, postmenopausal women attending the general outpatient clinic of Endocrinology at Felício Rocho, Hospital - Belo Horizonte, Brazil; OP diagnosis was made by lumbar spine and / or proximal femur bone mineral densitometries. Patients with renal or hepatic or other diseases or in use of medication that could result in loss of bone mass were excluded. Calcium was the most requested test (100% of patients) in the laboratory investigation of the OP, but was altered in only 8.65% of patients. The thyroid-stimulating hormone (TSH) was the second most requested test and was amended in 12.57% of cases. The parathyroid hormone (PTH) was requested for 82.16% of patients and was abnormal in 35.53% of them, while calciuria was requested for 67.03% and was abnormal in 18.55%. The 25-hydroxy vitamin D (25OHD) was the more frequently amended (42.11%) test in this population, being asked to 82.16% of patients. The examination of insulin growth factor-like 1 (IGF1) was requested in only 2.7% of patients, but was changed in 40.0%, having been asked only in patients with high clinical suspicion. Protein electrophoresis was performed in 23.78% of patients and was abnormal in 13.64% of patients. No patient had cortisol or screen antibodies for celiac disease changed. To assess the cost-effectiveness of laboratory investigation of OP we used the group of patients without treatment for OP who performed all examinations of the “minimal complete workup” (n = 62), which are: calcium, urine calcium, PTH, and 25OHD TSH. Strategies on these tests were assembled to evaluate the cost and effectiveness in diagnosing disorders that affect bone mass. The strategy using PTH, urine calcium and 25OHD for all women and TSH for those users of levothyroxine performs 100% of diagnoses at a cost of R\$ 123.34 per patient and R\$ 149.94 per diagnosis. The strategy using PTH and urinary calcium for all patients, 25OH for those with abnormalities in one of the previous tests and TSH for users of levothyroxine identified 84.31% of the disorders at a lower cost of R\$ 98.42 per patient and R\$ 141.91 per diagnosis. There is no consensus on the minimum

workup to evaluate patients with OP. A number of disorders that affect bone mass are common and easily diagnosed and treated. In this study population, calciuria, PTH, 25OHD and TSH were cost-effectiveness in the investigation of major disorders that contribute to low bone mass.

Key words: Calcium. Hypercalciuria. Vitamin D. Teriparatide. Bone remodeling. Bone mineral density. Osteoporosis.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1	- Remodelação óssea.....	15
Figura 2	- Grupos de pacientes estudadas.....	29
Figura 3	- Frequência de anormalidades laboratoriais e seus respectivos diagnósticos.....	38
Figura 4	- Frequência de anormalidades laboratoriais e seus respectivos diagnósticos no Grupo 2 ^a	40
Figura 5	- Sugestão de investigação da OP.....	52
Quadro 1	- Papel dos principais hormônios e proteínas no metabolismo ósseo e homeostase de cálcio e fósforo.....	17
Quadro 2	- Investigação das características ósseas.....	18
Quadro 3	- Diagnóstico de osteopenia e osteoporose.....	19
Quadro 4	- Causas secundárias de osteoporose.....	19
Quadro 5	- Recomendações sobre exames de rotina e especializados na investigação de OP.....	22

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	- Custo dos exames laboratoriais, segundo tabela CBHPM 2009..	32
Tabela 2	- Principais características das pacientes dos Grupos 2 e 3.....	34
Tabela 3	- Principais características das pacientes dos Grupos 2A e 2B.....	35
Tabela 4	- Frequências de solicitações e de alterações de exames no Grupo 1 (n=185).....	36
Tabela 5	- Prevalência de diagnósticos nos Grupos 2 e 3.....	39
Tabela 6	- Prevalência dos diferentes diagnósticos principais no Grupo 1 (N=185).....	39
Tabela 7	- Frequências de solicitações e de alterações de exames no Grupo 2A (n=62).....	40
Tabela 8	- Prevalência de diagnósticos nos Grupos 2A e 2B.....	41
Tabela 9	- Estratégias para investigação laboratorial de OP e seu custo-efetividade.....	42
Tabela 10	- Frequências de solicitações e de alterações de exames influenciáveis pelo tratamento de OP.....	43
Tabela 11	- Prevalência de diagnósticos principais: Grupo 1 versus grupo de pacientes que realizou o exame cuja alteração sugere ou confirma o diagnóstico principal.....	49

LISTA DE ABREVIATURAS

25OHD	25 hidroxí-vitamina D
ALT	alanina aminotransferase
AST	aspartato aminotransferase
CBHPM	Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos
CTX-1	C-telopeptídeo
DC	doença celíaca
DMO	densidade mineral óssea
DP	desvio padrão
DXA	Absorciometria por raios X de dupla energia
FAO	fosfatase alcalina óssea
FAT	fosfatase alcalina total
GH	Hormônio do crescimento
HPFS	<i>Health Professionals Follow-Up Study</i>
IC	intervalo de confiança
IGF1	fator de crescimento insulina-like 1
IMC	índice de massa corporal
MAX	máximo
MIN	mínimo
MRO	marcadores de remodelação óssea
NHS	<i>Nurses' Health Study</i>
OMS	Organização Mundial de Saúde
OPG	osteoprotegerina
OR	(odds ratio) razão de chances
P	fósforo
PHS	Physicians' Health Study
PTH	Paratormônio
PTHrP	peptídeo relacionado ao paratormônio
RANK	receptor ativador do fator nuclear kappaB
RANKL	ligante do receptor ativador do fator nuclear kappaB
TH	terapia hormonal
TSH	hormônio tireoestimulante
VD	Vitamina D

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	14
1.1	Fisiologia do tecido ósseo.....	14
1.2	Osteoporose.....	17
2	ANTECEDENTES CIENTÍFICOS/REFERENCIAL TEÓRICO.....	21
2.1	Estudos sobre osteoporose no Brasil.....	24
3	OBJETIVOS.....	27
3.1	Objetivo geral.....	27
3.2	Objetivos específicos.....	27
4	PACIENTES E MÉTODOS.....	28
4.1	Delineamento do Estudo.....	28
4.2	Aspectos Éticos.....	28
4.3	População, critérios de inclusão e de exclusão.....	28
4.4	Coleta de dados.....	30
4.5	Exames alterados e novos diagnósticos.....	30
4.6	Elaboração de estratégias de investigação e Custos dos exames....	31
4.7	Análise estatística.....	32
5	RESULTADOS.....	33
5.1	Características da população estudada.....	33
5.2	Frequências de solicitações e de alterações de exames laboratoriais.....	35
5.3	Estratégias e custos de investigação laboratorial.....	39
5.4	Marcadores de Remodelação Óssea (MRO).....	42
6	DISCUSSÃO.....	44
6.1	Limitações do estudo.....	53
7	CONCLUSÕES.....	54
	REFERÊNCIAS.....	55
	APÊNDICES.....	60

1 INTRODUÇÃO

1.1 Fisiologia do tecido ósseo

O tecido ósseo tem como principal função a sustentação do esqueleto, além de servir como fonte de cálcio e fósforo na manutenção da homeostase destes íons. Compõe um sistema de alavanca, juntamente com os músculos, que permite a locomoção. Também serve de arcabouço protetor de órgãos nobres como o cérebro, o coração e os pulmões.

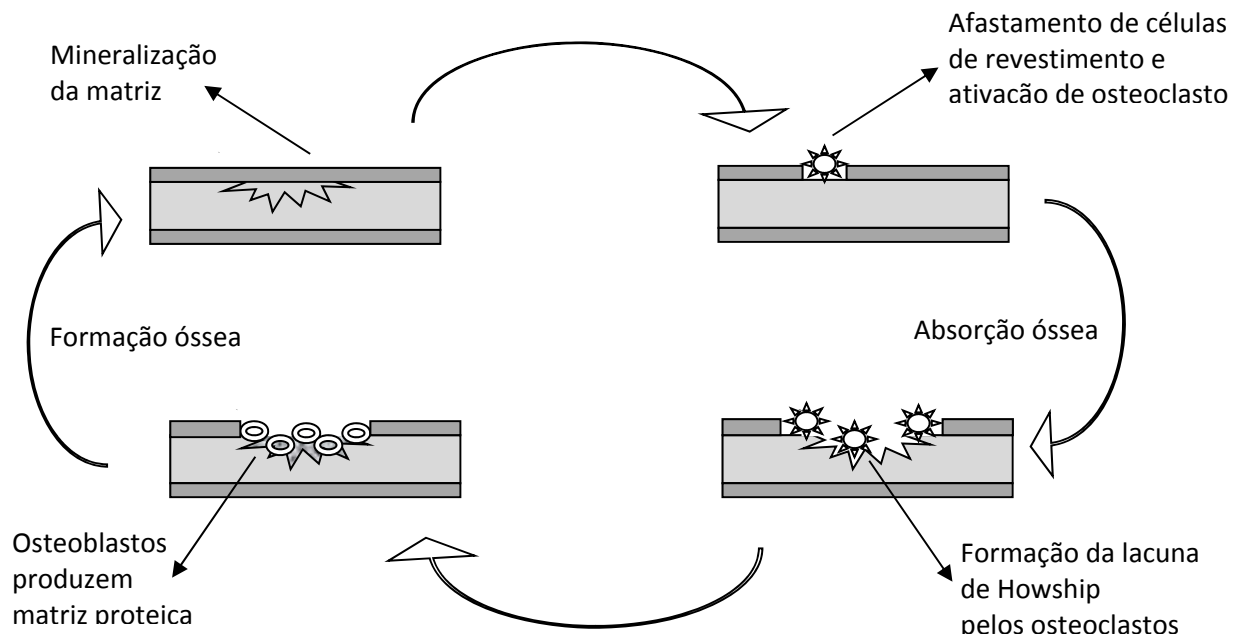
Existem dois tipos de ossos no esqueleto adulto: cortical e trabecular. O osso cortical é o responsável por força mecânica e proteção. Constitui o esqueleto apendicular e a parte externa das estruturas esqueléticas. O osso trabecular é metabolicamente mais ativo e fornece suprimento inicial de íons (principalmente cálcio) na presença de deficiência mineral. O osso cortical também pode fornecer íons em estados de deficiência mineral intensa ou prolongada. O osso trabecular é o que apresenta maior perda de massa óssea na pós-menopausa. Está presente no esqueleto axial (corpos vertebrais e pelve) e na parte interna dos ossos (RAISZ; KREAM; LORENZO, 2002).

O tecido ósseo é formado por células ósseas e matriz extracelular. A matriz é composta de colágeno tipo I, cristais de hidroxiapatita, cristais insolúveis de cálcio e fósforo, pequena quantidade de magnésio, bicarbonato, sódio e água. As principais células ósseas são: os osteoblastos, de origem mesenquimal, que têm função na formação óssea; os osteoclastos, de origem hematopoiética, com papel na reabsorção óssea; os osteócitos, de origem mesenquimal (são osteoblastos que sofrem diferenciação na matriz mineralizada), que atuam como sinalizadores celulares na regulação da remodelação óssea; e as células de revestimento (LAZARETTI-CASTRO; BRANDÃO; VIEIRA, 2007).

O osso está constantemente se renovando, processo chamado de remodelação óssea, que é realizado pelas próprias células ósseas, sob influência de hormônios e citocinas. A remodelação óssea pode ser dividida em quatro fases. A fase de ativação se caracteriza pela exposição da matriz mineralizada através do afastamento das células de revestimento da superfície óssea e pela diferenciação dos pré-

osteoclastos em osteoclastos ativos. Na fase de reabsorção, os osteoclastos secretam substâncias que vão digerir a matriz orgânica e o osso mineral velho, formando um túnel no osso cortical e uma cavidade no osso trabecular, o que corresponde à lacuna de Howship. Assim que a cavidade atinge a profundidade pretendida, há formação de uma superfície de monócitos para prevenir uma erosão óssea adicional, caracterizando a fase de reversão. Na fase de formação, os osteoblastos preenchem a lacuna de Howship e produzem a matriz protéica que é então mineralizada (RAISZ; KREAM; LORENZO, 2002). (Figura 1).

Figura 1 - Remodelação óssea



São vários os hormônios e citocinas que regulam a remodelação óssea. O Quadro 1 resume as ações dos principais deles no metabolismo ósseo e na homeostase de cálcio e fósforo. Dentre os hormônios, destacam-se os estrógenos, o PTH (paratormônio), o calcitriol (1,25 diidroxivitamina D), os glicocorticóides e o GH (hormônio do crescimento) e dentre as proteínas, o RANKL (ligante do receptor ativador do fator nuclear kappaB) e a OPG (osteoprotegerina). A homeostase de cálcio e fósforo é garantida principalmente pela ação do PTH e calcitriol, que também regulam a remodelação óssea, além do PTHRP (peptídeo relacionado ao paratormônio) e da calcitonina (BRINGHURST; DEMAY; KRONENBERG, 2002).

Os estrógenos inibem a diferenciação dos osteoclastos, e conseqüentemente a reabsorção óssea. Os glicocorticóides causam a apoptose dos osteoblastos, inibindo a formação óssea quando estão em doses supra-fisiológicas. O GH estimula a formação óssea através dos osteoblastos. O RANK (receptor ativador do fator nuclear kappaB) é um receptor de membrana das células hematopoiéticas precursoras dos osteoclastos. O RANKL é o ligante deste receptor que estimula a diferenciação dos osteoclastos; portanto, estimula a reabsorção óssea. A OPG liga-se às moléculas de RANKL impedindo sua ligação ao RANK; portanto, inibindo a reabsorção óssea. Os estrógenos tanto estimulam a síntese de OPG quanto inibem a síntese de RANKL.

O PTH estimula a reabsorção óssea e promove o aumento da calcemia: atua nos rins aumentando a reabsorção tubular de cálcio e a excreção de fósforo e estimulando a formação de calcitriol através da ativação da 1 α -hidroxilase; atua nos ossos estimulando os osteoblastos a produzir RANKL que leva a diferenciação dos osteoclastos, responsáveis pela reabsorção óssea que libera cálcio retirado da matriz óssea na circulação. O calcitriol estimula a diferenciação celular e a mineralização da matriz protéica, além de aumentar as concentrações plasmáticas de cálcio e fósforo através do estímulo do transporte ativo destes íons no intestino.

O PTHrP tem função apenas no feto e é produzido após o nascimento por células tumorais. A calcitonina é produzida pelas células parafoliculares da tireóide na presença de hipercalcemia, mas não se sabe qual é o seu efeito fisiológico. Não há alteração na homeostase do cálcio nem na sua ausência (como nas tireoidectomias), nem na sua abundância (como nos carcinomas foliculares de tireóide). Seu efeito farmacológico suprime a atividade dos osteoclastos, sendo utilizada como tratamento na osteoporose, na doença de Paget e na hipercalcemia relacionada à malignidade (LAZARETTI-CASTRO; BRANDÃO; VIEIRA, 2007; BRINGHURST; DEMAY; KRONENBERG, 2002).

Quadro 1 - Papel dos principais hormônios e proteínas no metabolismo ósseo e homeostase de cálcio e fósforo

	Formação óssea	Reabsorção óssea	Calcemia	Fosfatemia
PTH	estimula	Estimula	aumenta	Diminui
Calcitriol	estimula		aumenta	Aumenta
Estrógenos		Inibem		
Glicocorticóides	inibem			
GH	estimula			
RANKL		Estimula		
OPG		Inibe		

A função de sustentação do tecido ósseo fica ameaçada quando sua resistência sofre colapso frente a uma força maior, ocasionando a fratura. Fraturas são passíveis de acontecer em qualquer pessoa, em especial frente a grandes traumas. Entretanto, há situações patológicas em que esta possibilidade aumenta, como na osteoporose (OP), no hiperparatireoidismo, na osteogênese imperfeita e na osteomalácia. Dentre as doenças osteometabólicas, a OP é a mais comum.

1.2 Osteoporose

A OP é uma doença esquelética caracterizada por comprometimento da microarquitetura óssea, levando à diminuição da resistência óssea e maior predisposição a fraturas (NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH, 2001). A resistência óssea, e conseqüentemente o risco de fratura, é dependente de várias características ósseas: microarquitetura (conectividade, direção e volume das trabéculas), microdanos, mineralização e composição mineral, turnover ósseo e densidade mineral óssea (DMO) (LACATIVA; FARIAS, 2006). A maioria das características ósseas é difícil e até impossível de se medir na prática clínica, apesar de algumas parecerem promissoras e serem usadas em alguns estudos (COMPSTON, 2006). O quadro 2 cita os exames que investigam as principais características ósseas.

Quadro 2 – Investigação das características ósseas

Característica	Exame
Turnover ósseo	Marcadores bioquímicos , Histomorfometria
Microarquitetura	Histomorfometria , Microtomografia, Ressonância Magnética
Mineralização	Microradiografia, Espectroscopia, Imagens quantitativas de elétrons retroespalhados
Microdano	Histologia, Microscopia confocal
Composição mineral	Microscopia por transmissão de elétron, Espectroscopia, Bioquímica

A densidade mineral óssea (DMO) é um importante componente de resistência do osso e é a característica mais comumente medida, além de ser o melhor preditor de risco de fratura isolado (CONSENSUS DEVELOPMENT CONFERENCE, 1994). Trabalhos populacionais demonstraram elevada correlação entre resistência óssea e quantidade de matriz mineralizada (MARONE et al., 1989). A medição da DMO é realizada através de absorção de raios-X de dupla energia (*DXA – Dual X-Ray Absorptiometry* – absorciometria ou densitometria, como é usualmente conhecida). O emprego da *DXA* teve início em 1987 e tornou-se o método de escolha para a quantificação da massa óssea, sendo utilizado para diagnóstico e seguimento terapêutico (LANG et al., 1991). É um método não-invasivo, com radiação extremamente baixa e recomendado como o meio disponível mais adequado até o momento para avaliação de indivíduos com risco de desenvolver OP (SEELEY; BROWNER; NEVITT, 1991). O exame é considerado o mais adequado e preciso para determinar a existência do risco de fratura e assim iniciar um tratamento preventivo (MEUNIER et al., 1999; NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH, 2001).

Para padronizar valores de diferentes exames de *DXA*, os resultados devem ser reportados em T-score e Z-score. O T-score corresponde à diferença entre a DMO média de jovens normais e a DMO do indivíduo examinado, dividido pelo desvio-padrão da média de jovens normais. O grupo usado como referência de “jovens normais” é formado por mulheres caucasianas e com idade entre 20 e 30 anos. Esta é a faixa etária que possui menor risco de fratura, além de maior DMO. Somente use-se o termo “osteoporose” para mulheres na pós-menopausa e homens com mais de 50 anos com T-score menor ou igual a -2,5. Neste grupo, T-score entre -1,0 e -2,5 corresponde a osteopenia – tabela 3. Já o Z-score é baseado na diferença entre a DMO do indivíduo examinado e uma população de referência de mesmo gênero, idade

e etnia. Deve ser usado para mulheres na pré-menopausa e homens com menos de 50 anos. Nestes grupos, para Z-score abaixo de -2, usa-se o termo “baixa massa óssea” (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 1994). A adoção dos critérios estabelecidos pela OMS (Organização Mundial de Saúde) permite diagnosticar e tratar a doença precocemente, reduzindo a ocorrência de fraturas (KANIS et al., 1994).

Quadro 3 – Diagnóstico de osteopenia e osteoporose

Normal	T-score maior ou igual a -1,0	} Mulheres na pós-menopausa e homens com mais de 50 anos
Osteopenia	T-score entre -1,0 e -2,5	
Osteoporose	T-score menor ou igual a -2,5	

A OP primária ou involucional refere-se à perda de massa óssea resultante do processo normal de envelhecimento, no qual a deficiência estrogênica é o principal fator etiológico nas mulheres. É a forma mais comum de OP e abrange a OP pós-menopáusicas e a OP senil, que acomete homens e mulheres com mais de 70 anos. Já a OP secundária, relaciona-se a várias drogas e enfermidades implicadas na gênese ou exacerbação da doença – tabela 4. Pode ocorrer interferência na obtenção do pico de massa óssea durante a infância e adolescência ou perda óssea acelerada em qualquer fase da vida adulta (MULDER; KULAK; SHANE, 1999).

Quadro 4 – Causas secundárias de osteoporose

(Continua)

Doenças endócrinas	Doenças hematológicas
Acromegalia	Anemia falciforme
Bulimia e anorexia	Anemia perniciosa
Diabetes Mellitus tipo 1	Hemocromatose
Hiperparatireoidismo	Hemofilia
Hiperprolactinemia	Leucemia
Hipertireoidismo	Linfoma
Hipogonadismo	Mastocitose
Insuficiência adrenal	Mieloma múltiplo
Síndrome de Cushing	Talassemia
Deficiências nutricionais	Doenças reumatológicas
Cálcio	Artrite reumatóide
Vitamina D	Espondilite anquilosante

Quadro 4 – Causas secundárias de osteoporose

(conclusão)

Doenças genéticas	Medicamentos
Doença de Gaucher	Anticoagulantes (heparina e warfarina)
Hemocromatose	Anticonvulsivantes
Hipofosfatasia	Ciclosporina e tacrolimus
Homocistenúria	Drogas citotóxicas
Osteogenesis imperfecta	Glicocorticóides
Porfíria	Levotiroxina
Síndromes de Turner e Klinefelter	Metotrexate
Doenças gastrointestinais	Miscelânea
Cirrose biliar primária	Amiloidose
Doença celíaca	Doença pulmonar obstrutiva crônica
Doença hepática grave	Hipercaleiúria idiopática
Doença inflamatória intestinal	Imobilização
Doenças hepáticas relacionadas ao álcool	Insuficiência cardíaca congestiva
Gastrectomia	Nutrição parenteral
Insuficiência pancreática	Sarcoidose
Síndromes malabsortivas	Transplante de órgãos

2 ANTECEDENTES CIENTÍFICOS/REFERENCIAL TEÓRICO

Quando avaliamos pacientes portadores de OP é indispensável afastar causas de osteoporose secundária e ter o seu tratamento dirigido para o fator causal. O fato de a mulher estar em menopausa não significa necessariamente que ela tenha OP pós-menopausa apenas, mas ela pode ter outros fatores associados que contribuem para perda de massa óssea. Pacientes com OP primária não apresentam marcadores específicos e o seu diagnóstico deve ser de exclusão, mesmo sendo o tipo mais prevalente de OP. Na verdade, é difícil classificar OP como primária ou secundária, já que a maioria dos pacientes tem uma combinação de causas primárias e secundárias. A falha na identificação dos fatores que contribuem com a baixa massa óssea leva a tratamentos inadequados ou ineficazes, além de, em alguns casos, atraso no diagnóstico de doenças graves. Podem ser negligenciadas alterações sutis, relativamente comuns, que contribuem para ou levam à OP e que têm tratamento simples.

A insuficiência de vitamina D (VD) é um bom exemplo de condição comum que contribui para baixa de massa óssea ou ineficácia de tratamento para a osteoporose (FITZPATRICK, 2002; STEIN; SHANE, 2003; SIDWELL; WILKINSON; HANGER 2004; KELMAN; LANE, 2005; MANAGEMENT..., 2010). Sua prevalência varia muito, de 4,6% a 82%. O valor definido como referência de “normal” para a VD e a utilização nos estudos de “insuficiência” ou somente “deficiência” da VD contribuem para esta grande variação (TANNENBAUM et al., 2002; GABAROI et al., 2010). A alta prevalência de insuficiência de VD em países com altas latitudes já é conhecida há muito tempo (SEDRANI, 1984; CHAPUY et al., 1997; HOLICK et al., 2005). Mas muitos estudos têm demonstrado que esta também é uma realidade em países com baixas latitudes, inclusive o Brasil (BANDEIRA et al., 2006; PREMAOR et al., 2007; SARAIVA et al., 2007; SILVA et al., 2008). Estudo realizado em clínica endocrinológica geral em Belo Horizonte encontrou uma alta prevalência de insuficiência de vitamina D, mesmo em pacientes usuários da mesma (SILVA et al., 2008).

A hipercalcúria também pode ter uma prevalência significativa, de até 20%, assim como o hiperparatireoidismo, de até 35%. A hipercalcúria geralmente é assintomática, mas pode haver história de formação de litíase renal. O hiperparatireoidismo pode ser

primário (cerca de 10%) ou secundário, sendo que dentre as causas secundárias vale destacar insuficiência de vitamina D, hipercalcúria, insuficiência renal crônica e baixa ingestão de cálcio na dieta (DEUTSCHMANN et al., 2002; TANNENBAUM et al., 2002; GABAROI et al., 2010).

Não existe consenso sobre quais os exames devem ser solicitados na investigação de OP com intuito de identificar causas evitáveis e tratáveis de perda de massa óssea. É difícil definir quais as intervenções teriam como alvo tanto a perspectiva do paciente quanto a de custo-efetividade (FITZPATRICK, 2002; KELMAN; LANE, 2005). Várias propostas de investigação já foram feitas (Quadro 5).

Quadro 5 – Recomendações sobre exames de rotina e especializados na investigação de OP

Recomendado por:	<i>American Association of Clinical Endocrinologists</i>	<i>Columbia University (Nova Iorque)</i>
Exames de rotina	Cálcio sérico	Cálcio sérico
	Fósforo	Fósforo
	Creatinina	Função renal
	Função hepática	Função hepática
	Hemograma completo	Hemograma completo
	25OHD	25OHD
	TSH	Função tireoidiana
	Testosterona (homens)	Função gonadal (homens)
		VHS
		Fosfatase alcalina
		Albumina
		Excreção de creatinina
		Calciúria
	PTH	PTH
	Eletroforese de proteínas	Eletroforese de proteínas
	Imunoglobulinas quantitativas	Imunoeletroforese
	Cortisol	Cortisol / teste de supressão
Exames especializados	Anticorpos anti-gliadina e anti-	Anticorpos anti-gliadina
	endomísio	Biópsia jejunal
	Calciúria	Ferritina e ferro sérico
		Biópsia óssea

A Associação Americana de Endocrinologistas Clínicos recomenda rotineiramente dosagem de cálcio sérico, fósforo, creatinina, função hepática, hemograma completo, 25 OH-vitamina D (25OHD), hormônio tireoestimulante (TSH) e testosterona (em homens). Exames adicionais, como calciúria de 24 horas, eletroforese de proteínas séricas e urinárias, imunoglobulinas quantitativas, PTH, cortisol em urina de 24 horas, anticorpos anti-gliadina e anti-endomísio, devem ser solicitados de acordo com a história clínica e o exame físico (HODGSON; WATTS; BILEZIKIAN, 2003) (Quadro 5). Outra sugestão de exames iniciais, de grupo da Universidade de Columbia, nos Estados Unidos, seria: hemograma completo, VHS, função renal, cálcio, fósforo, fosfatase alcalina, albumina, função hepática, função tireoidiana, excreção de creatinina e calciúria em urina de 24 horas, 25OHD e função gonadal (em homens). Testes especializados seriam realizados de acordo com a história clínica, exame físico e resultados dos exames iniciais. Seriam eles: PTH (se cálcio alto, baixo ou limítrofe), cortisol livre urinário ou teste de supressão pós-dexametasona (se suspeita de Síndrome de Cushing), eletroforese de proteínas séricas ou urinárias e imunoeletroforese (se anemia ou aumento de velocidade de hemossedimentação – VHS), anticorpos anti-gliadina e biópsia jejunal (se evidência de malabsorção, como deficiência de VD ou de ferro ou história sugestiva), ferritina e ferro sérico (se malabsorção ou suspeita de hemocromatose), biópsia óssea transilíaca (em casos selecionados) (STEIN; SHANE, 2003) (Quadro 5).

Estudo realizado na Dinamarca recomenda que seja realizado exame para avaliar banda monoclonal em todos os pacientes com osteoporose. Neste estudo, um de cada 20 pacientes com osteoporose apresentaram alterações hematológicas. O mieloma múltiplo foi diagnosticado em 0,8% dos pacientes com osteoporose e a gamopatia monoclonal de significado incerto em 3,6%. Apesar de, como o próprio nome diz, não se saber exatamente a importância da gamopatia monoclonal de significado incerto, sabe-se que há um risco de transformação maligna de cerca de 15% em 10 anos (ABRAHAMSEN et al., 2004).

Já outro estudo realizado no Reino Unido avaliou pacientes com osteoporose e osteopenia e concluiu que apenas perfil de cálcio/osso e TSH devem ser usados na investigação bioquímica inicial de OP. Outros exames, como para investigação de mieloma múltiplo ou perfil lipídico, não devem ser solicitados de rotina, mas apenas

baseados em condições clínicas pré-existentes e na sua evolução. Não foram especificados quais os exames bioquímicos fazem parte da avaliação de perfil de cálcio/osso (RAJESWARAN et al., 2007).

Mulheres com osteoporose pós-menopausa são melhor avaliadas quando realizam PTH, 25OHD, calciúria em urina de 24 horas e N-telopeptídeo (NTX), segundo estudo recente de um grupo de Barcelona (GABAROI et al., 2010).

Tannenbaum et al. (2002) analisaram 173 prontuários de mulheres na pós menopausa e encontraram pelo menos um novo diagnóstico em 48,6% das pacientes analisados. A dosagem de TSH para as pacientes que faziam uso de levotiroxina e de calciúria, calcemia, PTH e 25OHD para todas as mulheres identificaram 94% dos diagnósticos com um custo de \$116 por paciente e \$366 por diagnóstico. Se a dosagem de 25OHD não fosse realizada, seriam realizados menos diagnósticos, 86%, mas o custo também cairia bastante: \$75 por paciente e \$272 por diagnóstico (TANNENBAUM et al., 2002).

Além da grande discussão que existe acerca de quais exames devem ser realizados de rotina na investigação da OP, há outro problema. Mesmo em locais em que já existe um protocolo estabelecido que orienta a investigação de fatores que contribuem para OP, nem sempre ele é usado. Foi o que concluiu uma auditoria realizada na Nova Zelândia, em que foi avaliada a efetividade na investigação e manejo do protocolo para pacientes idosos com fraturas por trauma mínimo. Apenas 62,8% dos pacientes com fratura tiveram todos os exames do protocolo solicitados. Dentre os pacientes com exames solicitados, a 25OHD foi o exame que apresentou maior taxa de alteração, 95,6% (SIDWELL; WILKINSON; HANGER, 2004).

2.1 Estudos sobre osteoporose no Brasil

Os estudos brasileiros sobre densidade óssea e prevalência de OP, 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). A identificação de

fatores influentes no aparecimento desse distúrbio, entre os quais idade, sexo, origem étnica, componentes genéticos, metabólicos e comportamentais, e a existência de técnicas de diagnóstico, permitem apontar grupos de alto risco, nos quais ações específicas podem ser conduzidas, e promover estratégias preventivas mais amplas que permitam a redução do incremento ou mesmo o controle dessa enfermidade (FRAZÃO; NAVEIRA, 2006).

Estudos brasileiros retrospectivos, com amostras pequenas, encontraram fatores de risco associados à baixa massa óssea, tais como falta do estrógeno, menopausa, sedentarismo, baixa exposição ao sol, alcoolismo, baixa ingestão de cálcio, história familiar de osteoporose, tabagismo, baixo peso, baixa estatura, idade avançada, baixo nível de escolaridade, menarca tardia e menopausa precoce e baixo índice de massa corpórea (RAMALHO et al., 2001; RODRIGUES-CAMARGO et al., 2005; PINHEIRO; CASTRO; SZEJNFELD, 2006). O estudo BRAZOS foi o primeiro estudo epidemiológico desenhado para identificar os principais fatores de risco clínicos associados à fratura por fragilidade em uma amostra representativa da população adulta brasileira. Esse estudo demonstrou que sedentarismo, tabagismo atual, baixa qualidade de vida e diabetes são os fatores de risco clínicos mais relevantes na determinação de fraturas por fragilidade na população masculina. Nas mulheres, são mais importantes: idade avançada, menopausa precoce, sedentarismo, baixa qualidade de vida, consumo aumentado de fósforo, diabetes, quedas recorrentes, uso crônico de benzodiazepínicos e história familiar de fraturas de colo (PINHEIRO et al., 2008).

Não há estudos brasileiros sobre a prevalência de alterações laboratoriais na investigação de OP, muito menos sobre custo-efetividade destes exames. A análise das características e dos resultados dos estudos de prevalência pode, entre outros aspectos, auxiliar os pesquisadores na compreensão do estado atual do assunto e na identificação das lacunas existentes no campo da produção dos conhecimentos. Além disso, subsídios podem ser oferecidos acerca da magnitude e do significado do problema em termos de Saúde Coletiva (FRAZÃO; NAVEIRA, 2006). Com o envelhecimento da população brasileira, eleva-se o risco de fraturas com conseqüente perda funcional e aumento da utilização dos serviços de saúde. É fundamental disponibilizar de forma ampla, mas criteriosa, meios diagnósticos que possibilitem de

forma precoce o reconhecimento e tratamento corretos da OP e dos fatores que contribuem para perda de massa óssea, evitando-se assim a fratura e suas conseqüências. Por isso, há a necessidade de avaliar a prevalência das alterações laboratoriais na investigação da OP na população brasileira, relacionando estas alterações com o custo dos exames, na tentativa de propor estratégias para esta investigação.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

- Identificar a frequência da solicitação de exames laboratoriais e de suas alterações na investigação de OP secundária, em pacientes na pós-menopausa atendidas em ambulatório de endocrinologia geral em Belo Horizonte, e avaliar o custo-efetividade da solicitação destes exames para diagnóstico de causas secundárias de OP.

3.2 Objetivos específicos

- Identificar os exames solicitados na investigação de OP em ambulatório de endocrinologia.
- Identificar a frequência de alterações dos exames solicitados.
- Avaliar o custo dos exames solicitados.
- Correlacionar o custo dos exames com o número de diagnósticos de causas secundárias de OP que foram feitos devido a estes exames.

4 PACIENTES E MÉTODOS

4.1 Delineamento do Estudo

Trata-se de estudo quantitativo transversal realizado através de revisão de prontuários de pacientes atendidos em ambulatório de endocrinologia do Hospital Felício Rocho. Pacientes poderiam estar em acompanhamento endocrinológico devido à osteoporose ou por qualquer outro motivo, desde que o motivo primário não fosse um dos critérios de exclusão.

4.2 Aspectos Éticos

Esta pesquisa foi submetida e aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Felício Rocho (Protocolo: 309-10, aprovado em março de 2010) e da Universidade Federal de Minas Gerais (aprovado em maio de 2010).

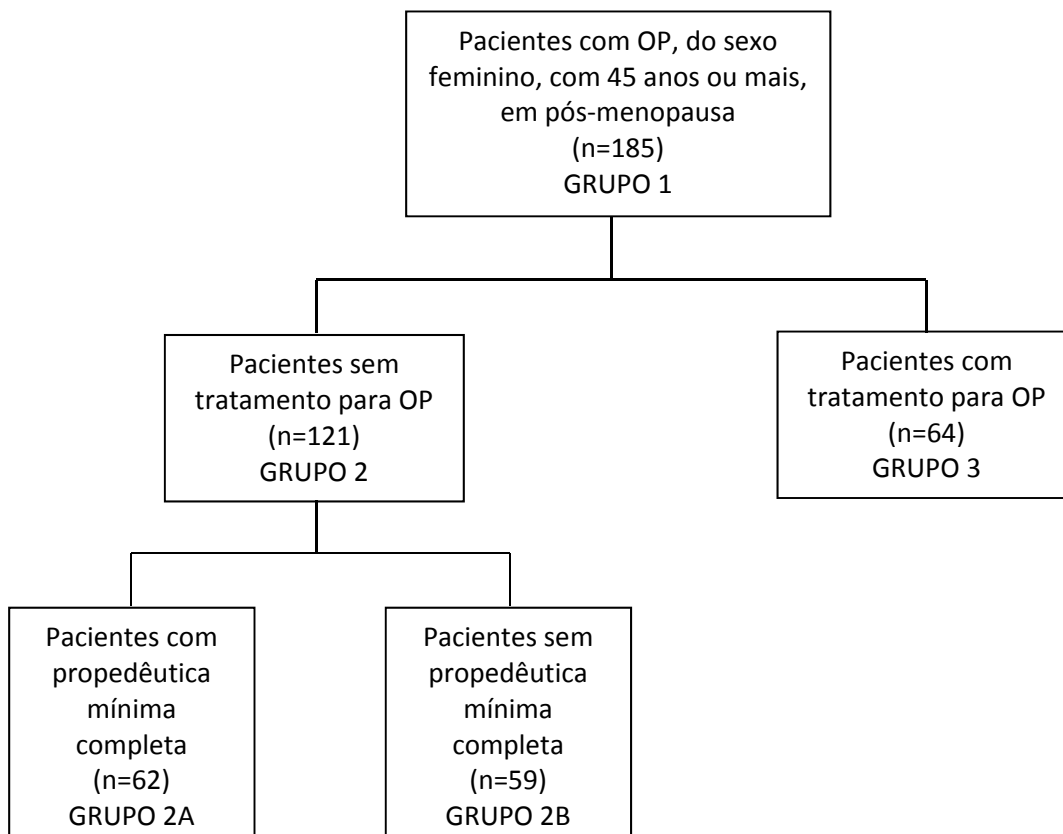
4.3 População, critérios de inclusão e de exclusão

A população estudada compreende todas as pacientes do sexo feminino, com 45 anos ou mais, em pós-menopausa, provenientes do ambulatório de endocrinologia do Hospital Felício Rocho que tenham diagnóstico de OP. As pacientes foram consideradas em pós-menopausa se estivessem há pelo menos um ano em amenorréia fisiológica (sem uso de medicamentos e sem cirurgias que causassem amenorréia). Para o diagnóstico de OP foram considerados os critérios da OMS: T score menor ou igual a -2,5 em exame de DXA realizado em coluna lombar e/ou fêmur proximal ou em rádio 33% caso os dois primeiros sítios não pudessem ser avaliados (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 1994). Para que as pacientes fossem incluídas no estudo, estas informações deveriam estar todas devidamente registradas em prontuário.

A população total do estudo corresponde ao Grupo 1. O Grupo 1 foi dividido em dois grupos principais: pacientes sem tratamento para OP (Grupo 2) e pacientes com tratamento para OP (bisfosfonatos ou estrôncio) (Grupo 3). Esta divisão foi realizada para comparar as alterações laboratoriais na investigação de OP em cada grupo, já

que o tratamento pode interferir em alguns exames. O Grupo 2A é formado por todas as pacientes do Grupo 2 que realizaram “propedêutica mínima” completa e o Grupo 2B por todas as pacientes do Grupo 2 que não realizaram “propedêutica mínima” completa. Os seguintes exames constituem a “propedêutica mínima”: cálcio, calciúria, PTH, 25OHD e TSH. (Figura 2).

Figura 2 – Grupos de pacientes estudadas



Os critérios de exclusão foram: presença de insuficiência renal (Creatinina > 1,2 mg/dL ou clearance de creatinina < 30 ml/min/1,73 m²) ou insuficiência hepática (provas funcionais hepáticas alteradas ou clínica compatível); diagnóstico de doença que resulta em perda de massa óssea realizado anteriormente ao diagnóstico de osteoporose (por exemplo: hiperparatireoidismo, hipertireoidismo, síndrome de Cushing, câncer, artrite reumatóide); uso de medicamento que sabidamente resulta em perda de massa óssea (por exemplo: corticóide, quimioterapia sistêmica); dados incompletos no prontuário que não permitissem a identificação da data em que os exames foram realizados ou que impossibilitassem identificar se o paciente é portador de algumas das condições citadas anteriormente.

4.4 Coleta de dados

Foram coletados os seguintes dados, obrigatoriamente: densitometria óssea, idade no momento da densitometria, altura, peso, índice de massa corporal (IMC), comorbidades, medicamentos em uso, creatinina ou clearance de creatinina, aspartato aminotransferase (AST) e/ou alanina aminotransferase (ALT). Quando presentes, foram também coletados: ingestão de cálcio na dieta, história de banho de sol, idade de menarca e menopausa, história de terapia hormonal (TH), tabagismo e etilismo, atividade física, história familiar de OP, história de cirurgia gastrointestinal, histerectomia, ooforectomia, fratura e litíase renal. Os seguintes exames laboratoriais foram coletados, quando presentes: cálcio total e iônico, albumina, fósforo (P), calciúria em urina de 24 horas, PTH, 25OHD, marcadores de reabsorção óssea (c-telopeptídeo – CTX-1, piridinolina e deoxipiridinolina), marcadores de formação óssea (fosfatase alcalina óssea – FAO e osteocalcina), fosfatase alcalina total (FAT), hormônio tireoestimulante (TSH), hemograma, eletroforese de proteína, cortisol (urinário, salivar à meia-noite ou pós 1 mg de dexametasona), fator de crescimento insulina-like 1 (IGF1) e anticorpos marcadores para doença celíaca (DC). No grupo de pacientes sem tratamento para OP, os exames de cálcio total e iônico, calciúria, PTH, 25OHD e marcadores de reabsorção e formação óssea necessariamente foram realizados antes do início do tratamento.

4.5 Exames alterados e novos diagnósticos

Os exames foram considerados normais ou alterados neste trabalho quando assim o eram nos prontuários, ou seja, quando estavam dentro ou fora, respectivamente, dos valores de referência dos laboratórios nos quais foram realizados. Não é objetivo do estudo analisar a confiabilidade dos resultados dos exames laboratoriais. Todos os resultados de exames coletados foram considerados confiáveis. Os valores numéricos dos resultados de exames não foram comparados entre si, mas apenas as prevalências de alterações. Todos os exames foram realizados em laboratórios de referência na cidade de Belo Horizonte.

Foram considerados novos diagnósticos aqueles realizados como consequência da detecção de algum exame alterado. Para a confirmação do novo diagnóstico pode ter

sido necessária a realização de outros exames complementares. Algumas anormalidades de exames não tiveram sua causa definida. Nestes casos, a etiologia da alteração laboratorial foi definida como indeterminada. Por exemplo, uma paciente que apresentou um PTH aumentado sem causa aparente (hipercalcemia, hipercalciúria ou insuficiência de vitamina D) e que tornou-se normal em exame realizado posteriormente mesmo sem ter realizado nenhum tratamento que justificasse esta normalização, foi considerada uma paciente com hiperparatireoidismo secundário de causa indeterminada. Algumas pacientes apresentaram mais de uma alteração laboratorial, mas relacionadas a um mesmo diagnóstico principal. Nestes casos, apesar de ter dois ou mais diagnósticos, apenas um novo diagnóstico principal foi considerado. Por exemplo, algumas pacientes com insuficiência de VD apresentavam dois exames alterados (25OHD e PTH) e dois novos diagnósticos (insuficiência de vitamina D e hiperparatireoidismo secundário a insuficiência de VD), mas foram considerados como tendo apenas um novo diagnóstico principal (insuficiência de VD). Outras pacientes tiveram exames alterados e novos diagnósticos realizados, mas se estes diagnósticos novos não se relacionassem diretamente a baixa de massa óssea, eles eram considerados novos diagnósticos, mas não diagnósticos principais (por exemplo, hipotireoidismo).

4.6 Elaboração de estratégias de investigação e Custos dos exames

Para a avaliação de custo-efetividade da investigação laboratorial de OP foi avaliada a população do Grupo 2A, em que todas as pacientes haviam realizado a “propedêutica mínima” completa (Figura 2). Os exames escolhidos para constituírem a “propedêutica mínima” foram os que contribuem para o diagnóstico das doenças mais comuns que alteram a massa óssea. As estratégias foram elaboradas usando alguns ou todos os exames da “propedêutica mínima” em diversas disposições.

O custo das estratégias foi estimado com base na tabela CBHPM (Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos), 5ª edição, de 2009. Os valores de cada exame estão na tabela 1. Foram considerados somente os custos relativos aos exames laboratoriais que compõem a “propedêutica mínima”, não estando incluídos honorários médicos ou o custo de outros exames complementares necessários à investigação dos casos. Foram então calculados os custos por paciente

e por diagnóstico, de acordo com cada estratégia. Todas as pacientes que realizaram calciúria realizaram também creatinúria, como forma de confirmar que o exame havia sido colhido de forma correta. Por isso, ao calcular os custos das estratégias em que a calciúria foi realizada, o custo do exame de creatinúria foi somado ao custo do exame de calciúria.

Tabela 1 - Custo dos exames laboratoriais, segundo tabela CBHPM 2009

Exame	Custo
Cálcio iônico	R\$ 10,00
Calciúria	R\$ 4,46
Creatinúria	R\$ 4,46
PTH	R\$ 63,27
25OHD	R\$ 49,83
TSH	R\$ 18,85

4.7 Análise estatística

A análise estatística dos dados foi desenvolvida no software R, versão 2.11, utilizando técnicas descritivas e exploratórias (média, mediana, desvio padrão e tabelas de frequências). As variáveis contínuas foram apresentadas em média e desvio padrão e as variáveis categóricas em percentagens. Teste-t de Student foi utilizado para amostras não pareadas e com distribuição normal, teste de Mann-Whitney para variáveis contínuas não paramétricas. Os dados foram comparados utilizando teste qui-quadrado, teste t-student e teste exato de Fisher. Para as variáveis que não apresentaram distribuição normal também foram analisadas as medianas e as comparações dos dados foram feitas usando Mann Whitney. Foi considerado estatisticamente significativo valor de $P < 0,05$ (nível de significância de 5% ou $\alpha = 0,05$).

5 RESULTADOS

5.1 Características da população estudada

Foram selecionadas 185 pacientes com os critérios de inclusão (Grupo 1). As características principais das 121 pacientes sem tratamento para OP (Grupo 2), bem como das 64 pacientes que já estavam em tratamento para OP (Grupo 3) estão sumarizadas na tabela 7. Não houve diferença estatística entre as pacientes dos Grupos 2 e 3 quanto às características de idade, IMC, exames de *DXA* (DMO, T e Z score de L1-L4, fêmur total e colo de fêmur), hábitos de vida e história pregressa (tabela 7). Comparando as pacientes do subgrupo 2A com as do subgrupo 2B, também não houve diferença estatística quanto às suas características (tabela 3).

Os diagnósticos mais frequentes das pacientes do Grupo 1 foram hipertensão arterial, presente em 48,11% das pacientes, hipotireoidismo (39,46%), sobrepeso (30,27%), dislipidemia (17,84%) e depressão (12,43%). A tabela completa de diagnósticos, assim como a frequência absoluta e relativa por diagnóstico e por paciente, encontra-se no APÊNDICE A. Tabela completa de medicamentos usados pelas pacientes do Grupo 1, semelhante à tabela de diagnósticos, encontra-se no APÊNDICE B.

Tabela 2 - Principais características das pacientes dos Grupos 2 e 3.

Variável	Grupo 2	Grupo 3	P
Idade	66,55 ± 10,89	68,20 ± 10,11	0,3144 ¹
Média ±DP (Min – Max)	(45 – 88)	(46 – 92)	
IMC	25,16 ± 4,11	25,37 ± 4,08	0,7575 ²
Média ±DP (Min – Max)	(17,40 – 39,73)	(17,46 – 39,62)	
DMO L1-L4	0,832 ± 0,421	0,885 ± 0,117	0,1582 ²
Média ±DP (Min – Max)	(0,536 – 1,463)	(0,592 – 1,320)	
T score L1-L4	-2,6 ± 1,2	-2,5 ± 1,0	0,1515 ²
Média ±DP (Min – Max)	(-5,4 – 2,2)	(-4,9 – 1,2)	
Z score L1-L4	-1,0 ± 1,2	-0,8 ± 0,9	0,1230 ²
Média ±DP (Min – Max)	(-3,7 – 3,4)	(-3,7 – 1,8)	
DMO Fêmur Total	0,762 ± 0,124	0,788 ± 0,094	0,1353 ¹
Média ±DP (Min – Max)	(0,473 – 1,206)	(0,565 – 1,023)	
T score Fêmur Total	-2,0 ± 0,9	-1,8 ± 0,8	0,1735 ¹
Média ±DP (Min – Max)	(-4,2 – 1,7)	(-3,5 – 0,1)	
Z score Fêmur Total	-0,5 ± 1,0	-0,3 ± 0,8	0,3666 ¹
Média ±DP (Min – Max)	(-2,6 – 2,6)	(-2,6 – 1,7)	
DMO Colo	0,734 ± 0,108	0,748 ± 0,090	0,2036 ²
Média ±DP (Min – Max)	(0,513 – 1,182)	(0,518 – 0,941)	
T score Colo	-2,2 ± 0,8	-2,1 ± 0,7	0,2075 ²
Média ±DP (Min – Max)	(-3,9 – 1,9)	(-3,9 – -0,3)	
Z score Colo	-0,5 ± 0,9	-0,4 ± 0,7	0,5554 ¹
Média ±DP (Min – Max)	(-2,4 – 2,8)	(-2,1 – 0,9)	
Uso de alimentos ricos em cálcio*	37,76	35,59	0,9195 ³
Banho de sol*	35,44	38,30	0,8961 ³
Tempo de menacme	Média ±DP	Média ±DP	
(Min – Max)	34,60 ± 4,845 (24,0 – 44,0)	34,620 ± 5,360 (18,0 – 44,0)	0,855 ²
História de TH*	53,01	48,00	0,7032 ³
História de tabagismo*	16,90	17,02	0,8153 ³
História de etilismo*	3,03	2,38	1,0000 ⁴
Atividade física*	53,54	54,10	0,9252 ³
História familiar de OP*	51,96	53,70	0,9690 ³
História de cirurgia gastrointestinal*	2,67	2,04	1,0000 ⁴
História de histerectomia*	28,57	26,42	0,9373 ³
História de ooforectomia*	11,11	11,76	0,8678 ³
História prévia de fratura*	45,12	45,45	0,8912 ³
História prévia de litíase renal*	25,68	28,57	0,8831 ³

DP: desvio-padrão; Min: mínimo; Max: máximo;

* Dados mostrados em porcentagem (%)

¹ Teste t-Student;

² Teste de Mann-Whitney;

³ Teste Qui-quadrado;

⁴ Teste de Fisher

Tabela 3 - Principais características das pacientes dos Grupos 2A e 2B

Variável	Grupo 2A	Grupo 2B	P
Idade	65,32 ± 11,50	67,83 ± 10,15	0,238 ²
Média ±DP (Min – Max)	(45 – 87)	(45 – 88)	
IMC	23,62 ± 4,16	25,71 ± 4,03	0,150 ²
Média ±DP (Min – Max)	(17,40 – 39,73)	(19,72 – 38,83)	
DMO L1-L4	0,863 ± 0,154	0,867 ± 0,134	0,661 ²
	(0,575 – 1,358)	(0,536 – 1,463)	
T score L1-L4	-2,6 ± 1,3	-2,7 ± 1,1	0,463 ¹
	(-5,0 – 1,5)	(-5,4 – 2,2)	
Z score L1-L4	-1,1 ± 1,3	-0,9 ± 1,0	0,606 ¹
	(-3,7 – 3,0)	(-3,2 – 3,4)	
DMO Fêmur Total	0,749 ± 0,117	0,768 ± 0,126	0,120 ¹
	(0,484 – 1,189)	(0,473 – 1,206)	
T score Fêmur Total	-2,1 ± 0,9	-1,9 ± 0,9	0,061 ¹
	(-4,2 – 1,4)	(-3,4 – 1,7)	
Z score Fêmur Total	-0,7 ± 1,0	-0,4 ± 0,8	0,077 ¹
	(-2,6 – 2,6)	(-2,3 – 2,6)	
DMO Colo	0,729 ± 0,106	0,743 ± 0,107	0,304 ¹
	(0,513 – 1,182)	(0,531 – 1,179)	
T score Colo	-2,2 ± 0,8	-2,0 ± 0,9	0,134 ¹
	(-3,9 – 1,0)	(-3,9 – 1,9)	
Z score Colo	-0,5 ± 0,9	-0,4 ± 0,9	0,276 ¹
	(-2,4 – 2,4)	(-2,4 – 2,8)	
Uso de alimentos ricos em cálcio*	30,90	46,51	0,170 ²
Banho de sol*	40,43	28,13	0,378 ²
Tempo de menacme	Média ±DP	34,90 ± 5,40	0,341 ¹
(Min – Max)	(24,00 – 44,00)	(23,00 – 44,00)	
História de TH*	43,18	64,10	0,092 ²
História de tabagismo*	24,32	8,82	0,154 ²
História de etilismo*	2,94	3,12	1,000 ²
Atividade física*	56,00	51,02	0,768 ²
História familiar de OP*	58,18	44,68	0,245 ²
História de cirurgia gastrointestinal*	4,76	0,00	0,583 ²
História de histerectomia*	26,09	31,58	0,755 ²
História de ooforectomia*	14,89	5,88	0,360 ²
História prévia de fratura*	39,58	52,94	0,331 ²
História prévia de litíase renal*	31,25	15,38	0,225 ²

DP: desvio-padrão; Min: mínimo; Max: máximo;

* Dados mostrados em porcentagem (%)

¹ Teste t-Student;

² Teste de Mann-Whitney;

³ Teste Qui-quadrado;

⁴ Teste de Fisher

5.2 Frequências de solicitações e de alterações de exames laboratoriais

As frequências de solicitações e de alterações de exames das pacientes do Grupo 1 são mostradas na tabela 4. Alguns exames (cálcio sérico, P, calciúria, PTH, 25OHD, marcadores de reabsorção e de formação óssea e FAT) podem sofrer influências da reposição de cálcio e VD e do tratamento medicamentoso para OP. Por isso, a frequência de alterações destes exames nas pacientes dos Grupos 2 e 3 foi avaliada separadamente, como pode ser observado no Apêndice C. Como a frequência de alteração dos exames de cálcio sérico, P, calciúria, PTH e 25OHD entre as pacientes dos Grupos 2 e 3 não foi estatisticamente diferente (APÊNDICE C), a Tabela 4 mostra a frequência de alterações destes exames nas pacientes do Grupo 1 (Grupo 2 mais Grupo 3) em conjunto.

Tabela 4 - Frequências de solicitações e de alterações de exames no Grupo 1 (n=185)

Exame	No. de exames solicitados (%)	No. de exames alterados (% dentre os solicitados)	No. de exames que contribuíram para diagnósticos novos	No. de exames determinantes para diagnósticos principais
Hemograma	173 (93,51)	8 (4,62)	8/8	1
Eletroforese de proteína	44 (23,78)	6 (13,64)	4/6	4
Cortisol	16 (8,65)	0 (0,00)	0	0
IGF1	5 (2,70)	2 (40,00)	2/2	2
Anticorpos para DC	12 (6,49)	0 (0,00)	0	0
TSH	175 (94,59)	22 (12,57)	22/22	9
Cálcio	185 (100,00)	16 (8,65)	16/16	0
Fósforo	141 (76,22)	4 (2,84)	1/4	0
Calciúria	124 (67,03)	23 (18,55)	23/23	17
PTH	152 (82,16)	54 (35,53)	54/54	30
25OHD	152 (82,16)	64 (42,11)	64/64	64
Total	1179 (57,94)	199 (16,88)	194/199	126*

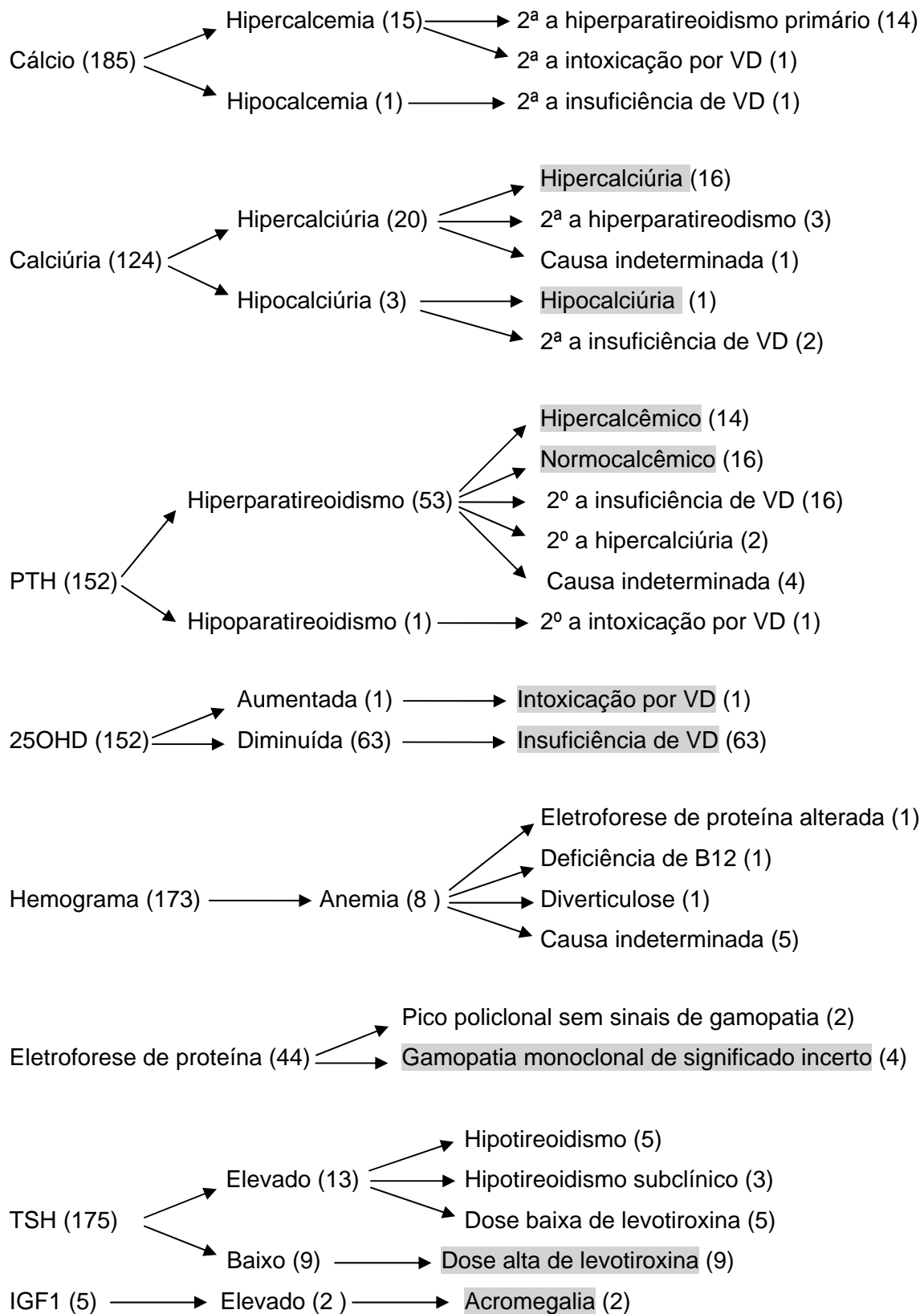
Nota:* O número total nesta coluna não é igual à soma porque o exame de hemograma nesta coluna e um exame de eletroforese de proteína levaram ao mesmo diagnóstico.

O hemograma foi solicitado para 173 (93,51%) pacientes e estava alterado em oito pacientes (4,62%). Todas as alterações correspondiam à anemia. As causas da anemia foram investigadas, sendo realizados um diagnóstico de diverticulose e um de deficiência de vitamina B12, além de um exame de eletroforese de proteína alterado (gamopatia monoclonal de significado incerto) que foi o único considerado diagnóstico principal (figura 3). Das 44 (23,78%) pacientes que realizaram eletroforese de proteínas, seis (13,64%) apresentaram alteração. Duas tinham pico policlonal sem

sinais de gamopatia e quatro tinham gamopatia monoclonal de significado incerto (figura 3), sendo que uma destas foi a única paciente com eletroforese de proteína alterada que também apresentava hemograma alterado. O exame de IGF1 foi solicitado apenas em cinco (2,7%) das pacientes, mas estava alterado em duas (40,0%) pacientes, que tiveram diagnóstico de acromegalia realizado (figura 3). Nesta população, nenhuma paciente teve cortisol ou anticorpos para triagem de doença celíaca alterados.

O cálcio foi o exame mais solicitado (100% das pacientes) na investigação laboratorial da OP, mas esteve alterado em apenas 8,65% das pacientes (16 pacientes). Todas as pacientes com calcemia alterada tiveram um novo diagnóstico, mas, apesar de contribuir para, o cálcio não foi determinante na realização deste novo diagnóstico em nenhuma paciente. Uma paciente apresentou hipocalcemia secundária à insuficiência de VD e outra hipercalcemia secundária à intoxicação por VD; as duas pacientes tinham, portanto, a 25OHD alterada. As outras 14 pacientes com calcemia alterada tinham hiperparatireoidismo primário e o PTH estava aumentado (figura 3). Nestes casos, 25OHD e PTH foram os exames determinantes na realização dos diagnósticos principais. Por sua vez, o PTH foi solicitado para 82,16% das pacientes e esteve alterado em 54 (35,53%) delas. Vinte e três pacientes apresentavam hiperparatireoidismo secundário (sendo que quatro tiveram causa indeterminada) e uma apresentou hipoparatireoidismo secundário à intoxicação por VD. Trinta pacientes apresentaram hiperparatireoidismo primário normocalcêmico ou hipercalcêmico (figura 3). O exame de calciúria foi solicitado para 67,03% e esteve alterado em 23 (18,55%) delas, realizando 16 novos diagnósticos primários de hipercalciúria e um de hipocalciúria. Três pacientes tinham hipercalciúria secundária ao hiperparatireoidismo primário e uma de causa indeterminada. Duas pacientes tinham hipocalciúria secundária à insuficiência de VD (figura 3). A 25OHD foi o exame mais alterado (42,11%) nesta população, sendo solicitado para 82,16% das pacientes e realizando 64 novos diagnósticos que contribuem para baixa massa óssea (figura 3). Foram considerados exames de 25OHD alterados quando seus níveis estavam aumentados (intoxicação por VD) ou diminuídos, determinando insuficiência ou mesmo deficiência de VD. Apenas quatro exames de P estavam alterados. Uma paciente tinha hipofosfatemia secundária a hiperparatireoidismo primário. As demais tinham alterações de causa indeterminada.

Figura 3 – Frequência de anormalidades laboratoriais e seus respectivos diagnósticos



* Em cinza, os diagnósticos principais e entre parêntesis, o número de exames ou diagnósticos.

Foram realizados 126 novos diagnósticos principais, sendo 81 no Grupo 2 e 45 no Grupo 3 (tabela 5). Cento e oito (58,38%) pacientes apresentaram pelo menos um novo diagnóstico principal, sendo 69 (57,02%) pacientes do Grupo 2 e 39 (60,94%) pacientes do Grupo 3. Não houve diferença estatística entre o número de novos diagnósticos principais ($p=0,7626$), nem entre o número de pacientes dos Grupos 2 e 3 com pelo menos um novo diagnóstico principal ($p=0,7213$).

Tabela 5 - Prevalência de diagnósticos nos Grupos 2 e 3

	Total	Grupo 2	Grupo 3	P *
No. de diagnósticos principais	126	81	45	0,7626
No. de pacientes com pelo menos um diagnóstico principal	108	69	39	0,7213
População	185	121	64	----

* P relativo a diferença entre os grupos 2 e 3

A tabela 6 mostra os diferentes tipos de diagnósticos realizados nos pacientes do Grupo 1. O diagnóstico mais prevalente foi de insuficiência de VD, seguido de hiperparatireoidismo normocalcêmico e hipercalcúria.

Tabela 6 - Prevalência dos diferentes diagnósticos principais no Grupo 1 (N=185)

Diagnóstico	Número de pacientes (%)
Insuficiência de VD	63 (34,05)
Hiperparatireoidismo normocalcêmico	16 (8,65)
Hipercalcúria	16 (8,65)
Hiperparatireoidismo hipercalcêmico	14 (7,57)
Tireotoxicose exógena	9 (4,86)
Gamopatia monoclonal de significado incerto	4 (2,16)
Acromegalia	2 (1,08)
Intoxicação por VD	1 (0,54)
Hipocalciúria renal	1 (0,54)

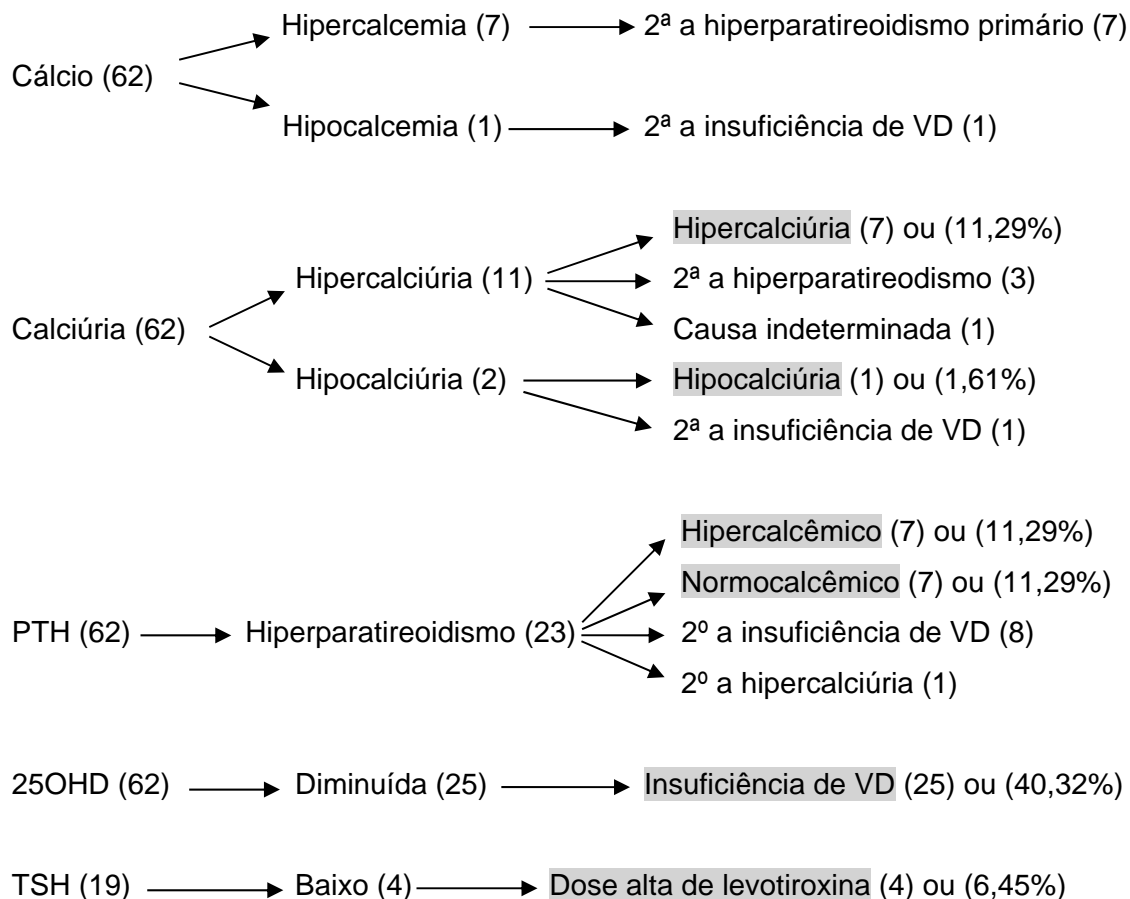
5.3 Estratégias e custos de investigação laboratorial

Para a avaliação de custo-efetividade da investigação laboratorial de OP foi avaliada a população do Grupo 2A. Este Grupo é formado por pacientes sem tratamento para OP que realizaram todos os exames da “propedêutica mínima completa”, com $n=62$. A tabela 12 e a figura 4 mostram quais são e a frequência das alterações de exames deste Grupo, assim como seus respectivos diagnósticos.

Tabela 7 - Frequências de solicitações e de alterações de exames no Grupo 2A (n=62)

Exame	No. de exames solicitados (%)	No. de exames alterados (% dentro os solicitados)	No. de exames que contribuíram para diagnósticos novos	No. de exames determinantes para diagnósticos principais
Cálcio	62 (100,00)	8 (12,90)	8/8	0
Calciúria	62 (100,00)	13 (20,97)	13/13	8
PTH	62 (100,00)	23 (37,10)	23/23	14
25OHD	62 (100,00)	25 (40,32)	25/25	25
TSH	19 (30,65)	4 (21,05)	4/4	4
Total	267	74 (27,72)	74	51

Figura 4 – Frequência de anormalidades laboratoriais e seus respectivos diagnósticos no Grupo 2A



Nota:* Em cinza, os diagnósticos principais. Entre parêntesis, o número de exames ou de diagnósticos e a prevalência dos diagnósticos principais.

No Grupo 2A foram realizados 73 novos diagnósticos, sendo 51 novos diagnósticos principais. Apenas em uma alteração de exame não foi possível identificar a causa (hipercalcúria de causa indeterminada). Quarenta e duas pacientes apresentaram pelo menos um novo diagnóstico principal. O Grupo 2A apresentou um maior número de diagnósticos principais em relação ao Grupo 2B, assim como um maior número de pacientes com novos diagnósticos principais, e estas diferenças foram estatisticamente significativas (tabela 8).

Tabela 8 - Prevalência de diagnósticos nos Grupos 2A e 2B

	Total Grupo 2	Grupo 2A	Grupo 2B	P *
No. de diagnósticos principais	81	51	30	0,0005052
No. de pacientes com pelo menos um diagnóstico principal	69	42	27	0,0,02398
População	121	62	59	----

* P relativo a diferença entre os grupos 2A e 2B

Diversas estratégias de investigação foram analisadas e propostas, como mostra a tabela 14. Em todas as Estratégias, o TSH foi solicitado para todas as pacientes em uso de levotiroxina (19). Se na população do Grupo 2A, o PTH tivesse sido realizado em todas as pacientes e somente naquelas com PTH alterado fossem realizados cálcio e calcúria, seriam feitos 24 diagnósticos principais (32,88%), a um custo de R\$30,06 por paciente e R\$124,24 por diagnóstico principal. Esta é a Estratégia 1. Na Estratégia 6 seriam realizados PTH e calcúria para todas as pacientes e 25OHD para aquelas em que PTH ou calcúria estivesse alterado. Nesta Estratégia seriam realizados 43 diagnósticos principais (84,31%) a um custo de R\$102,88 por paciente e R\$148,34 por diagnóstico principal. A realização de PTH, calcúria e 25OHD em todas as pacientes seria responsável por 100% dos diagnósticos principais, a um custo de R\$127,80 por paciente e R\$155,36 por diagnóstico principal (Estratégia 9). A Estratégia 10 difere da 9 por ter a realização de cálcio sérico em todas as pacientes, o que não aumenta o número de diagnósticos principais, mas somente dos diagnósticos em geral (de 91,55% para 100%). Já o custo, aumenta para R\$137,80 por paciente e R\$167,52 por diagnóstico principal.

Tabela 9 - Estratégias para investigação laboratorial de OP e seu custo-efetividade

Estratégias (número de pacientes testadas)	Número (%) de diagn.	Número (%) de diagn. principais	Custo por paciente	Custo por diagn. principal
Estratégia 1				
- Calcíúria para todas	24	15	R\$30,06	R\$124,24
- Se Calcíúria anormal, Cálcio e PTH	(32,88)	(29,41)		
- TSH para usuárias de levotiroxina				
Estratégia 2				
- Calcíúria e Cálcio para todas	36	20	R\$44,09	R\$136,67
- Se um deles anormal, PTH	(49,32)	(39,22)		
- TSH para usuárias de levotiroxina				
Estratégia 3				
- PTH para todas	32	21	R\$72,35	R\$213,62
- Se PTH anormal, Calcíúria	(43,84)	(41,18)		
- TSH para usuárias de levotiroxina				
Estratégia 4				
- PTH para todas	40	21	R\$76,06	R\$224,57
- Se PTH anormal, Cálcio e Calcíúria	(54,79)	(41,18)		
- TSH para usuárias de levotiroxina				
Estratégia 5				
- PTH e Calcíúria para todas	40	26	R\$77,97	R\$116,63
- TSH para usuárias de levotiroxina	(54,79)	(50,98)		
Estratégia 6				
- PTH e Calcíúria para todas	57	43	R\$102,88	R\$148,34
- Se um deles anormal, 25OHD	(78,68)	(84,31)		
- TSH para usuárias de levotiroxina				
Estratégia 7				
- PTH, Cálcio e Calcíúria para todas	65	43	R\$112,88	R\$162,76
- Se um deles anormal, 25OHD	(91,55)	(84,31)		
- TSH para usuárias de levotiroxina				
Estratégia 8				
- PTH e 25OHD para todas	60	46	R\$129,61	R\$174,69
- Se um deles anormal, Calcíúria	(82,19)	(90,20)		
- TSH para usuárias de levotiroxina				
Estratégia 9				
- PTH, Calcíúria e 25OHD para todas	65	51	R\$127,80	R\$155,36
- TSH para usuárias de levotiroxina	(91,55)	(100,0)		
Estratégia 10				
- PTH, Cálcio, Calcíúria e 25OHD para todas	73 (100,0)	51 (100,0)	R\$137,80	R\$167,52
- TSH para usuárias de levotiroxina				

Diagn.: diagnóstico(s).

5.4 Marcadores de Remodelação Óssea (MRO)

Os MRO não são usados para realizar diagnósticos, mas para avaliar o início do tratamento (juntamente com *DXA*) e acompanhá-lo. As frequências de solicitações destes exames, assim como de alterações, podem ser vistas na tabela 15. Como já era esperado, houve diferença estatística entre os Grupos 2 e 3 quanto à frequência de exames alterados, sendo esta frequência maior nas pacientes do Grupo 2 (não tratadas). A exceção foi o exame de fosfatase alcalina total, que não apresentou diferença entre os Grupos, mas foi um exame pouco solicitado (APÊNDICE C).

Tabela 10 – Frequências de solicitações e de alterações de exames influenciáveis pelo tratamento de OP

Grupo	Exame	No. de exames solicitados (%)	No. de exames alterados (%)
2	Marcadores de Reabsorção	88 (72,73)	16 (18,2)
	Marcadores de Formação	86 (71,07)	25 (29,1)
	FAT	33 (27,27)	3 (9,1)
3	Marcadores de Reabsorção	57 (89,06)	1 (1,8)
	Marcadores de Formação	53 (82,81)	2 (3,8)
	FAT	11 (17,19)	0 (0)

6 DISCUSSÃO

Apesar de não haver um grande estudo populacional que avalie a prevalência da OP na população brasileira, estima-se que o número de pacientes com OP no Brasil tem crescido muito, em parte devido à maior disponibilidade de DXA, permitindo um maior número de diagnósticos, e em parte devido ao envelhecimento da população (FRAZÃO; NAVEIRA, 2006; PINHEIRO; EIS, 2010). Um número maior de pacientes com diagnóstico de OP acarretará um número maior de pacientes em tratamento e para que o tratamento seja eficaz, devem-se identificar todos os fatores que interfiram na massa óssea. Causas de OP secundária devem ser afastadas e, se identificadas, tratadas quando possível. Daí vem a importância da investigação laboratorial da OP antes do início do tratamento e até mesmo durante este tratamento.

Nosso estudo mostrou que mais da metade de sua população (108 de 185 pacientes ou 58,38%) tem algum fator que interfere na massa óssea, tanto no grupo de pacientes sem tratamento para OP (Grupo 2 – 57,02%) quanto no grupo que já estava em tratamento (Grupo 3 – 60,94%). Não houve diferença estatística significativa entre a proporção de pacientes dos Grupos 2 e 3 que apresentavam algum fator que interferisse na massa óssea. Talvez fosse esperado que o Grupo 3 tivesse uma proporção menor de fatores agravantes associados, visto que é um Grupo que já estava em tratamento para a OP e que, portanto, já poderiam ter recebido tratamento específico para os mesmo. No entanto, isto não ocorreu provavelmente por dois motivos: primeiro, porque apesar dessas pacientes terem chegado ao nosso Serviço já em tratamento para a OP, provavelmente não foram investigadas antes do início deste tratamento – o que frequentemente observamos na prática clínica. Segundo, porque vários fatores que interferem com a massa óssea podem aparecer a qualquer momento na vida, independente da presença da OP e do seu tratamento. Estes fatores podem não ser a causa da OP, mas um fator adicional que surgiu depois do diagnóstico e que contribui para a perda de massa óssea ou para o insucesso terapêutico. A maioria dos pacientes tem uma combinação de causas primárias e secundárias de OP. Neste estudo, foi importante a investigação de fatores agravantes associados à OP tanto nas pacientes sem quanto com tratamento.

Falha na identificação de OP secundária pode resultar em falha terapêutica. Por exemplo, hipercalcúria está associada à diminuição de massa óssea. Parece haver um defeito na reabsorção tubular renal de cálcio com aumento compensatório na absorção intestinal de cálcio e da reabsorção óssea (AUDRAN; LEGRAND, 2000; SILVA et al., 2002). O tratamento é o uso de diurético tiazídico, mas se esta causa secundária de OP não for identificada, não será corrigida e o tratamento da OP pode ser ineficaz. Em nosso estudo, 16 pacientes (prevalência de 8,65%) apresentaram hipercalcúria, dados semelhantes aos encontrados na literatura. Tannenbaum et al. encontraram prevalência de 9,8% de hipercalcúria entre as contribuições secundárias à OP (TANNENBAUM et al., 2002). Deutschmann et al. encontraram prevalência de 7,7% entre as mulheres e 20,7% entre os homens com OP (DEUTSCHMANN et al., 2002). É importante salientar que no nosso estudo só foram considerados os exames em que também havia a dosagem da creatinina urinária, para garantir que a coleta foi realizada adequadamente.

Encontramos uma paciente com hipocalciúria. A hipocalciúria não é descrita como causa secundária de OP, mas pode relacionar-se a uma malabsorção relativa de cálcio (HEANEY; RECKER; RYAN, 1999), e o aporte inadequado de cálcio tem relação com OP. Nestes casos, a insuficiência de VD deve ser afastada e a suplementação de pelo menos 2 gramas de cálcio deve ser garantida para melhora da absorção de cálcio e conseqüentemente da hipocalciúria. A paciente que apresentou hipocalciúria tinha exame de 25OHD normal, mas tinha baixa ingestão de alimentos ricos em cálcio, tendo respondido bem a suplementação adequada de cálcio.

A necessidade de se tratar cirurgicamente o hiperparatireoidismo primário, associado à OP, é consenso (MONCHIK; GORGUN, 2004; SILVERBERG et al., 2009; BILEZIKIAN; SILVERBERG, 2010). Níveis elevados de PTH diminuem a massa óssea às custas do aumento da reabsorção óssea.

Foram realizados 30 novos diagnósticos de hiperparatireoidismo primário (prevalência de 16,22% em relação à população total do estudo). Na literatura, o hiperparatireoidismo primário é uma importante causa secundária de OP e está

presente em prevalências muito variadas, de 0,6% a 20% (TANNENBAUM et al., 2002; DEUTSCHMANN et al., 2002; GABAROI et al., 2010).

A gamopatia monoclonal de significado incerto e o mieloma múltiplo têm a mesma distribuição por idade que a OP. O risco de transformação maligna da gamopatia monoclonal de significado incerto é de cerca de 15% em 10 anos. Abrahamsen et al. encontraram uma prevalência destas duas doenças em pacientes com OP de 5% e concluíram que a dosagem sérica de banda monoclonal deve ser solicitada de rotina na investigação da OP (ABRAHAMSEN et al., 2007). Nós encontramos uma prevalência de gamopatia monoclonal de significado incerto de 2,16% e nenhum caso de mieloma múltiplo na população estudada, mas apenas 23,58% das pacientes realizaram eletroforese de proteína. Das pacientes com eletroforese de proteína alterada, apenas uma (25%) tinha hemograma alterado, sugerindo que o hemograma não é um bom teste para triagem de gamopatia monoclonal de significado incerto.

A anemia foi diagnosticada em 4,32% das pacientes, mas este não foi considerado um diagnóstico principal por não estar bem estabelecida sua relação direta com baixa massa óssea. É sabido que anemias decorrentes de doença falciforme ou talassemias são causas de baixa massa óssea devido ao estresse hematopoiético e à consequente hiperplasia de medula óssea (CHATTERJEE, 2009; GUPTA; MAROUF; ADEKILE, 2009), mas não se sabe a respeito de outros tipos de anemias, como por deficiência de vitamina B12 e ferropriva, por exemplo.

Tireotoxicose leva a aumento do número de osteoclastos, de sítios de reabsorção e da razão entre as superfícies de reabsorção e formação, com consequente densidade mineral óssea reduzida (FITZPATRICK, 2002). Neste estudo, não foi feito nenhum diagnóstico de tireotoxicose endógena, mas 10,12% das pacientes que usavam levotiroxina estavam com dose excessiva (tireotoxicose exógena).

Hipotireoidismo não é fator de risco para OP, pelo contrário, pacientes com hipotireoidismo tendem a ter densidade mineral óssea aumentada, no entanto, têm maior risco de fratura. Há uma redução da remodelação óssea, que afeta tanto a reabsorção quanto a formação, e o prolongamento da fase de formação óssea leva ao aumento da massa óssea. O mecanismo responsável pela associação entre

hipotireoidismo e aumento do risco de fratura é ainda desconhecido (LAKATOS, 2003; WILLIAMS, 2009). No nosso estudo, foram realizados cinco diagnósticos de hipotireoidismo, três de hipotireoidismo subclínico e identificadas cinco pacientes que já apresentavam hipotireoidismo e estavam com dose baixa de levotiroxina. Estes diagnósticos não foram incluídos nos diagnósticos principais pelo fato de o hipotireoidismo, apesar de estar associado a maior risco de fratura, não ser fator de risco para OP.

Neste estudo não foi encontrada nenhuma paciente com doença celíaca ou com síndrome de Cushing, ao contrário de outros estudos. No estudo de Tannenbaum *et al*, 1,8% das pacientes apresentaram doença celíaca enquanto 0,6% apresentaram doença de Cushing (TANNENBAUM *et al.*, 2002). Rajeswaran *et al.* (2007) encontraram 4,23% das pacientes com doença celíaca e nenhuma com síndrome de Cushing. Estas são doenças pouco comuns – doença de Cushing: 5-10 casos/milhão/ano (STEWART, 2002) e doença celíaca: prevalência de 1% (SILVA; FURLANETTO, 2010) – e talvez não tenham sido encontradas no nosso estudo devido ao número da população (pequeno em relação à prevalência destas doenças, principalmente da doença de Cushing) e ao baixo número de exames de triagem realizados para estas doenças (6,49% das pacientes realizaram dosagem de anticorpos anti-gliadina e 8,65% realizaram dosagem de cortisol).

Há muitos anos, alguns outros estudos vêm mostrando a importância de se realizar avaliação laboratorial em pacientes com OP. Johnson *et al* avaliaram 180 pacientes com OP e realizaram novos diagnósticos de causas secundárias em 11% deles (JOHNSON *et al.*, 1989). Já Cooper *et al* avaliaram 107 pacientes e apenas 2,8% tinham exames bioquímicos alterados que levaram a causas secundárias de OP (COOPER; BREW; LUSIGAN, 2002). Tannenbaum *et al.* (2002) estudaram 173 pacientes do sexo feminino na pós-menopausa e encontraram distúrbios que influenciam o metabolismo mineral e ósseo em 32% das pacientes. Em estudo recente, com 204 pacientes também do sexo feminino e na pós-menopausa, Gabaroi *et al.* (2010) encontraram processo secundário que contribui para baixa massa óssea em pelo menos 82% das pacientes. No nosso estudo, quase dois terços (58,38%) das pacientes apresentaram pelo menos um fator secundário que contribui para a perda de massa óssea.

Estes resultados tão diferentes encontrados nos diversos estudos refletem diferentes maneiras de se investigar os fatores secundários que contribuem para baixa massa óssea, além de diferentes valores de referência para considerar um exame anormal. Cooper, Brew e Lusigan (2002) usaram os seguintes exames para investigação: hemograma completo, velocidade de hemossedimentação (VHS), uréia, creatinina e eletrólitos, função hepática, função tireoidiana, cálcio e fósforo. Já Gabaroi et al. (2010) usaram: cálcio e fósforo, função renal e hepática, hemograma completo, eletroforese de proteínas, calciúria em urina de 24 horas, PTH, 25OHD, TSH e tiroxina e cortisol urinário. O estudo de Cooper Brew e Lusigan pode ter feito uma subestimativa dos casos de OP secundária por não ter dosado PTH e 25OHD, por exemplo, que foram os exames responsáveis pelo maior número de diagnósticos tanto no estudo de Gabaroi et al. como no nosso.

Tannenbaum et al. (2002) consideraram o diagnóstico de deficiência de VD (presente em 4,1% das pacientes) apenas quando os níveis séricos de 25OHD estavam menores que 12,5ng/ml, enquanto Gabaroi et al. (2010) consideraram também os diagnósticos de insuficiência de VD (82% das pacientes) em que os valores estavam menores que 30ng/ml. Achamos importante incluir nas causas secundárias de OP tanto deficiência quanto insuficiência de VD, visto que quando os níveis de 25OHD estão menores que 30ng/ml ocorre redução significativa da absorção intestinal de cálcio e conseqüente hiperparatireoidismo secundário, além de aumento do turnover ósseo, perda óssea progressiva e aumento do risco de osteoporose (HOLICK, 2006; HOLICK, 2007). Vários outros autores, incluindo nosso grupo em estudo prévio realizado em Belo Horizonte, também consideram níveis séricos insuficientes de 25OHD aqueles abaixo de 30 a 32ng/ml (CHAPUY et al., 1997; BINKLEY, 2004; SILVA, 2008).

A insuficiência de VD esteve presente em 34,05% do total de pacientes no nosso estudo. Se considerarmos somente o grupo de pacientes que teve a dosagem de 25OHD realizada, esta prevalência de VD sobe para 41,45% (próximo ao valor encontrado em nosso estudo prévio que foi de 42,4%). O mesmo ocorre com os demais exames: a prevalência de todas as doenças sobe quando analisamos somente o grupo de pacientes que realizou o exame cuja alteração sugere ou confirma a doença (Tabela 11).

Tabela 11 - Prevalência de diagnósticos principais: Grupo 1 versus grupo de pacientes que realizou o exame cuja alteração sugere ou confirma o diagnóstico principal

Diagnóstico	Grupo 1 (N=185) prevalência %	Grupo que realizou exame (N) prevalência %
Insuficiência de VD	34,05 (185)	41,45 (152)
Hiperparatireoidismo normocalcêmico	8,65 (185)	10,52 (152)
Hipercalciúria	8,65 (185)	12,90 (124)
Hiperparatireoidismo hipercalcêmico	7,57 (185)	9,21 (152)
Tireotoxicose exógena	4,86 (185)	5,14 (175)
Gamopatia monoclonal de significado incerto	2,16 (185)	9,09 (44)
Acromegalia	1,08 (185)	40,0 (5)
Intoxicação por VD	0,54 (185)	0,66 (152)
Hipocalciúria renal	0,54 (185)	0,81 (124)

No caso da insuficiência de VD, achamos que a prevalência de 34,05% está subestimada, pois se trata de uma condição comum, sem dados clínicos que sugiram sua presença. Provavelmente, mais diagnósticos teriam sido feitos se mais exames tivessem sido realizados. Mas nem todas as doenças devem estar subestimadas quando avaliamos sua prevalência na população total do estudo.

A intoxicação por VD pode causar inibição da formação da matriz óssea e da sua mineralização e aumento da reabsorção óssea (KLEIN, 1980; DAVIES; MAWER; FREEMONT, 1986). Tem grande importância devido a sua gravidade e por estar se tornando mais comum. Com a necessidade de se corrigir insuficiência de VD, principalmente nas pacientes em tratamento com OP, cada vez mais ocorre manipulação de colecalciferol, já que até há pouco tempo não havia no Brasil medicamento comercial com apresentação satisfatória para este objetivo. Pequenos erros de manipulação podem gerar doses muito altas e causar intoxicação. Podem estar presentes hipercalcemia grave, insuficiência renal aguda, alterações mentais e morte. Em nosso estudo, uma paciente apresentou intoxicação por VD, com hipercalcemia grave, inclusive com necessidade de internação.

A acromegalia é uma doença rara, 3-4 casos/milhão/ano (COLAO et al., 2004) e pode ser causa de OP secundária. É caracterizada por remodelação óssea acelerada que pode levar a perda de massa óssea e fraturas (GIUSTINA; MZZIOTTI; CANALIS,

2008). Sua prevalência na população total do estudo foi de 1,08%. Mas se avaliarmos a prevalência de acromegalia somente entre as pacientes que realizaram a dosagem sérica de IGF1, ela seria de 40%. Esta “alta prevalência” se deve ao fato de que apenas as pacientes com suspeita clínica realizaram dosagem de IGF1, o que já seleciona um grupo com maior chance de ter a doença (viés de seleção para realização do exame). Provavelmente, se as outras pacientes, sem suspeita clínica, realizassem o exame, ele não estaria alterado na grande maioria delas (senão em todas) porque elas realmente não devem ter a doença e a prevalência de acromegalia permaneceria realmente em torno de 1,08%. Mesmo assim, esta é uma prevalência muito maior do que a esperada, o que se deve principalmente ao fato desse não ser um estudo populacional, além de termos feito o estudo em pacientes provenientes de Ambulatório de Endocrinologia, onde outras doenças endocrinológicas associadas são mais comumente suspeitadas e diagnosticadas.

Para que nenhuma doença tivesse sua prevalência superestimada, achamos mais cauteloso fazer o cálculo da prevalência das doenças usando a população total do estudo (n=185), mesmo que nem todas as pacientes tivessem realizado a triagem para aquela doença. Portanto, as prevalências estimadas na tabela 11 são as mínimas possíveis na população estudada, já que partimos do princípio de que todos os exames que não foram realizados estavam negativos. Gostaríamos de salientar que algumas doenças podem estar com a prevalência subestimada, mas não superestimada para esta população.

Apesar de um dos objetivos do estudo ser a avaliação da frequência com que os exames são solicitados, o fato de todas as pacientes não terem realizado todos os exames é uma grande limitação do estudo no que se refere à avaliação da frequência das alterações dos exames e do cálculo de custo-efetividade.

Os estudos de custo-efetividade se destinam a avaliar a melhor estratégia para atingir um determinado objetivo. São estudos comparativos de opções de intervenção diferentes para executar uma mesma ação. Custo/efetividade relaciona o custo sob a perspectiva do grau de cumprimento do objetivo (UGÁ, 1995). Estudos de custo-efetividade não consideram alguns fatores não-econômicos, como a acessibilidade

aos exames. Devem ser considerados como um dos instrumentos de programação de serviços e aplicados preferencialmente a realidades de nível local.

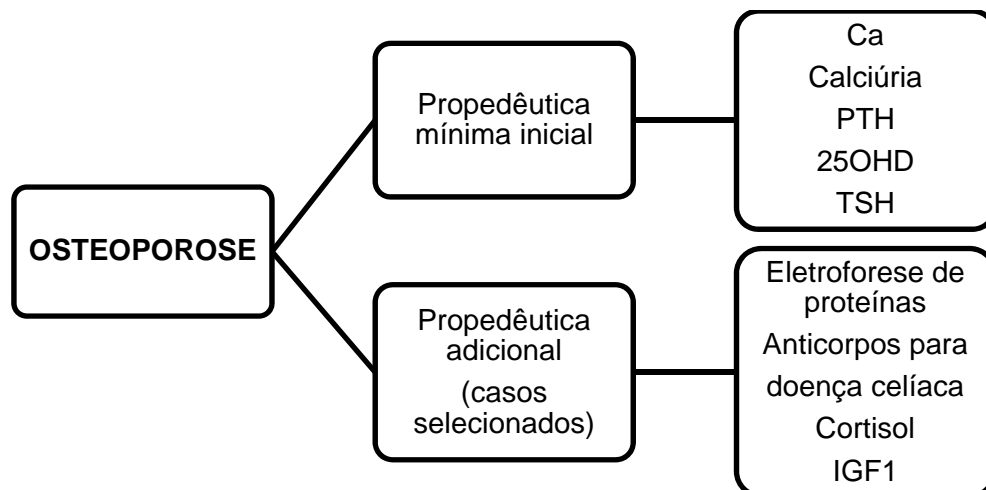
Este estudo avaliou as diferentes estratégias de investigação da OP para realizar os diagnósticos principais. Para cálculo de custo-efetividade, todas as pacientes deveriam ter realizado todos os exames a serem analisados. Escolhemos cálcio, calciúria, PTH, 25OHD e TSH como a propedêutica mínima por serem os exames responsáveis pelos diagnósticos mais prevalentes dos fatores secundários que interferem na massa óssea. As pacientes do Grupo 2A foram as que realizaram todos os exames da propedêutica mínima. O número de diagnósticos neste Grupo foi maior que no Grupo 2 ($p=0,0441$), possivelmente porque este Grupo realizou um maior número de exames. Se todas as pacientes do Grupo 2 tivessem realizado todos os exames da propedêutica mínima, provavelmente haveria um maior número de diagnósticos. Vale ressaltar que o Grupo 2A é um subgrupo do 2, com as mesmas características (tabela 3).

Na população do Grupo 2A, a realização de PTH e calciúria para todas as pacientes e 25OHD para aquelas que apresentam pelo menos um dos dois primeiros exames alterados – além de TSH para as pacientes que usam levotiroxina – (estratégia 6) provê satisfatória taxa diagnóstica a um custo aceitável. O acréscimo de se realizar 25OHD para todas as pacientes (estratégia 9), e não apenas para as que apresentam PTH ou calciúria alteradas, aumenta em 25% o custo por paciente, mas aumenta apenas em 5,5% o custo por diagnóstico, já que realiza um número maior de diagnósticos, tornando-se também uma estratégia com custo-efetividade interessante. À primeira vista, o exame de cálcio sérico não parece ser custo-eficaz se compararmos as estratégias 9 e 10, mas é um exame muito importante. A diferença entre as duas estratégias é que na estratégia 10 há solicitação de cálcio sérico para todas as pacientes, o que aumenta em cerca de 8% o custo por paciente e por diagnóstico, sem detectar nenhum diagnóstico principal a mais. O cálcio sérico sozinho não fez nenhum diagnóstico principal, mas em todas as vezes que esteve alterado havia associação com um diagnóstico principal. Devemos salientar que o exame de cálcio é fundamental na avaliação do paciente com hiperparatireoidismo primário e no diagnóstico diferencial entre hiperparatireoidismo primário e secundário. A presença de alteração do nível sérico de cálcio, principalmente se de grande monta,

pode mudar a conduta do caso. Por exemplo, a paciente que apresentou intoxicação por VD foi internada devido à hipercalcemia grave.

Com base nos resultados deste estudo, pode-se sugerir o seguinte organograma na investigação da OP (figura 5):

Figura 5 – Sugestão de investigação da OP



Os MRO não tiveram importância neste estudo. Isto porque eles têm seu principal papel em avaliar a necessidade de tratamento com antireabsortivos em pacientes com osteopenia e no acompanhamento do tratamento da OP, além de se elevarem em outras doenças osteometabólicas como Paget e metástases ósseas. A população estudada apresentava OP e não osteopenia, então não havia dúvida de que as pacientes mereciam tratamento. Também não foi realizado estudo para avaliar a eficácia do tratamento, logo os MRO não tiveram sua importância em avaliar a resposta aos agentes antireabsortivos antes de mudanças na massa óssea serem detectadas pela DXA. No nosso estudo, as pacientes que estavam sem tratamento para OP apresentaram uma frequência de exames alterados de MRO maior que as pacientes que estavam em tratamento, o que já era esperado. Mas não houve influência no número de diagnósticos novos realizados ou na indicação do tratamento. Os MRO, apesar de terem custo elevado e não serem de acesso universal (não são realizados pelo Sistema Único de Saúde, por exemplo) continuam com a sua importância ímpar, mas esta não se relaciona com os objetivos deste estudo.

6.1 Limitações do estudo

Este é um estudo realizado através da revisão de prontuários, portanto, os dados coletados dependeram dos registros médicos, algumas vezes incompletos, e realizados por diferentes médicos. Na tentativa de diminuir problemas de coleta de dados, estes foram colhidos sempre pela mesma pessoa.

O número total de pacientes incluídos no estudo foi muito bom, mas como não há uma diretriz para investigação de osteoporose, os exames realizados pelas pacientes foram muito variados. Como já discutido anteriormente, avaliar quais os exames e em qual frequência eles foram pedidos era um dos objetivos do estudo, mas a falta de padronização na investigação da OP é um possível viés na avaliação da frequência de alterações dos exames. Também deixa o cálculo da prevalência das doenças diagnosticadas fora do real. A grande perda amostral na avaliação de custo-efetividade dos exames é uma outra limitação.

Certamente, um número maior de exames foi solicitado para aquelas pacientes com OP mais grave, ou seja, pacientes com densidade mineral óssea muito abaixo da esperada para a idade. Este também pode ter sido um viés do estudo.

O fato de nem todos os exames terem sido realizados no mesmo laboratório pode ser um viés. Apesar de não ser objetivo do estudo avaliar a confiabilidade dos resultados dos exames laboratoriais, esta confiabilidade pode interferir no estudo. Não houve comparação de resultado de exame de uma paciente com o de outra, mas apenas as frequências de alterações dos exames. Portanto, os valores absolutos dos exames não tiveram peso nas comparações. Apesar de todos os exames terem sido feitos em laboratórios de referência em Belo Horizonte, a avaliação de exames de laboratórios diferentes é uma limitação do estudo.

7 CONCLUSÕES

Várias desordens que alteram massa óssea são comuns e de fácil diagnóstico e tratamento. Alguns exames são muito importantes na investigação de fatores secundários que interferem com a baixa massa óssea, como cálcio, calciúria, PTH, 25OHD e TSH. Pacientes que apresentam suspeita clínica de outras doenças devem ter a propedêutica estendida, mas não se sabe o valor da solicitação de exames mais complexos para todas as pacientes com OP.

Mesmo em um serviço de especialidade (no caso, Endocrinologia), apenas cerca de 30% das pacientes tiveram os exames considerados neste estudo como “propedêutica mínima” realizados.

Não há consenso sobre qual a propedêutica mínima a ser solicitada na avaliação de pacientes com OP, mas parece haver benefício em se investigar a presença de fatores secundários. São necessários mais estudos, em diferentes populações, para avaliação de custo-efetividade dos exames laboratoriais na OP.

Os exames de calciúria, PTH, 25OHD e TSH foram custo-efetivos na investigação das principais desordens que contribuem para baixa massa óssea nesta população.

REFERÊNCIAS

- ABRAHAMSEN, B. *et al.* Utility of testing for monoclonal bands in serum of patients with suspected osteoporosis: retrospective, cross sectional study. **BMJ**, London, v. 330, n. 7495, p. 818, 2004.
- AUDRAN, M.; LEGRAND, E. Hypercalciuria. **Joint Bone Spine**, Paris, v. 67, n. 6, p. 509-515, 2000.
- AZEVEDO, M. N. L. Bone mineral density before menopause. **Rev Bras Reumatol.**, Campinas, v. 37, n. 4, p. 201-204, 1997.
- BANDEIRA, F. *et al.* Vitamin D Deficiency: A Global Perspective. **Arq Bras Endocrinol Metab.**, São Paulo, v. 50, n. 4, p. 640-646, 2006.
- BILEZIKIAN, J. P.; SILVERBERG, J. S. Normocalcemic primary hyperparathyroidism. **Arq Bras Endocrinol Metab.**, São Paulo, v. 54, n. 2, p. 106-109, 2010.
- BRINGHURST, F. R.; DEMAY, M. B.; KRONENBERG, H. M. Hormones and disorders of mineral metabolism. In: **Williams Textbook of Endocrinology**. LARSEN, P. R. *et al.* 10. ed. Philadelphia: Saunders, 2002. cap. 26, p. 1303-1371.
- CHAPUY, M. C. *et al.* Prevalence of Vitamin D Insufficiency in an Adult Normal Population. **Osteoporos Int.**, London, v. 7, n. 5, p. 439-443, 1997.
- CHATTERJEE, R. Osteopenia-Osteoporosis Syndrome in Patients with Thalassemia: Understanding of Type of Bone Disease and Response to Treatment. **Hemoglobin**, London, v. 33, sup. 1, p. S136-S138, 2009.
- COLAO, A. *et al.* Systemic complications of acromegaly: epidemiology, pathogenesis, and management. **Endocr Rev.**, New York, v. 25, n. 1, p. 102-152, Feb. 2004.
- COMPSTON, L. Bone Quality: What is it and How is it measured? **Arq Bras Endocrinol Metab.**, São Paulo, v. 50, n. 4, p. 579-585, 2006.
- CONSENSUS DEVELOPMENT CONFERENCE V, 1993. Diagnosis, prophylaxis and treatment of osteoporosis. **Am J Med.**, New York, v. 94, n. 6, p. 646-650, 1994.
- COOPER, A.; BREW, S.; LUSIGNAN, S. The effectiveness of blood tests in detecting secondary osteoporosis or mimicking conditions in postmenopausal women. **Br J Gen Pract.**, London, v. 52, n. 477, p. 311-313, 2002.
- DAVIES, M.; MAWER, E. B.; FREEMONT, A. J. The Osteodystrophy of Hypervitaminosis D: A Metabolic Study. **Q J Med.**, Oxford, v. 61, n. 1, p. 911-919, 1986.

- DEUTSCHMANN, H. A. *et al.* Search for occult secondary osteoporosis: impact of identified possible risk factors on bone mineral density. **J Intern Med.**, Oxford, v. 252, n. 5, p. 389-397, 2002.
- FITZPATRICK, L. A. Secondary Causes of Osteoporosis. **Mayo Clin Proc.**, [S.l.], v. 77, n. 5, p. 453-468, 2002.
- FRAZÃO, P.; NAVEIRA, M. Prevalência de osteoporose: uma revisão crítica. **Rev Bras Epidemiol**, São Paulo, v. 9, n. 2, p. 206-214, 2006.
- GABAROI, D. C. *et al.* Search for hidden secondary causes in postmenopausal women with osteoporosis. **Menopause**, Hagerstown, v. 17, n. 1, p. 135-139, 2010.
- GIUSTINA, A.; MAZZIOTTI, G.; CANALIS, E. Growth Hormone, Insulin-Like Growth Factors, and the Skeleton. **Endocr Rev.**, New York, v. 29, n. 5, p. 535-559, 2008.
- GUPTA, R.; MAROUF, R.; ADEKILE, A. Pattern of Bone Mineral Density in Sickle Cell Disease Patients with the High-Hb F Phenotype. **Acta Haematologica**, Basel, v. 123 n. 1, p. 64-70, 2009.
- HEANEY, R. P.; RECKER, R. R.; RYAN, R. A. Urinary calcium in perimenopausal women: normative values. **Osteoporos Int.**, London, v. 9, n. 1, p. 13-18, 1999.
- HODGSON, S. F. *et al.* American association of clinical endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis: 2001 edition, with selected updates for 2003. **Endocrine Practice**, Jacksonville, v. 9, n. 6, p. 544-564, 2003.
- HOLICK, M. F. *et al.* Prevalence of Vitamin D Inadequacy among Postmenopausal North American Women Receiving Osteoporosis Therapy. **J Clin Endocrinol Metab.**, New York, v. 90, n. 6, p. 3215-3224, 2005.
- HOLICK, M. F. High Prevalence of Vitamin D Inadequacy and Implications for Health. **Mayo Clin Proc.**, Rochester, v. 81, n. 3, p. 353-373, 2006.
- HOLICK, M. F. Vitamin D Deficiency. **N Engl J Med.**, Massachusetts, v. 357, n. 3, p. 266-281, 2007.
- JOHNSON, B. E. *et al.* Contributing diagnoses in osteoporosis: the value of a complete medical evaluation. **Arc Intern Med.**, Chicago, v. 149, n. 5, p. 1069-1072, 1989.
- KANIS, J. A. *et al.* The diagnosis of osteoporosis. **J Bone Miner Res.**, Washington v. 9, n. 8, p. 1137-1141, 1994.
- KELMAN, A.; LANE, N. E. The management of secondary osteoporosis. **Best Pract & Res Clin Rheumatol.**, Amsterdam, v. 19, n. 6, p. 1021-1037, 2005.

- KLEIN, L. Direct measurement of bone resorption and calcium conservation during vitamin D deficiency or hypervitaminosis D. **Proc Natl Acad Sci USA**, Washington, v. 77, n. 4, p. 1818-1822, 1980.
- LACATIVA, P. G. S.; FARIAS, M. L. F. Office Practice of Osteoporosis Evaluation. **Arq Bras Endocrinol Metab.**, São Paulo, v. 50, n. 4, p. 674-684, 2006.
- LAKATOS, P. Thyroid Hormones: Beneficial or Deleterious for Bone? **Calcif Tissue Int.**, New York, v. 73, n. 3, p. 205-209, 2003.
- LANG, P. *et al.* Osteoporosis. Current techniques and recent developments in quantitative bone densitometry. **Radiol Clin North Am.**, Philadelphia, v. 29, n.1, p. 49-76, 1991.
- LAZARETTI-CASTRO, M.; BRANDÃO, C. M. A.; VIEIRA, J. G. H. Princípios da Fisiologia Óssea e da Homeostase Mineral. In: SAAD, M. J. A.; MACIEL, R. M. B.; MENDONÇA, B. B. **Endocrinologia**. São Paulo: Atheneu, 2007. cap. 24, p. 457-476.
- MANAGEMENT of osteoporosis in postmenopausal women: 2010 position statement of The North American Menopause Society. **Menopause**, Hagerstown, v. 17, n. 1, p. 25-54, 2010.
- MARONE, M. M. *et al.* Diagnosis of osteoporosis using dual photon densitometry. **AMB Rev Assoc Med Bras.**, Sao Paulo, v. 35, n. 2, p. 57-62, 1989.
- MEUNIER, P. J. *et al.* Diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women: clinical guidelines. International Committee for Osteoporosis Clinical Guidelines. **Clin Ther.**, Belle Mead, v. 21, n. 6, p. 1025-1044, 1999.
- MONCHIK, J. M.; GORGUN, E. Normocalcemic hyperparathyroidism in patients with osteoporosis. **Surgery**, St. Louis, v. 136, n. 6, p. 1242-1246, 2004.
- MULDER, J. E.; KULAK, C. A. M.; SHANE, E. Secondary osteoporosis. In: SEIBEL, M. J.; ROBINS, S. P.; BILEZIKIAN, J. P. (ed). **Dynamics of bone and cartilage metabolism**. Cambridge: Academic Press, 1999. p. 527-545.
- NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH. Osteoporosis: prevention, diagnosis, and therapy. **J Am Med Assoc.**, Chicago, v. 85, p. 785-795, 2001.
- PINHEIRO, M. M.; CASTRO, C. M.; SZEJNFELD, V. L. Low femoral bone mineral density and quantitative ultrasound are risk factors for new osteoporotic fracture and total and cardiovascular mortality: a 5-year population-based study of brazilian elderly women. **J Gerontol A Biol Sci Med Sci.**, Washington, v. 61, n. 2, p. 196-203, 2006.
- PINHEIRO, M. M. *et al.* Clinical risk factors for osteoporotic fractures in Brazilian women and men: the Brazilian Osteoporosis Study (BRAZOS). **Osteoporos Int.**, London, v. 20, n. 3, p. 399-408, 2008.

PINHEIRO, M. M.; EIS, S. R. Epidemiology of osteoporotic fractures in Brazil: what we have and what we need. **Arq Bras Endocrinol Metab.**, Botucatu, v. 54, n. 2, p. 164-170, 2010.

PREMAOR, M. O. *et al.* Hipovitaminose D e hiperparatireoidismo secundário em médicos residentes de um Hospital Geral do sul do Brasil. **Arq Bras Endocrinol Metab.**, Botucatu, v. 51, n. 8, (sup), p. S637, 2007.

RAISZ, L. G.; KREAM, B. E.; LORENZO, J. A. Metabolic Bone Disease. In: REED, P. *et al.* **Williams Textbook of Endocrinology**. 10 Ed. Philadelphia: Saunders, 2002. cap. 27, p. 1373-1410.

RAJESWARAN, C. *et al.* Utility of biochemical screening in the context of evaluation patients with a presumptive diagnosis of osteoporosis. **Clin Rheumatol.**, Heidelberg, v. 26, p. 362-365, 2007.

RAMALHO, A. C. *et al.* Osteoporotic fractures of proximal femur: clinical and epidemiological features in a population of the city of Sao Paulo. **Sao Paulo Med J., São Paulo**, v. 119, n. 2, p. 48-53, 2001.

RODRIGUES-CAMARGO, M. B. *et al.* Bone mineral density and osteoporosis among a predominantly Caucasian elderly population in the city of Sao Paulo, Brazil. **Osteoporos Int.**, London, v. 16, n. 11, p. 1451-1460, 2005.

SARAIVA, G. L. *et al.* Prevalência da deficiência, insuficiência de vitamina D e hiperparatireoidismo secundário em idosos institucionalizados e moradores na comunidade da cidade de São Paulo, Brasil. **Arq Bras Endocrinol Metabol.**, São Paulo, v. 51, n. 3, p. 437- 442, 2007.

SEDRANI, S. H. Low 25-hydroxyvitamin D and normal serum calcium concentrations in Saudi Arabia: Riyadh region. **Ann Nutr Metab.**, New York, v. 28, n. 3, p. 181-185, 1984.

SIDWELL, A. I.; WILKINSON, T. J.; HANGER, H. C. Secondary prevention of fractures in older people: evaluation of a protocol for the investigation and treatment of osteoporosis. **Intern Med J.**, [S.l.], v. 34, n. 3, p. 129-132, 2004.

SILVERBERG, S. J. *et al.* Presentation of Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism: Proceedings of the Third International Workshop. **J Clin Endocrinol Metab.**, New York, v. 94, n. 2, p. 351–365, 2009.

SEELEY, D. G.; BROWNER, W. S.; NEVITT, M. C. Which fractures are associated with low appendicular bone mass in elderly women? **Ann Intern Med.**, Philadelphia, v. 115, n. 11, p. 837-842, 1991.

SILVA, A. M. M. *et al.* Bone involvement in idiopathic hypercalciuria. **Cli Nephrol.**, München-Deisenhofen, v. 57, n. 3, p. 183-191, 2002.

SILVA, B. C. C. *et al.* Prevalência de deficiência e insuficiência de vitamina D e sua correlação com PTH, marcadores de remodelação óssea e densidade mineral

óssea, em pacientes ambulatoriais. **Arq Bras Endocrinol Metab.**, São Paulo, v. 52, n. 3, p. 482-488, 2008.

SILVA, T. S. G.; FURLANETTO, T. W. Diagnóstico de doença celíaca em adultos. **Rev Assoc Med Bras.**, São Paulo, v. 56, n. 1, p. 122-126, 2010

STEIN, E.; SHANE, E. Secondary osteoporosis. **Endocrinol Metab Clin N Am.**, [S.I.], v. 32, n. 1, p. 115-134, 2003.

STEWART, P. M. The adrenal cortex. In: LARSEN, P. R. *et al.* **Williams Textbook of Endocrinology.**, 10. ed. Philadelphia: Saunders, 2002. cap. 14, p. 491-551.

TANNENBAUM, C. *et al.* Yield of laboratory testing to identify secondary contributors to osteoporosis in otherwise healthy women. **J Clin Endocrinol Metab.**, New York, v. 87, n. 10, p. 4431-4437, 2002.

UGÁ, M. A. D. Instrumentos de Avaliação Econômica dos Serviços de Saúde: Alcances e Limitações. In: PIOLA, S. F.; Vianna, S. M. (org). **Economia da Saúde: Conceitos e Contribuições para a Gestão da Saúde.** Brasília: IPEA, 1995. cap. 9, p. 209-227.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Assessment of osteoporotic fracture risk and its role in screening for postmenopausal osteoporosis.** Genebra, 1994. WHO Technical Report Series v. 843, p. 1-129.

WILLIAMS, G. R. Actions of thyroid hormones in bone. **Polish J Endocrinol.**, Warszawa, v. 60; n. 5, p. 380-388, 2009.

APÊNDICE A - FREQUENCIA DE DIAGNÓSTICOS NA POPULAÇÃO DO ESTUDO

Frequência absoluta e relativa dos diagnósticos encontrados no Grupo 1 (N=185)			
Diagnóstico	Frequência absoluta	Frequência relativa por diagnóstico (%)	Frequência relativa por paciente (%)
Hipertensão Arterial Sistêmica	89	19,96	48,11
Hipotireoidismo	73	16,37	39,46
Sobrepeso	56	12,56	30,27
Dislipidemia	33	7,40	17,84
Depressão	23	5,16	12,43
Diabetes Mellitus	22	4,93	11,89
Obesidade	21	4,71	11,35
Artrose	14	3,14	7,57
Hígida	12	2,69	6,49
Nódulo de Tireóide	9	2,02	4,86
DRGE	7	1,57	3,78
Asma	6	1,35	3,24
ICO	6	1,35	3,24
Epilepsia	5	1,12	2,70
ICC	5	1,12	2,70
Gastrite	4	0,90	2,16
Intolerância a glicose	4	0,90	2,16
Alzheimer	3	0,67	1,62
Hérnia de disco	3	0,67	1,62
Baixo peso	2	0,45	1,08
Deficiência de B12	2	0,45	1,08
Dor Crônica	2	0,45	1,08
Enxaqueca	2	0,45	1,08
FA	2	0,45	1,08
Fibromialgia	2	0,45	1,08
Gota	2	0,45	1,08
Hérnia de hiato	2	0,45	1,08
Microcarcinoma papilar de tireoide	2	0,45	1,08
Psicose	2	0,45	1,08
Taquiarritmia	2	0,45	1,08
Transtorno de ansiedade	2	0,45	1,08
Trombose	2	0,45	1,08
Adenoma de hipófise (não secretor)	1	0,22	0,54
Bradycardia	1	0,22	0,54

Frequência absoluta e relativa dos diagnósticos encontrados no Grupo 1 (N=185)			
Diagnóstico	Frequência absoluta	Frequência relativa por diagnóstico (%)	Frequência relativa por paciente (%)
Catarata	1	0,22	0,54
Cisto de paratireoide	1	0,22	0,54
Colite	1	0,22	0,54
Demência vascular	1	0,22	0,54
Doença de agregação plaquetária	1	0,22	0,54
Doença Inflamatória Intestinal	1	0,22	0,54
Dupla lesão aórtica leve	1	0,22	0,54
Estenose aórtica	1	0,22	0,54
Hipersensibilidade do seio carotídeo	1	0,22	0,54
Insuficiência vascular venosa	1	0,22	0,54
Neuralgia do trigêmeo	1	0,22	0,54
Neurocisticercose	1	0,22	0,54
Osteoartrite	1	0,22	0,54
Osteoartrose	1	0,22	0,54
Parkinson	1	0,22	0,54
Prolactinoma	1	0,22	0,54
Rins policísticos	1	0,22	0,54
Síndrome do pânico	1	0,22	0,54
Transtorno bipolar	1	0,22	0,54
Tremor essencial	1	0,22	0,54
TVPs de repetição	1	0,22	0,54
Úlcera gástrica	1	0,22	0,54
Varizes	1	0,22	0,54
Total	446	100	241,08

APÊNDICE B - FREQUENCIA DE MEDICAMENTOS NA POPULAÇÃO DO ESTUDO

Frequência absoluta e relativa dos medicamentos encontrados no Grupo 1 (N=185)			
Medicamento	Frequência absoluta	Frequência relativa por medicamento %	Frequência relativa por paciente %
Levotiroxina	73	9,23	39,46
Carbonato de cálcio	68	8,60	36,76
Vitamina D3	64	8,09	34,59
Alendronato	44	5,56	23,78
Ácido acetil salicílico	32	4,05	17,30
Hidroclorotiazida	30	3,79	16,22
Omeprazol	27	3,41	14,59
Sinvastatina	26	3,29	14,05
Atenolol	25	3,16	13,51
Clonazepam	22	2,78	11,89
Metformina	20	2,53	10,81
Losartan	18	2,28	9,73
Amlodipina	15	1,90	8,11
Enalapril	15	1,90	8,11
Glucosamina	11	1,39	5,95
Citalopram	10	1,26	5,41
Clortalidona	10	1,26	5,41
Risedronato	10	1,26	5,41
Condroitina	8	1,01	4,32
Estrogênio	8	1,01	4,32
Ibandronato	8	1,01	4,32
Sertralina	8	1,01	4,32
Alprazolam	7	0,88	3,78
Fluoxetina	7	0,88	3,78
Amilorida	6	0,76	3,24
Captopril	6	0,76	3,24
Glibenclamida	6	0,76	3,24
Amitriptilina	5	0,63	2,70
Atorvastatina	5	0,63	2,70
Indapamida	5	0,63	2,70
Nifedipina	5	0,63	2,70
NPH	5	0,63	2,70
Valsartan	5	0,63	2,70
Vitamina B12	5	0,63	2,70
Warfarina	5	0,63	2,70

Frequência absoluta e relativa dos medicamentos encontrados no Grupo 1 (N=185)			
Medicamento	Frequência absoluta	Frequência relativa por medicamento %	Frequência relativa por paciente %
Digoxina	4	0,51	2,16
Diltiazem	4	0,51	2,16
Pravastatina	4	0,51	2,16
Progesterona	4	0,51	2,16
Propranolol	4	0,51	2,16
Rosuvastatina	4	0,51	2,16
Betaistina	3	0,38	1,62
Bromazepam	3	0,38	1,62
Candesartan	3	0,38	1,62
Castanha da índia	3	0,38	1,62
Citrato de cálcio	3	0,38	1,62
Domperidona	3	0,38	1,62
Ezetimibe	3	0,38	1,62
Furosemida	3	0,38	1,62
Gingko Biloba	3	0,38	1,62
Isoflavona	3	0,38	1,62
Isossorbida	3	0,38	1,62
Nortriptilina	3	0,38	1,62
Olmesartan	3	0,38	1,62
Sotalol	3	0,38	1,62
Venlafaxina	3	0,38	1,62
Ácido fólico	2	0,25	1,08
Alopurinol	2	0,25	1,08
Beclometasona spray	2	0,25	1,08
Bromoprida	2	0,25	1,08
Clozapina	2	0,25	1,08
Depakote	2	0,25	1,08
Diosmina	2	0,25	1,08
Esomeprazol	2	0,25	1,08
Esperidina	2	0,25	1,08
Espironolactona	2	0,25	1,08
Fenobarbital	2	0,25	1,08
Haloperidol	2	0,25	1,08
Hidralazina	2	0,25	1,08
Irbesartan	2	0,25	1,08
Lovastatina	2	0,25	1,08
Metoprolol	2	0,25	1,08
Pantoprazol	2	0,25	1,08
Pioglitazona	2	0,25	1,08
Ranelato de estrôncio	2	0,25	1,08

Frequência absoluta e relativa dos medicamentos encontrados no Grupo 1 (N=185)			
Medicamento	Frequência absoluta	Frequência relativa por medicamento %	Frequência relativa por paciente %
Ranitidina	2	0,25	1,08
Rivastigmina	2	0,25	1,08
Ticlopidina	2	0,25	1,08
Verapamil	2	0,25	1,08
Vitamina B1	2	0,25	1,08
Ácido valpróico	1	0,13	0,54
Ácido zoledrônico	1	0,13	0,54
Amiodarona	1	0,13	0,54
Budesonida	1	0,13	0,54
Cabergolina	1	0,13	0,54
Carbamazepina	1	0,13	0,54
Carbidopa	1	0,13	0,54
Carvedilol	1	0,13	0,54
Ciclobenzapina	1	0,13	0,54
Ciprofibrato	1	0,13	0,54
Clomipramina	1	0,13	0,54
Colírios	1	0,13	0,54
Diacereína	1	0,13	0,54
Diazepam	1	0,13	0,54
Diclofenaco de sódio	1	0,13	0,54
Donezepil	1	0,13	0,54
Duloxetina	1	0,13	0,54
Entacopone	1	0,13	0,54
Ergotamina	1	0,13	0,54
Escitalopram	1	0,13	0,54
Estazolam	1	0,13	0,54
Flunarizina	1	0,13	0,54
Fluticasona inalatório	1	0,13	0,54
Formoterol	1	0,13	0,54
Gabapentina	1	0,13	0,54
Glimepirida	1	0,13	0,54
Iguassina	1	0,13	0,54
Lanzoprazol	1	0,13	0,54
Lorazepam	1	0,13	0,54
Meloxicam	1	0,13	0,54
Mesalazina	1	0,13	0,54
Metildopa	1	0,13	0,54
Miflasona	1	0,13	0,54
Mirtazapina	1	0,13	0,54
Oxalato	1	0,13	0,54

Frequência absoluta e relativa dos medicamentos encontrados no Grupo 1 (N=185)			
Medicamento	Frequência absoluta	Frequência relativa por medicamento %	Frequência relativa por paciente %
Oxcarbazepina	1	0,13	0,54
Paracetamol	1	0,13	0,54
Paroxetina	1	0,13	0,54
Pinavério	1	0,13	0,54
Prolopa	1	0,13	0,54
Risperidona	1	0,13	0,54
Salmeterol	1	0,13	0,54
Sulfato ferroso	1	0,13	0,54
Sulpirida	1	9,23	39,46
Telmisartan	1	8,60	36,76
Topiramato	1	8,09	34,59
Tramadol	1	5,56	23,78
Trazodona	1	4,05	17,30
Vildagliptina	1	3,79	16,22
Zanedipina	1	3,41	14,59
Total	791	100	427,57

APÊNDICE C - FREQUÊNCIA DE ALTERAÇÕES DE EXAMES – COMPARAÇÃO ENTRE OS GRUPOS 2 E 3 (n=185 pacientes)

As associações entre o tratamento (Grupo 2: pacientes sem tratamento para OP e Grupo 3: pacientes em tratamento para OP) e os resultados dos exames foram analisadas através de tabelas de contingência 2x2 e de testes estatísticos (Qui-quadrado ou Teste Exato de Fisher).

Cálcio Sérico

			Cálcio Sérico		Total
			Normal	Anormal	Normal
Grupo 2	Número de exames		110	11	121
	% de exames		90,9%	9,1%	100,0%
Grupo 3	Número de exames		59	5	64
	% de exames		92,2%	7,8%	100,0%
Total	Número de exames		169	16	185
	% de exames		91,4%	8,6%	100,0%

Teste Qui-quadrado: p-valor = 0.9846

Calciúria

			Calciúria		Total
			Normal	Anormal	Normal
Grupo 2	Número de exames		68	16	84
	% de exames		81,0%	19,0%	100,0%
Grupo 3	Número de exames		33	7	40
	% de exames		82,5%	17,5%	100,0%
Total	Número de exames		101	23	124
	% de exames		81,5%	18,5%	100,0%

Teste Qui-quadrado: p-valor = 0.9682

PTH

			PTH		Total
			Normal	Anormal	Normal
Grupo 2	Número de exames		64	36	100
	% de exames		64,0%	36,0%	100,0%
Grupo 3	Número de exames		34	18	52
	% de exames		65,4%	34,6%	100,0%
Total	Número de exames		98	54	152
	% de exames		64,5%	35,5%	100,0%

Teste Qui-quadrado: p-valor = 0.9925

25OHD

			25OHD		Total
			Normal	Anormal	Normal
Grupo	2	Número de exames % de exames	51 56,0%	40 44,0%	91 100,0%
	3	Número de exames % de exames	37 60,7%	24 39,3%	61 100,0%
Total	Número de exames		88	64	152
	% de exames		57,9%	42,1%	100,0%

Teste Qui-quadrado: p-valor = 0.6914

P

			P		Total
			Normal	Anormal	Normal
Grupo	2	Número de exames % de exames	92 95,8%	4 4,2%	96 100,0%
	3	Número de exames % de exames	45 100,0%	0 0%	45 100,0%
Total	Número de exames		137	4	141
	% de exames		97,2%	2,8%	100,0%

Teste Exato de Fisher: p-valor = 0.3063

Marcadores de reabsorção óssea

			Reabsorção		Total
			Normal	Anormal	Normal
Grupo	2	Número de exames % de exames	72 81,8%	16 18,2%	88 100,0%
	3	Número de exames % de exames	56 98,2%	1 1,8%	57 100,0%
Total	Número de exames		128	17	145
	% de exames		88,3%	11,7%	100,0%

Teste Exato de Fisher: p-valor = 0.002643

Marcadores de formação óssea

			Formação		Total
			Normal	Anormal	Normal
Grupo	2	Número de exames % de exames	61 70,9%	25 29,1%	86 100,0%
	3	Número de exames % de exames	51 96,2%	2 3,8%	53 100,0%
Total	Número de exames		112	27	139
	% de exames		80,6%	19,4%	100,0%

Teste Exato de Fisher: p-valor = 0.00058

FAT

			Reabsorção		Total
			Normal	Anormal	Normal
Grupo 2	Número de exames		30	3	33
	% de exames		90,9%	9,1%	100,0%
3	Número de exames		11	0	11
	% de exames		100,0%	0%	100,0%
Total	Número de exames		41	3	44
	% de exames		93,2%	6,8%	100,0%

Teste Exato de Fisher: p-valor = 0.5615