

# AGENTES MODIFICADORES ÓSSEOS E OUTROS FATORES DE RISCO PARA MORTALIDADE NA POPULAÇÃO BRASILEIRA COM OSTEOPOROSE: UM ESTUDO DE SOBREVIVÊNCIA

Aurélio de Melo **Barbosa**<sup>1</sup>; Augusto Afonso **Guerra Júnior**<sup>2</sup>; Wallace Mateus **Prata**<sup>3</sup>; Francisco de Assis **Acurcio**<sup>4</sup>; Juliana Álvares **Teodoro**<sup>5</sup>; Mariângela Leal **Cherchiglia**<sup>6</sup>.

## RESUMO

**Contexto:** Muitos estudos de efetividade de mundo real analisaram os efeitos de agentes modificadores ósseos (AMO) na sobrevida global em várias populações com osteoporose ao redor do mundo. No entanto, ainda não existem estudos com grandes amostras da população brasileira. **Objetivo:** Investigar o efeito de AMO e outras covariáveis associadas sobre o desfecho de sobrevida global da população brasileira com osteoporose tratada no Sistema Único de Saúde (SUS). **Métodos:** Coorte não concorrente da população brasileira tratada com AMO no SUS no período de 2000 a 2015. Foi feita análise de sobrevida global, com método de Kaplan-Meier e modelo de riscos proporcionais de Cox e análises de sensibilidade abordando fatores de risco adicionais. **Resultados:** Foram incluídos 312.098 pacientes, a maioria sendo do sexo feminino, com 56 anos ou mais, residindo nas regiões sudeste ou nordeste do Brasil e persistindo no tratamento com AMO por menos de 12 meses. A análise de regressão de Cox identificou que calcitriol tinha maior risco de morte que os medicamentos antirreabsortivos (ARM). Todas as outras covariáveis estavam associadas ao risco de morte por qualquer causa. As análises de sensibilidade corroboraram os principais achados e mostraram que pessoas pretas ou com baixo peso corporal tinham maior risco de morte. **Conclusão:** A monoterapia ou politerapia de ARM, quando comparadas ao calcitriol, parecem ser fatores de proteção para o risco de morte por qualquer causa na população brasileira com osteoporose. Os ARM diferiram significativamente entre si no risco de morte, com alendronato e raloxifeno apresentando o menor risco quando comparados a outros ARM.

**PALAVRAS-CHAVE:** Osteoporose; Conservadores da Densidade Óssea; Resultado do Tratamento; Estudos de Coorte; Análise de Sobrevida.

## INTRODUÇÃO

A osteoporose é uma condição multifatorial, clinicamente silenciosa, marcada pela diminuição da densidade óssea e comprometimento estrutural do osso, resultante de desequilíbrios na dinâmica fisiológica da remodelação óssea. Esta condição predispõe a ocorrência de fraturas decorrentes de traumas mínimos, devido à fragilidade óssea. As fraturas osteoporóticas são classificadas em quatro categorias: 1) fraturas de quadril; 2) fraturas vertebrais; 3) fraturas maiores (pelve, fêmur distal, tíbia proximal, úmero e mais de três costelas); 4) fraturas menores (fraturas em outras localizações).<sup>1,2</sup> Na população brasileira com 40 anos ou mais, no ano de 2006, a prevalência de fraturas osteoporóticas foi estimada em 15,1% nas mulheres e 12,8% nos homens.<sup>3</sup>

Não há associação direta entre risco de morte e osteoporose na literatura; entretanto, há aumento de

mortalidade associado à ocorrência de fraturas osteoporóticas. A mortalidade no primeiro ano após uma fratura vertebral osteoporótica varia de 6,7% a 28%, e após uma fratura de quadril, varia de 10,1% a 31,5%.<sup>4</sup> O risco de morte após uma fratura osteoporótica varia de acordo com a idade (risco 2-4 vezes maior na faixa etária de 80 anos ou mais), sexo (2 vezes maior em homens), tipo de fratura (maior risco em fraturas de quadril, fraturas vertebrais prevalentes e múltiplas fraturas concomitantes), recorrência de fraturas osteoporóticas e tempo após a fratura (a mortalidade é maior nos primeiros meses após o evento).<sup>1</sup>

A causa para o aumento da mortalidade após fratura osteoporótica ainda não está clara. A baixa densidade mineral óssea é um fator de risco para morte e é presumivelmente relacionada com comorbidades em pacientes afetados. O aumento na mortalidade

imediatamente após a fratura decorre de complicações a ela relacionadas (tromboembolismo, infecções, etc.) e, a longo prazo, é em grande parte devido às comorbidades associadas. Com base nessa suposição, calcula-se que aproximadamente 23% das mortes por fratura de quadril podem estar causalmente relacionadas à própria fratura.<sup>1,5</sup>

As fraturas osteoporóticas apresentam várias complicações, incluindo dor crônica, deformidades, restrições de mobilidade, redução do controle motor e da qualidade de vida e aumento do risco de morte. O principal objetivo terapêutico do uso de agentes modificadores ósseos (AMO) é prevenir fraturas e suas consequências para a saúde em indivíduos com osteoporose. O aumento da densidade mineral óssea é um resultado terapêutico secundário.<sup>6,7</sup>

Existem vários tratamentos disponíveis para prevenir fraturas em pacientes com osteoporose, que podem ser divididos em medidas não farmacológicas e farmacológicas. Entre os agentes farmacológicos, estão: os medicamentos antirreabsortivos (ARM), como bisfosfonatos (alendronato de sódio ou risedronato de sódio), calcitonina de salmão e moduladores seletivos de receptores de estrógeno (raloxifeno); medicamentos de terapia anabólica óssea (BATM), como teriparatida e romosozumabe; e suplementos nutricionais, como vitaminas D e K, magnésio e cálcio. Além disso, as medidas não farmacológicas incluem mudanças no estilo de vida, como dieta rica em vitaminas e minerais, prática regular de exercícios físicos, sono adequado e cessação do tabagismo e consumo de álcool.<sup>6-8</sup>

O Brasil possui um sistema público de saúde com abrangência nacional. No Sistema Único de Saúde (SUS), o tratamento de primeira linha para osteoporose é um bisfosfonato oral, geralmente combinado com calcitriol (suplemento nutricional análogo da vitamina D). Para alguns casos de osteoporose com baixo risco de fratura, apenas calcitriol é usado. Até 2021, o tratamento de segunda linha era raloxifeno, calcitonina de salmão ou pamidronato dissódico (bisfosfonato injetável) como alternativa para casos de falha terapêutica, intolerância gastrointestinal ou contraindicação aos bisfosfonatos orais.<sup>7</sup>

Existem vários estudos de efetividade no mundo real que analisaram os efeitos AMO na mortalidade geral e prevenção de fraturas em diferentes populações osteoporóticas ao redor do mundo, incluindo Japão<sup>9</sup>, Formosa<sup>10-12</sup>, Formosa e Hong Kong<sup>13</sup>, Coréia<sup>14</sup>, Estados Unidos da América<sup>15</sup>, Canadá<sup>16</sup>, Alemanha<sup>17</sup>, Áustria<sup>18</sup>, Noruega<sup>19</sup>, Dinamarca<sup>20</sup>, Suécia<sup>21</sup>, Espanha<sup>22</sup> e Itália<sup>23</sup>. No entanto, ainda não existem grandes estudos para a população brasileira.

Essas pesquisas demonstraram o valor significativo que as bases de dados administrativas detêm para a tomada de decisão informada em saúde. O SUS opera uma série de sistemas de informação que rastreiam a dispensação de medicamentos, doenças notificáveis, internações hospitalares e mortalidades. Os esforços para mesclar essas informações resultaram no desenvolvimento de um conjunto de dados que oferece *insights* sobre o uso de medicamentos e desfechos de saúde para toda a população brasileira. Esse conjunto de dados, conhecido como Banco Nacional de Saúde Centrada no Indivíduo (BNSCI), acompanha a adoção, as tendências de uso e os efeitos dos medicamentos subsidiados pelo governo no Brasil. Os achados desse conjunto de dados podem ter grande impacto nas práticas e influenciar as diretrizes nacionais de saúde<sup>24</sup>.

O BNSCI contém informações sobre saúde e mortalidade para quase 159,7 milhões de brasileiros em um período de 16 anos, de 2000 a 2015<sup>24</sup>, representando 77,8% da população brasileira, cerca de 205,2 milhões em 2015<sup>25</sup>. Portanto, o BNSCI tem poder estatístico significativo e é representativo da população brasileira, sendo um dos bancos de dados de saúde mais completos do mundo<sup>24</sup>.

O BNSCI foi criado por meio do relacionamento determinístico-probabilístico de registros de quatro bases de dados do SUS: Sistema de Informações Ambulatoriais (SIA), Sistema de Informações Hospitalares (SIH), Sistema de Informações sobre Agravos de Notificação (SINAN) e Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM). A construção e a validação do BNSCI foram descritas no estudo por Guerra e colaboradores<sup>24</sup> e foi utilizado em diversos estudos por um grupo de pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais.<sup>26,27</sup>

Nesse cenário, nosso objetivo foi investigar o efeito de AMO e outras covariáveis associadas sobre o desfecho de sobrevida global da população brasileira com osteoporose tratada no SUS, identificando os tratamentos e esquemas que apresentam os desfechos mais favoráveis para esse grupo demográfico, para o qual, até o momento, apenas dados regionais estavam disponíveis no Brasil.

## MÉTODOS

Trata-se de um estudo de coorte não concorrente da população brasileira tratada com medicamentos para osteoporose no SUS. A coorte foi estabelecida a partir de um banco de dados com informações coletadas de 01/01/2000 a 31/12/2015. O banco de dados foi extraído do BNSCI.<sup>24</sup>

Foram incluídos na coorte deste estudo os participantes que atenderam aos seguintes critérios: eram maiores de 18 anos; e receberam prescrição médica para tratamento com

AMO (alendronato de sódio, risedronato de sódio, pamidronato dissódico, raloxifeno, calcitonina de salmão ou calcitriol). A data-índice foi definida como a data da primeira prescrição desses medicamentos dentro da janela de observação, incluindo seu respectivo diagnóstico. Os critérios de exclusão foram pacientes com data índice após 31 de dezembro de 2014 e participantes em uso de medicamentos por quatro meses ou menos. Esses critérios de exclusão garantiram uma análise mais acurada dos efeitos do tratamento, pois foram incluídos apenas os pacientes que persistiram no tratamento por períodos mais longos.

O evento de interesse para a análise de sobrevida foi óbito por qualquer causa. Todos os pacientes foram acompanhados desde a data índice até o óbito ou até dezembro de 2015 (censura à direita). A perda de seguimento foi definida como censura informativa.

As características apresentadas pelos pacientes na data índice foram relatadas em uma análise descritiva de todas as variáveis de acordo com os dados registrados na data-índice. As variáveis explicativas foram: sexo; idade na data índice; cor da pele autodeclarada na data índice; Índice de Massa Corporal (IMC) na data índice, calculado de acordo com parâmetros da OMS<sup>28</sup>; período de data índice; região de residência na data índice; diagnóstico de osteoporose segundo a CID-10 na data índice; tempo de doença (osteoporose) antes de entrar na coorte; o Índice de Comorbidade de Charlson na data índice, que era o número e o tipo de comorbidades e que prediz a sobrevida em 10 anos em pacientes com múltiplas comorbidades<sup>29</sup>; o índice de fragilidade na data índice, que foi o número de dias de internação por qualquer causa nos dois anos anteriores à data do índice<sup>30</sup>; coeficiente de tempo de internação após a data índice, que foi o resultado do tempo de internação dividido pelo tempo de seguimento total; tipo de fratura que ocorreu após a data índice; medicamentos utilizados na primeira prescrição no início do estudo e os esquemas terapêuticos durante o seguimento, que podiam ser monoterapia (tratamento com um único medicamento durante todo o período de seguimento) ou politerapia (troca do medicamento ou uso de dois ou mais medicamentos ao mesmo tempo); persistência do uso do medicamento por 12 meses ou mais de seguimento, sendo que persistência medicamentosa refere-se à continuidade do uso dos medicamentos prescritos ao longo do tempo, sem interrupções injustificadas<sup>31</sup>; e persistência por 24 meses ou mais de seguimento. O primeiro medicamento dispensado não representou tratamento de primeira linha, pois os dados não foram exclusivos de pacientes virgens de tratamento.

A análise estatística foi realizada utilizando-se os aplicativos estatísticos R versão 4.2.2<sup>32</sup> e R-Studio<sup>33</sup>, considerando-se

um nível de significância de 5%. A sobrevida global foi avaliada pelo método de Kaplan-Meier, e o teste de log-rank foi utilizado para comparar os esquemas terapêuticos dos pacientes. Os fatores que influenciam a sobrevida foram inicialmente avaliados por meio de análise univariada. As variáveis com valor de  $p < 0,20$  na análise univariada foram incluídas no modelo multivariado de riscos proporcionais de Cox. Valores de *Hazard Ratios* (HR) ajustados e intervalos de confiança (IC) de 95% foram calculados no modelo multivariado e sua adequação foi avaliada por meio de análise de resíduos.

Foram realizadas duas análises de sensibilidade. Na primeira, realizou-se análise multivariada incluindo como fator de risco a cor da pele autodeclarada no início do estudo. Na segunda análise de sensibilidade, incluímos o IMC basal como fator de risco. A cor da pele autodeclarada e o IMC no início do estudo, como variáveis explicativas, foram excluídos da análise multivariada principal por apresentarem de 64% a 82% dos dados faltantes. É importante esclarecer que, de acordo com a legislação brasileira, os usuários do sistema público de saúde não são obrigados a declarar a cor da pele. Além disso, nem todos os serviços de dispensação de medicamentos de alto custo possuem balanças e estadiômetros para medir a massa corporal e a estatura. Esses fatos explicam os altos valores de dados faltantes para essas covariáveis no conjunto de dados.

A pesquisa seguiu as normas nacionais e internacionais de ética em pesquisa e foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais (C.A.A.E: 44121315.2.0000.5149).

## RESULTADOS

Este estudo incluiu 312.098 indivíduos que foram tratados com AMO no SUS de 2000 a 2015. As principais características demográficas e clínicas da coorte foram apresentadas na [Tabela 1](#). A maioria da população osteoporótica brasileira era do sexo feminino, estava com 56 anos ou mais, se autodeclarou branca ou parda, residia nas regiões sudeste ou nordeste do Brasil, estava com massa corporal normal ou pré-obesa, com diagnóstico de osteoporose sem fraturas patológicas (CID-10 M81), sem comorbidades, iniciou o tratamento medicamentoso para osteoporose entre os anos de 2004 e 2011 e persistiu no tratamento medicamentoso para osteoporose por menos de 12 meses. O tempo médio de seguimento na coorte foi de 61,3 meses, ou seja, cerca de 5 anos, com um total de 1.594.301 pessoas-ano de observação. Durante o seguimento, aproximadamente 13% da população estudada sofreu morte por qualquer causa, e 3,4% sofreram fraturas, sendo as fraturas leves e de quadril mais comuns.

**Tabela 1.** Características demográficas e clínicas dos pacientes na entrada da coorte.

| Variável                                                                | Distribuição                 |
|-------------------------------------------------------------------------|------------------------------|
| <b>Sexo</b>                                                             | <i>n</i> = 312.098           |
| Feminino                                                                | <i>n</i> (%) = 296.919 (95%) |
| Masculino                                                               | <i>n</i> (%) = 15.179 (4,9%) |
| <b>Idade na data índice (anos)</b>                                      | $\bar{x}(s)$ = 64 (11)       |
| <b>Faixa etária na data índice</b>                                      | <i>n</i> = 312.098           |
| > 65 anos                                                               | <i>n</i> (%) = 142.027 (46%) |
| 56 - 65 anos                                                            | <i>n</i> (%) = 107.658 (34%) |
| 46 - 55 anos                                                            | <i>n</i> (%) = 51.064 (16%)  |
| 36 - 45 anos                                                            | <i>n</i> (%) = 7.402 (2,4%)  |
| 26 - 35 anos                                                            | <i>n</i> (%) = 2.771 (0,9%)  |
| 18 - 25 anos                                                            | <i>n</i> (%) = 1.176 (0,4%)  |
| <b>Cor da pele autodeclarada na data índice</b>                         | <i>n</i> = 112.420           |
| Branco                                                                  | <i>n</i> (%) = 64.929 (58%)  |
| Pardo                                                                   | <i>n</i> (%) = 33.783 (30%)  |
| Amarelo                                                                 | <i>n</i> (%) = 9.302 (8,3%)  |
| Preto                                                                   | <i>n</i> (%) = 4.341 (3,9%)  |
| Indígena                                                                | <i>n</i> (%) = 65 (<0,1%)    |
| <b>Região de residência no Brasil na data índice</b>                    | <i>n</i> = 312.098           |
| Sudeste                                                                 | <i>n</i> (%) = 146.794 (47%) |
| Nordeste                                                                | <i>n</i> (%) = 95.974 (31%)  |
| Centro-Oeste                                                            | <i>n</i> (%) = 29.301 (9,4%) |
| Sul                                                                     | <i>n</i> (%) = 26.083 (8,4%) |
| Norte                                                                   | <i>n</i> (%) = 13.946 (4,5%) |
| <b>Diagnóstico de osteoporose de acordo com a CID-10 na data índice</b> | <i>n</i> = 312.098           |
| M80 Osteoporose com fratura patológica                                  | <i>n</i> (%) = 43.348 (14%)  |
| M800 Osteoporose pós-menopausa com fratura patológica                   | <i>n</i> (%) = 61.896 (20%)  |
| M805 Osteoporose idiopática com fratura patológica                      | <i>n</i> (%) = 10.780 (3,5%) |
| M810 Osteoporose pós-menopausa sem fratura patológica                   | <i>n</i> (%) = 108.344 (35%) |
| M811 Osteoporose pós-ooforectomia sem fratura patológica                | <i>n</i> (%) = 6.839 (2,2%)  |
| M815 Osteoporose idiopática sem fratura patológica                      | <i>n</i> (%) = 36.844 (12%)  |
| M818 Outra osteoporose sem fratura patológica                           | <i>n</i> (%) = 12.880 (4,1%) |
| M828 Osteoporose em outras doenças classificadas em outra parte         | <i>n</i> (%) = 16.428 (5,3%) |
| Outras doenças ósseas                                                   | <i>n</i> (%) = 14.739 (4,7%) |
| <b>Classificação do IMC na data índice</b>                              | <i>n</i> = 55.767            |
| Peso corporal ideal (IMC = 18,5  – 25 kg/m <sup>2</sup> )               | <i>n</i> (%) = 29.270 (52%)  |
| Pré-obeso/ sobrepeso (25 kg/m <sup>2</sup>  – 30 kg/m <sup>2</sup> )    | <i>n</i> (%) = 17.151 (31%)  |
| Obesidade grau I (IMC = 30  – 35 kg/m <sup>2</sup> )                    | <i>n</i> (%) = 5.366 (9,6%)  |
| Abaixo do peso (IMC = 16  – 18,5 kg/m <sup>2</sup> )                    | <i>n</i> (%) = 1.467 (2,6%)  |
| Obesidade grau II (IMC = 35  – 40 kg/m <sup>2</sup> )                   | <i>n</i> (%) = 1.242 (2,2%)  |
| Obesidade grau III (IMC ≥ 40 kg/m <sup>2</sup> )                        | <i>n</i> (%) = 696 (1,2%)    |
| Gravemente abaixo do peso (IMC < 16 kg/m <sup>2</sup> )                 | <i>n</i> (%) = 575 (1,0%)    |
| <b>Período de entrada na coorte</b>                                     | <i>n</i> = 312.098           |
| De 2004 a 2007                                                          | <i>n</i> (%) = 112.802 (36%) |
| De 2008 a 2011                                                          | <i>n</i> (%) = 107.155 (34%) |
| De 2000 a 2003                                                          | <i>n</i> (%) = 62.429 (20%)  |
| De 2012 a 2015                                                          | <i>n</i> (%) = 29.712 (9,5%) |
| <b>Medicamento na data índice</b>                                       | <i>n</i> = 312.098           |
| Alendronato                                                             | <i>n</i> (%) = 128.565 (41%) |
| Raloxifeno                                                              | <i>n</i> (%) = 72.932 (23%)  |

Continua na próxima página.

Tabela 1. Continuação.

|                                                                                          |                                |
|------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|
| Calcitonina                                                                              | $n(\%) = 35.723 (11\%)$        |
| Risedronato                                                                              | $n(\%) = 34.653 (11\%)$        |
| Calcitriol                                                                               | $n(\%) = 21.682 (6,9\%)$       |
| Politerapia                                                                              | $n(\%) = 18.378 (5,9\%)$       |
| Pamidronato                                                                              | $n(\%) = 165 (<0,1\%)$         |
| <b>Esquema de politerapia basal</b>                                                      | $n = 18.378$                   |
| Bisfosfonato + calcitonina                                                               | $n(\%) = 898 (0,3\%)$          |
| Bisfosfonato + calcitriol                                                                | $n(\%) = 10.690 (3,4\%)$       |
| Bisfosfonato + raloxifeno                                                                | $n(\%) = 1.332 (0,4\%)$        |
| Calcitonina + calcitriol                                                                 | $n(\%) = 1.350 (0,4\%)$        |
| Calcitonina + raloxifeno                                                                 | $n(\%) = 346 (0,1\%)$          |
| Raloxifeno + calcitriol                                                                  | $n(\%) = 3.093 (1,0\%)$        |
| 3 ou 4 medicamentos                                                                      | $n(\%) = 661 (0,2\%)$          |
| <b>Nível de comorbidade no Índice de Charlson na data índice</b>                         | $n = 312.098$                  |
| Sem comorbidades                                                                         | $n(\%) = 283.049 (91\%)$       |
| 1-2 comorbidades                                                                         | $n(\%) = 25.846 (8,3\%)$       |
| 3-4 comorbidades                                                                         | $n(\%) = 2.263 (0,7\%)$        |
| 5 ou mais comorbidades                                                                   | $n(\%) = 940 (0,3\%)$          |
| <b>Índice de fragilidade na data índice (<math>n = 312.098</math>)</b>                   | $\bar{x}(s) = 1 (8)$           |
| <b>Persistência do uso da medicação aos 12 meses (<math>n = 312.098</math>)</b>          | $n(\%) = 119.441 (38\%)$       |
| <b>Persistência do uso de medicamentos aos 24 meses (<math>n = 312.098</math>)</b>       | $n(\%) = 50.773 (16\%)$        |
| <b>Tempo de doença antes da data índice (<math>n = 312.098</math>)</b>                   | $\bar{x}(s) = -12 (40)$        |
| <b>Coefficiente de tempo de internação após a data índice (<math>n = 312.098</math>)</b> | $\bar{x}(s) = 0,0023 (0,0153)$ |
| <b>Fratura após a data índice</b>                                                        | $n = 312.098$                  |
| Não ocorrência de fratura                                                                | $n(\%) = 301.449 (96,6\%)$     |
| Ocorrência de fratura                                                                    | $n(\%) = 10.649 (3,4\%)$       |
| <b>Tipo de fratura após a data índice</b>                                                | $n = 10.649$                   |
| Fratura menor                                                                            | $n(\%) = 4.590 (43\%)$         |
| Fratura de quadril                                                                       | $n(\%) = 2.796 (26\%)$         |
| Fratura maior                                                                            | $n(\%) = 2.777 (26\%)$         |
| Fratura vertebral                                                                        | $n(\%) = 486 (4,6\%)$          |
| <b>Tipo de evento</b>                                                                    | $n = 312.098$                  |
| Censura                                                                                  | $n(\%) = 271.184 (87\%)$       |
| Morte                                                                                    | $n(\%) = 40.914 (13\%)$        |

$n$ : Frequência absoluta.

$n(\%)$ : Frequência absoluta (frequência relativa percentual).

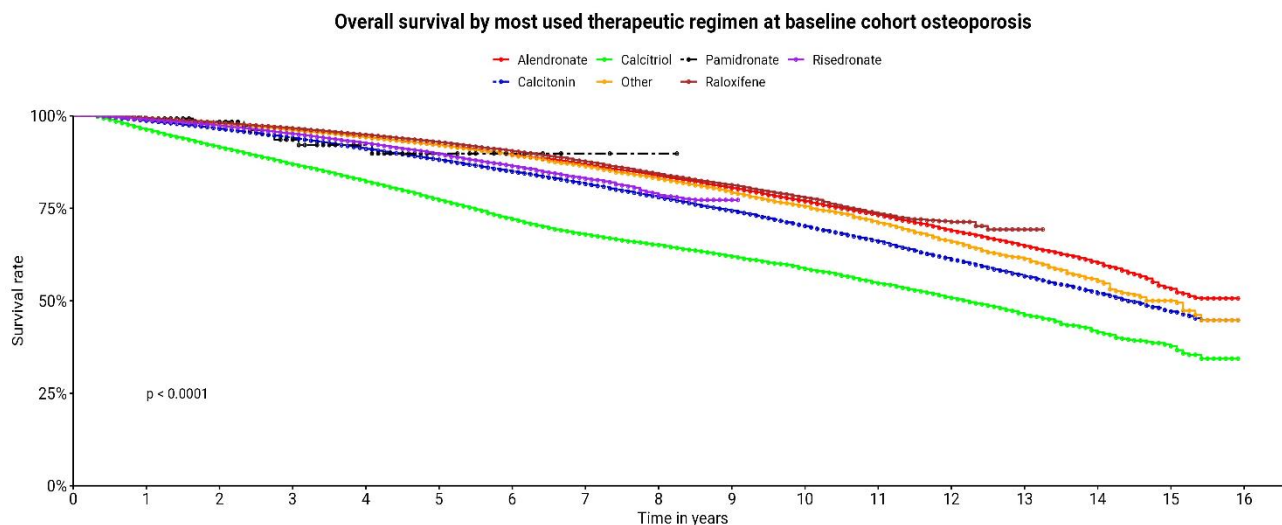
$\bar{x}(s)$ : média (desvio padrão).

CID-10: Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde – 10ª Revisão.

A Figura 1 mostra o gráfico de Kaplan-Meier com as curvas de sobrevida global para cada medicação utilizada no tratamento da osteoporose. As curvas sugerem que os ARM apresentaram menor taxa de mortalidade que o calcitriol, e a calcitonina e o risedronato apresentaram maior mortalidade que o alendronato, o pamidronato e o raloxifeno.

A Tabela 2 apresenta a análise univariada do modelo de regressão de Cox. Todas as covariáveis foram associadas ao risco de morte por qualquer causa ( $p\text{-valor} \leq 0,20$ ); portanto,

foram potenciais fatores de risco para mortalidade e covariáveis candidatas para a análise multivariada do modelo de regressão de Cox. Observa-se que, quando o calcitriol foi utilizado como referência na análise univariada, todos os ARM apresentaram menor risco de óbito quando comparados ao calcitriol. Quando o alendronato foi usado como referência, o risedronato, a calcitonina e a politerapia apresentaram maior risco de morte do que o alendronato. O raloxifeno teve um risco de morte menor do que o alendronato, e o pamidronato teve um risco semelhante ao alendronato.

**Figura 1.** Curvas de sobrevivência de Kaplan-Meier da mortalidade de cada AMO.**Outros:** Politerapia.**Tabela 2.** Análise de regressão univariada de Cox para fatores de risco para mortalidade na população estudada.

| Característica                                                  | HR   | IC 95%     | p-valor |
|-----------------------------------------------------------------|------|------------|---------|
| <b>Sexo*</b>                                                    |      |            |         |
| Feminino (referência)                                           | —    | —          | —       |
| Masculino                                                       | 3,08 | 2,99; 3,18 | <0,001  |
| <b>Idade na data índice (anos)*</b>                             |      |            |         |
| 1,08                                                            | 1,08 | 1,08; 1,08 | <0,001  |
| <b>Faixa etária na data índice*</b>                             |      |            |         |
| > 65 anos (referência)                                          | —    | —          | —       |
| 56 - 65 anos                                                    | 0,53 | 0,44; 0,63 | <0,001  |
| 46 - 55 anos                                                    | 0,42 | 0,37; 0,48 | <0,001  |
| 36 - 45 anos                                                    | 0,35 | 0,33; 0,38 | <0,001  |
| 26 - 35 anos                                                    | 0,22 | 0,21; 0,23 | <0,001  |
| 18 - 25 anos                                                    | 0,30 | 0,30; 0,31 | <0,001  |
| <b>Cor da pele autodeclarada na data índice†</b>                |      |            |         |
| Preta (referência)                                              | —    | —          | —       |
| Amarela                                                         | 0,29 | 0,26; 0,33 | <0,001  |
| Branco                                                          | 0,70 | 0,64; 0,76 | <0,001  |
| Indígena                                                        | 1,07 | 0,59; 1,59 | 0,820   |
| Pardo                                                           | 0,50 | 0,46; 0,54 | <0,001  |
| <b>Região de residência no Brasil na data índice*</b>           |      |            |         |
| Centro-Oeste (referência)                                       | —    | —          | —       |
| Nordeste                                                        | 0,76 | 0,73; 0,78 | <0,001  |
| Norte                                                           | 0,91 | 0,86; 0,97 | 0,002   |
| Sudeste                                                         | 1,08 | 1,04; 1,11 | <0,001  |
| Sul                                                             | 1,16 | 1,11; 1,21 | <0,001  |
| <b>Diagnóstico de osteoporose (CID-10) na data índice*</b>      |      |            |         |
| M80 Osteoporose com fratura patológica (referência)             | —    | —          | —       |
| M800 Osteoporose pós-menopausa com fratura patológica           | 0,61 | 0,59; 0,62 | <0,001  |
| M805 Osteoporose idiopática com fratura patológica              | 0,77 | 0,74; 0,81 | <0,001  |
| M810 Osteoporose pós-menopausa sem fratura patológica           | 0,59 | 0,57; 0,60 | <0,001  |
| M811 Osteoporose pós-ooforectomia sem fratura patológica        | 0,76 | 0,70; 0,81 | <0,001  |
| M815 Osteoporose idiopática sem fratura patológica              | 0,67 | 0,64; 0,70 | <0,001  |
| M818 Outra osteoporose sem fratura patológica                   | 0,87 | 0,82; 0,92 | <0,001  |
| M828 Osteoporose em outras doenças classificadas em outra parte | 0,51 | 0,49; 0,53 | <0,001  |

Continua na próxima página.

|                                                                       |        |                |              |
|-----------------------------------------------------------------------|--------|----------------|--------------|
| Outras doenças ósseas                                                 | 0,72   | 0,69; 0,76     | <0,001       |
| <b>Classe de IMC na data índice†</b>                                  |        |                |              |
| Peso corporal ideal (IMC= 18,5  – 25 kg/m <sup>2</sup> ) (referência) | —      | —              | —            |
| Obesidade grau I (IMC= 30  – 35 kg/m <sup>2</sup> )                   | 0,89   | 0,78; 1,02     | <b>0,091</b> |
| Obesidade grau II (IMC= 35  – 40 kg/m <sup>2</sup> )                  | 1,05   | 0,82; 1,35     | 0,700        |
| Obesidade grau III (IMC≥ 40 kg/m <sup>2</sup> )                       | 1,13   | 0,83; 1,53     | 0,450        |
| Sobrepeso (IMC= 25  – 30 kg/m <sup>2</sup> )                          | 0,82   | 0,75; 0,90     | <0,001       |
| Gravemente abaixo do peso (IMC<16 kg/m <sup>2</sup> )                 | 2,34   | 1,85; 2,95     | <0,001       |
| Abaixo do peso (IMC= 16  – 18,5 kg/m <sup>2</sup> )                   | 1,49   | 1,23; 1,80     | <0,001       |
| <b>Período de entrada na coorte*</b>                                  |        |                |              |
| De 2004 a 2007 (referência)                                           | —      | —              | —            |
| De 2008 a 2011                                                        | 1,37   | 1,34; 1,41     | <0,001       |
| De 2000 a 2003                                                        | 1,13   | 1,10; 1,17     | <0,001       |
| De 2012 a 2015                                                        | 0,92   | 0,85; 1,00     | <b>0,060</b> |
| <b>Medicamento na data índice*</b>                                    |        |                |              |
| Alendronato (referência)                                              | —      | —              | —            |
| Calcitonina                                                           | 1,38   | 1,35; 1,42     | <0,001       |
| Calcitriol                                                            | 2,42   | 2,34; 2,49     | <0,001       |
| Politerapia                                                           | 1,05   | 1,01; 1,10     | <b>0,023</b> |
| Pamidronato                                                           | 1,21   | 0,60; 2,42     | 0,590        |
| Raloxifeno                                                            | 0,90   | 0,87; 0,93     | <0,001       |
| Risedronato                                                           | 1,25   | 1,19; 1,30     | <0,001       |
| <b>Medicamento na data índice*</b>                                    |        |                |              |
| Calcitriol (referência)                                               | —      | —              | —            |
| Raloxifeno                                                            | 0,37   | 0,36; 0,39     | <0,001       |
| Alendronato                                                           | 0,41   | 0,40; 0,43     | <0,001       |
| Risedronato                                                           | 0,51   | 0,49; 0,54     | <0,001       |
| Calcitonina                                                           | 0,57   | 0,55; 0,59     | <0,001       |
| Pamidronato                                                           | 0,50   | 0,25; 1,00     | <b>0,050</b> |
| Politerapia                                                           | 0,44   | 0,41; 0,46     | <0,001       |
| <b>Nível de comorbidade de Charlson na data índice*</b>               |        |                |              |
| Sem comorbidades (referência)                                         | —      | —              | —            |
| 1-2 comorbidades                                                      | 2,40   | 2,33; 2,47     | <0,001       |
| 3-4 comorbidades                                                      | 4,72   | 4,40; 5,05     | <0,001       |
| 5 ou mais comorbidades                                                | 3,79   | 3,38; 4,25     | <0,001       |
| <b>Índice de fragilidade na data índice*</b>                          | <1,01  | <1,01; <1,01   | <0,001       |
| <b>Tipo de Fratura após a data índice§</b>                            |        |                |              |
| Sem fratura (referência)                                              | —      | —              | —            |
| Fratura de quadril                                                    | 1,72   | 1,62; 1,83     | <0,001       |
| Fratura vertebral                                                     | 0,85   | 0,69; 1,05     | <b>0,130</b> |
| Fratura maior                                                         | 0,83   | 0,76; 0,91     | <0,001       |
| Fratura menor                                                         | 0,56   | 0,52; 0,61     | <0,001       |
| <b>Persistência do uso da medicação aos 12 meses*</b>                 | 0,81   | 0,79; 0,82     | <0,001       |
| <b>Persistência do uso de medicamentos aos 24 meses*</b>              | 0,67   | 0,65; 0,69     | <0,001       |
| <b>Tempo de doença antes da data índice*</b>                          | <1,01  | <1,01; <1,01   | <0,001       |
| <b>Coefficiente de tempo de internação após a data índice*</b>        | 224,00 | 199,00; 252,00 | <0,001       |

IC 95%: Intervalo de confiança de 95%.

IMC: Índice de massa corporal.

HR: Hazard ratio.

CID-10: Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde – 10ª Revisão.

Os valores de p significativos estão em negrito.

\* Número da amostra= 312.098; número de eventos= 40.914.

† Número da amostra= 112.420; número de eventos= 11.475.

‡ Número da amostra = 55.767; número de eventos= 2.864.

§ Número da amostra = 10.649; número de eventos = 2.111.

Na análise multivariada do modelo de regressão de Cox (tabela 3), a maioria das covariáveis associou-se ao risco de morte por qualquer causa na população osteoporótica brasileira. As seguintes características foram associadas a maior risco de morte na população osteoporótica brasileira: sexo masculino; idade avançada; residência nas regiões Sul e Centro-Oeste do Brasil; período de entrada na coorte entre 2004 e 2011 (período de entrada da coorte intermediária); diagnóstico de osteoporose com fratura patológica (CID-10 M80) e osteoporose pós-ooforectomia sem fratura patológica (CID-10 M81.1); ocorrência de

fratura de quadril e não ocorrência de fratura; maior valor do Índice de Comorbidade de Charlson na data índice; maior valor do índice de fragilidade na data índice; maior valor do coeficiente de internação após a data índice; e maior valor de tempo de osteoporose antes do início do estudo. Essas outras características apresentaram menor risco de óbito: residência nas regiões Nordeste, Norte e Sudeste; persistência do uso da medicação aos 12 meses de seguimento e aos 24 meses de seguimento; período de entrada na coorte entre 2012 e 2015 (o último período de entrada na coorte).

**Tabela 3.** Análise de regressão multivariada de Cox para fatores de risco para mortalidade na população estudada.

| Característica*                                                 | HR   | IC 95%     | p-valor |
|-----------------------------------------------------------------|------|------------|---------|
| <b>Sexo</b>                                                     |      |            |         |
| Feminino (referência)                                           | —    | —          | —       |
| Masculino                                                       | 2,25 | 2,18; 2,33 | <0,001  |
| <b>Idade na data índice (anos)</b>                              |      |            |         |
|                                                                 | 1,08 | 1,08; 1,08 | <0,001  |
| <b>Região de residência no Brasil na data índice</b>            |      |            |         |
| Centro-Oeste (referência)                                       | —    | —          | —       |
| Nordeste                                                        | 0,73 | 0,70; 0,76 | <0,001  |
| Norte                                                           | 0,91 | 0,86; 0,96 | <0,001  |
| Sudeste                                                         | 0,95 | 0,92; 0,98 | 0,002   |
| Sul                                                             | 0,98 | 0,94; 1,02 | 0,352   |
| <b>Diagnóstico de osteoporose (CID-10) na data índice</b>       |      |            |         |
| M80 Osteoporose com fratura patológica (referência)             | —    | —          | —       |
| M800 Osteoporose pós-menopausa com fratura patológica           | 0,85 | 0,82; 0,89 | <0,001  |
| M805 Osteoporose idiopática com fratura patológica              | 0,69 | 0,65; 0,73 | <0,001  |
| M810 Osteoporose pós-menopausa sem fratura patológica           | 0,84 | 0,81; 0,87 | <0,001  |
| M811 Osteoporose pós-ooforectomia sem fratura patológica        | 0,96 | 0,89; 1,04 | 0,293   |
| M815 Osteoporose idiopática sem fratura patológica              | 0,67 | 0,64; 0,70 | <0,001  |
| M818 Outra osteoporose sem fratura patológica                   | 0,86 | 0,81; 0,91 | <0,001  |
| M828 Osteoporose em outras doenças classificadas em outra parte | 0,88 | 0,83; 0,93 | <0,001  |
| Outras doenças ósseas                                           | 0,87 | 0,83; 0,93 | <0,001  |
| <b>Período de entrada na coorte</b>                             |      |            |         |
| De 2004 a 2007 (referência)                                     | —    | —          | —       |
| De 2008 a 2011                                                  | 1,33 | 1,29; 1,38 | <0,001  |
| De 2012 a 2015                                                  | 1,17 | 1,13; 1,21 | <0,001  |
| De 2004 a 2007                                                  | 0,90 | 0,83; 0,99 | 0,022   |
| <b>Medicamento na data índice</b>                               |      |            |         |
| Alendronato (referência)                                        | —    | —          | —       |
| Calcitonina                                                     | 1,20 | 1,16; 1,23 | <0,001  |
| Calcitriol                                                      | 2,44 | 2,35; 2,53 | <0,001  |
| Politerapia                                                     | 1,12 | 1,07; 1,17 | <0,001  |
| Pamidronato                                                     | 1,21 | 0,61; 2,43 | 0,584   |
| Raloxifeno                                                      | 0,99 | 0,96; 1,03 | 0,674   |
| Risedronato                                                     | 1,20 | 1,15; 1,26 | <0,001  |
| <b>Medicamento na data índice</b>                               |      |            |         |
| Calcitriol (referência)                                         | —    | —          | —       |
| Raloxifeno                                                      | 0,41 | 0,39; 0,43 | <0,001  |
| Alendronato                                                     | 0,41 | 0,39; 0,43 | <0,001  |

Continua na próxima página.

Tabela 3. Continuação.

|                                                              |       |              |                  |
|--------------------------------------------------------------|-------|--------------|------------------|
| Risedronato                                                  | 0,49  | 0,47; 0,52   | <b>&lt;0,001</b> |
| Calcitonina                                                  | 0,49  | 0,47; 0,51   | <b>&lt;0,001</b> |
| Pamidronato                                                  | 0,50  | 0,25; 0,99   | <b>0,049</b>     |
| Politerapia                                                  | 0,46  | 0,43; 0,48   | <b>&lt;0,001</b> |
| <b>Índice de Comorbidade de Charlson na data índice</b>      | 1,27  | 1,26; 1,28   | <b>&lt;0,001</b> |
| <b>Índice de fragilidade na data índice</b>                  | <1,01 | <1,01; <1,01 | <b>&lt;0,001</b> |
| <b>Tipo de Fratura após a data índice</b>                    |       |              |                  |
| Sem fratura (referência)                                     | —     | —            | —                |
| Fratura de quadril                                           | 0,95  | 0,90; 1,02   | 0,142            |
| Fratura vertebral                                            | 0,77  | 0,63; 0,95   | <b>0,014</b>     |
| Fratura maior                                                | 0,71  | 0,65; 0,78   | <b>&lt;0,001</b> |
| Fratura menor                                                | 0,56  | 0,52; 0,62   | <b>&lt;0,001</b> |
| <b>Persistência do uso da medicação aos 12 meses</b>         | 0,91  | 0,89; 0,93   | <b>&lt;0,001</b> |
| <b>Persistência do uso de medicamentos aos 24 meses</b>      | 0,68  | 0,66; 0,70   | <b>&lt;0,001</b> |
| <b>Tempo de doença antes da data índice</b>                  | <1,01 | <1,01; <1,01 | <b>&lt;0,001</b> |
| <b>Coeficiente de tempo de internação após a data índice</b> | 68,03 | 59,26; 78,11 | <b>&lt;0,001</b> |

Concordância= 0,762 (se= 0,001), Teste da razão de verossimilhança= 36.104 em 33 df, p&lt;0,001

Teste de Wald= 44.185 em 33 df, p&lt;0,001, Score (logrank) teste= 54.833 em 33 df, p&lt;0,001

IC 95%: Intervalo de confiança de 95%.

HR: Hazard ratio.

CID-10: Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde – 10ª Revisão.

**Os valores de p significativos estão em negrito.**

\* Número da amostra= 312.098; número de eventos= 40.914.

Na análise multivariada principal, após ajuste para todas as variáveis de confusão, todos os ARM apresentaram menor risco de óbito que o calcitriol. O alendronato, medicamento de primeira linha para o tratamento da osteoporose,

apresentou menor risco de morte que o risedronato, a calcitonina e a politerapia, mas o alendronato apresentou o mesmo risco que o pamidronato e o raloxifeno.

Tabela 4. Análise de sensibilidade por Análise de Regressão de Cox multivariada com fator de risco adicional: cor da pele autodeclarada na data índice.

| Característica*                                           | HR   | IC 95%     | p-valor          |
|-----------------------------------------------------------|------|------------|------------------|
| <b>Sexo</b>                                               |      |            |                  |
| Feminino (referência)                                     | —    | —          | —                |
| Masculino                                                 | 2,34 | 2,21; 2,49 | <b>&lt;0,001</b> |
| <b>Idade na data índice (anos)</b>                        | 1,06 | 1,06; 1,07 | <b>&lt;0,001</b> |
| <b>Cor da pele autodeclarada na data índice</b>           |      |            |                  |
| Preta (referência)                                        | —    | —          | —                |
| Amarela                                                   | 0,37 | 0,33; 0,43 | <b>&lt;0,001</b> |
| Branco                                                    | 0,73 | 0,67; 0,79 | <b>&lt;0,001</b> |
| Indígena                                                  | 0,97 | 0,53; 1,76 | 0,922            |
| Pardo                                                     | 0,70 | 0,64; 0,77 | <b>&lt;0,001</b> |
| <b>Região de residência no Brasil na data índice</b>      |      |            |                  |
| Centro-Oeste (referência)                                 | —    | —          | —                |
| Nordeste                                                  | 0,80 | 0,74; 0,87 | <b>&lt;0,001</b> |
| Norte                                                     | 0,90 | 0,80; 1,01 | 0,066            |
| Sudeste                                                   | 1,12 | 1,05; 1,20 | <b>&lt;0,001</b> |
| Sul                                                       | 1,09 | 0,99; 1,21 | 0,068            |
| <b>Diagnóstico de osteoporose (CID-10) na data índice</b> |      |            |                  |
| M80 Osteoporose com fratura patológica (referência)       | —    | —          | —                |
| M800 Osteoporose pós-menopausa com fratura patológica     | 0,83 | 0,77; 0,90 | <b>&lt;0,001</b> |
| M805 Osteoporose idiopática com fratura patológica        | 0,64 | 0,58; 0,73 | <b>&lt;0,001</b> |

Continua na próxima página.

Tabela 4. Continuação.

|                                                                 |        |               |                  |
|-----------------------------------------------------------------|--------|---------------|------------------|
| M810 Osteoporose pós-menopausa sem fratura patológica           | 0,81   | 0,76; 0,87    | <b>&lt;0,001</b> |
| M811 Osteoporose pós-ooforectomia sem fratura patológica        | 0,80   | 0,67; 0,95    | <b>0,01</b>      |
| M815 Osteoporose idiopática sem fratura patológica              | 0,61   | 0,56; 0,67    | <b>&lt;0,001</b> |
| M818 Outra osteoporose sem fratura patológica                   | 0,78   | 0,69; 0,87    | <b>&lt;0,001</b> |
| M828 Osteoporose em outras doenças classificadas em outra parte | 0,95   | 0,85; 1,06    | 0,386            |
| Outras doenças ósseas                                           | 0,91   | 0,82; 1,00    | 0,051            |
| <b>Período de entrada na coorte</b>                             |        |               |                  |
| De 2004 a 2007 (referência)                                     | —      | —             | —                |
| De 2008 a 2011                                                  | 2,50   | 2,33; 2,69    | <b>&lt;0,001</b> |
| De 2012 a 2015                                                  | 3,14   | 2,91; 3,39    | <b>&lt;0,001</b> |
| De 2004 a 2007                                                  | 3,48   | 3,01; 4,01    | <b>&lt;0,001</b> |
| <b>Medicamento na data índice</b>                               |        |               |                  |
| Alendronato (referência)                                        | —      | —             | —                |
| Calcitonina                                                     | 1,08   | 1,02; 1,15    | <b>0,013</b>     |
| Calcitriol                                                      | 3,06   | 2,86; 3,28    | <b>&lt;0,001</b> |
| Politerapia                                                     | 1,11   | 1,01; 1,22    | <b>0,028</b>     |
| Pamidronato                                                     | 0,97   | 0,36; 2,60    | 0,955            |
| Raloxifeno                                                      | 0,93   | 0,87; 0,99    | <b>0,014</b>     |
| Risedronato                                                     | 1,21   | 1,13; 1,30    | <b>&lt;0,001</b> |
| <b>Medicamento na data índice</b>                               |        |               |                  |
| Calcitriol (referência)                                         | —      | —             | —                |
| Raloxifeno                                                      | 0,30   | 0,28; 0,33    | <b>&lt;0,001</b> |
| Alendronato                                                     | 0,32   | 0,30; 0,35    | <b>&lt;0,001</b> |
| Risedronato                                                     | 0,40   | 0,36; 0,43    | <b>&lt;0,001</b> |
| Calcitonina                                                     | 0,35   | 0,32; 0,38    | <b>&lt;0,001</b> |
| Pamidronato                                                     | 0,32   | 0,12; 0,85    | <b>0,022</b>     |
| Politerapia                                                     | 0,36   | 0,33; 0,40    | <b>&lt;0,001</b> |
| <b>Índice de Comorbidade de Charlson na data índice</b>         | 1,23   | 1,22; 1,25    | <b>&lt;0,001</b> |
| <b>Índice de fragilidade na data índice</b>                     | 1,00   | 1,00; 1,00    | 0,227            |
| <b>Tipo de Fratura após a data índice</b>                       |        |               |                  |
| Sem fratura (referência)                                        | —      | —             | —                |
| Fratura de quadril                                              | 1,21   | 1,08; 1,36    | <b>&lt;0,001</b> |
| Fratura vertebral                                               | 0,91   | 0,66; 1,25    | 0,549            |
| Fratura maior                                                   | 0,84   | 0,72; 0,96    | <b>0,014</b>     |
| Fratura menor                                                   | 0,76   | 0,67; 0,86    | <b>&lt;0,001</b> |
| <b>Persistência do uso da medicação aos 12 meses</b>            | 0,94   | 0,89; 0,98    | <b>0,006</b>     |
| <b>Persistência do uso de medicamentos aos 24 meses</b>         | 0,75   | 0,70; 0,80    | <b>&lt;0,001</b> |
| <b>Tempo de doença antes da data índice</b>                     | 1,00   | 1,00; 1,00    | 0,249            |
| <b>Coefficiente de tempo de internação após a data índice</b>   | 110,32 | 82,23; 148,01 | <b>&lt;0,001</b> |

Concordância= 0,783 (se= 0,002), Teste da razão de verossimilhança= 11,851 em 37 df,  $p<0,001$ Teste de Wald= 15.150 em 37 df,  $p<0,001$ , Score (log rank) teste = 19.341 em 37 df,  $p<0,001$ 

IC 95%: Intervalo de confiança de 95%.

df: Graus de liberdade.

HR: Hazard ratio.

CID-10: Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde – 10ª Revisão.

se: Erro padrão.

**Os valores de  $p$  significativos estão em negrito.**

\*Número da amostra= 112.420; número de eventos= 11.475.

As tabelas 4 e 5 mostram os resultados das análises de sensibilidade. As análises de sensibilidade apresentam resultados semelhantes à análise principal. Na primeira análise de sensibilidade (tabela 4), a cor da pele autodeclarada foi um fator de risco significativo para óbito.

As pessoas autodeclaradas pretas tiveram o maior risco de morte e as amarelas tiveram o menor risco de morte, com diferenças estatísticas significativas. Os dados de risco sobre os povos indígenas não são confiáveis, porque há possível erro beta elevado devido à pequena população

indígena. As diferenças de risco de morte entre os AMO permanecem na mesma situação: calcitriol teve risco maior do que todos os ARM, alendronato teve risco menor que risedronato, calcitonina e politerapia, e alendronato teve risco semelhante ao pamidronato e raloxifeno.

Na segunda análise de sensibilidade (tabela 5), pessoas gravemente abaixo do peso e abaixo do peso tiveram o maior risco de morte, e pessoas com sobrepeso tiveram o menor risco de morte. O risco de morte de todos os AMO

é ligeiramente diferente da análise principal: o calcitriol teve risco menor somente que a calcitonina, mas teve risco semelhante a todos os outros ARM, o alendronato teve risco menor do que o risedronato e a calcitonina, mas teve risco semelhante ao pamidronato, raloxifeno e politerapia. É possível que tenha ocorrido um erro beta elevado em algumas comparações, pois o tamanho amostral dessa análise de sensibilidade é muito menor do que o da análise principal.

**Tabela 5.** Análise de sensibilidade por Análise de Regressão de Cox multivariada com fator de risco adicional: classificação do IMC na data índice.

| Característica*                                                       | HR                   | IC 95%                         | p-valor |
|-----------------------------------------------------------------------|----------------------|--------------------------------|---------|
| <b>Sexo</b>                                                           |                      |                                |         |
| Feminino (referência)                                                 | —                    | —                              | —       |
| Masculino                                                             | 1,70                 | 1,48; 1,96                     | <0,001  |
| <b>Idade na data índice (anos)</b>                                    | 1,08                 | 1,08; 1,09                     | <0,001  |
| <b>Classe de IMC na data índice</b>                                   |                      |                                |         |
| Peso corporal ideal (IMC= 18,5  – 25 kg/m <sup>2</sup> ) (referência) | —                    | —                              | —       |
| Obesidade grau I (IMC= 30  – 35 kg/m <sup>2</sup> )                   | 0,97                 | 0,85; 1,11                     | 0,655   |
| Obesidade grau II (IMC= 35  – 40 kg/m <sup>2</sup> )                  | 1,21                 | 0,94; 1,56                     | 0,141   |
| Obesidade grau III (IMC≥ 40 kg/m <sup>2</sup> )                       | 1,10                 | 0,80; 1,50                     | 0,557   |
| Sobrepeso (IMC= 25  – 30 kg/m <sup>2</sup> )                          | 0,86                 | 0,79; 0,94                     | <0,001  |
| Gravemente abaixo do peso (IMC<16 kg/m <sup>2</sup> )                 | 1,92                 | 1,52; 2,42                     | <0,001  |
| Abaixo do peso (IMC= 16  – 18,5 kg/m <sup>2</sup> )                   | 1,36                 | 1,12; 1,65                     | 0,002   |
| <b>Região de residência no Brasil na data índice</b>                  |                      |                                |         |
| Centro-Oeste (referência)                                             | —                    | —                              | —       |
| Nordeste                                                              | 0,87                 | 0,76; 1,03                     | 0,055   |
| Norte                                                                 | 0,90                 | 0,75; 1,08                     | 0,251   |
| Sudeste                                                               | 1,03                 | 0,91; 1,17                     | 0,624   |
| Sul                                                                   | 1,27                 | 1,07; 1,50                     | 0,006   |
| <b>Diagnóstico de osteoporose (CID-10) na data índice</b>             |                      |                                |         |
| M80 Osteoporose com fratura patológica (referência)                   | —                    | —                              | —       |
| M800 Osteoporose pós-menopausa com fratura patológica                 | 1,33x10 <sup>4</sup> | <0,01; 6,49x10 <sup>2</sup> 95 | 0,978   |
| M805 Osteoporose idiopática com fratura patológica                    | 1,33x10 <sup>4</sup> | <0,01; 6,45x10 <sup>2</sup> 95 | 0,978   |
| M810 Osteoporose pós-menopausa sem fratura patológica                 | 1,15x10 <sup>4</sup> | <0,01; 5,58x10 <sup>2</sup> 95 | 0,978   |
| M811 Osteoporose pós-ooforectomia sem fratura patológica              | 668,00               | <0,01; 3,25x10 <sup>2</sup> 95 | 0,979   |
| M815 Osteoporose idiopática sem fratura patológica                    | 1,20x10 <sup>4</sup> | <0,01; 5,83x10 <sup>2</sup> 95 | 0,978   |
| M818 Outra osteoporose sem fratura patológica                         | 1,20x10 <sup>4</sup> | <0,01; 5,84x10 <sup>2</sup> 95 | 0,978   |
| M828 Osteoporose em outras doenças classificadas em outra parte       | 1,25x10 <sup>4</sup> | <0,01; 6,09x10 <sup>2</sup> 95 | 0,978   |
| Outras doenças ósseas                                                 | 1,32x10 <sup>4</sup> | <0,01; 6,41x10 <sup>2</sup> 95 | 0,978   |
| <b>Período de entrada na coorte</b>                                   |                      |                                |         |
| De 2004 a 2007 (referência)                                           | —                    | —                              | —       |
| De 2008 a 2011                                                        | —                    | —                              | —       |
| De 2012 a 2015                                                        | 0,73                 | 0,61; 0,88                     | <0,001  |
| De 2004 a 2007                                                        | 0,75                 | 0,60; 0,93                     | 0,008   |
| <b>Medicamento na data índice</b>                                     |                      |                                |         |
| Alendronato (referência)                                              | —                    | —                              | —       |
| Calcitonina                                                           | 1,46                 | 1,26; 1,68                     | <0,001  |
| Calcitriol                                                            | 1,05                 | 0,88; 1,26                     | 0,591   |

Continua na próxima página.

Tabela 5. Continuação.

|                                                                                             |       |               |                  |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|-------|---------------|------------------|
| Politerapia                                                                                 | 0,92  | 0,79; 1,07    | 0,278            |
| Pamidronato                                                                                 | 0,58  | 0,14; 2,34    | 0,445            |
| Raloxifeno                                                                                  | 1,05  | 0,94; 1,18    | 0,391            |
| Risedronato                                                                                 | 1,22  | 1,08; 1,38    | <b>0,001</b>     |
| <b>Medicamento na data índice</b>                                                           |       |               |                  |
| Calcitriol (referência)                                                                     | —     | —             | —                |
| Raloxifeno                                                                                  | 1,00  | 0,82; 1,21    | 0,992            |
| Alendronato                                                                                 | 0,95  | 0,79; 1,14    | 0,591            |
| Risedronato                                                                                 | 1,16  | 0,95; 1,42    | 0,136            |
| Calcitonina                                                                                 | 1,39  | 1,12; 1,71    | <b>0,002</b>     |
| Pamidronato                                                                                 | 0,55  | 0,14; 2,24    | 0,406            |
| Politerapia                                                                                 | 0,87  | 0,73; 1,05    | 0,148            |
| <b>Índice de Comorbidade de Charlson na data índice</b>                                     | 1,19  | 1,15; 1,24    | <b>&lt;0,001</b> |
| <b>Índice de fragilidade na data índice</b>                                                 | 1,00  | 1,00; 1,00    | 0,691            |
| <b>Tipo de Fratura após a data índice</b>                                                   |       |               |                  |
| Sem fratura (referência)                                                                    | —     | —             | —                |
| Fratura de quadril                                                                          | 1,02  | 0,78; 1,35    | 0,876            |
| Fratura vertebral                                                                           | 1,19  | 0,44; 3,17    | 0,734            |
| Fratura maior                                                                               | 0,98  | 0,72; 1,33    | 0,896            |
| Fratura menor                                                                               | 0,69  | 0,51; 0,92    | <b>0,013</b>     |
| <b>Persistência do uso da medicação aos 12 meses</b>                                        | 0,79  | 0,73; 0,87    | <b>&lt;0,001</b> |
| <b>Persistência do uso de medicamentos aos 24 meses</b>                                     | 0,43  | 0,38; 0,50    | <b>&lt;0,001</b> |
| <b>Tempo de doença antes da data índice</b>                                                 | 1,00  | 1,00; 1,00    | <b>&lt;0,001</b> |
| <b>Coeficiente de tempo de internação após a data índice</b>                                | 91,03 | 48,47; 170,90 | <b>&lt;0,001</b> |
| Concordância= 0,778 (se= 0,005), Teste da razão de verossimilhança= 2,977 em 38 df, p<0,001 |       |               |                  |
| Teste de Wald = 3.569 em 38 df, p<0,001, Score (log rank) teste = 5.533 em 38 df, p<0,001   |       |               |                  |

IC 95%: Intervalo de confiança de 95%.

IMC: Índice de massa corporal.

df: Graus de liberdade.

HR: Hazard ratio.

CID-10: Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde – 10ª Revisão.

se: Erro padrão.

Os valores de p significativos estão em negrito.

\*Número da amostra= 55.767; número de eventos= 2.864.

## DISCUSSÃO

Assim como em nossos resultados, uma revisão de vários estudos relatou a associação entre fatores demográficos e clínicos e mortalidade em populações osteoporóticas. Há um risco aumentado de morte observado em indivíduos do sexo masculino, pretos e idosos, que ressaltaram os diferenciais de gênero, cor da pele autodeclarada e idade na mortalidade relacionada à osteoporose. A composição corporal, as comorbidades e o estado de saúde antes da fratura parecem ter um papel substancial no aumento de mortalidade em pacientes com fraturas osteoporóticas, principalmente fraturas de quadril, mas esse achado não foi consistente em outros estudos.<sup>34</sup>

O “Dubbo Osteoporosis Epidemiology Study”<sup>35</sup>, um estudo longitudinal prospectivo com a população idosa residente em Dubbo, Austrália, encontrou um alto risco de mortalidade em mulheres fraturadas, mais velhas, fumantes, com menor densidade de massa óssea,

quadríceps mais fraco e maior oscilação (déficit de equilíbrio postural). Em homens fraturados, o estudo identificou maior risco de mortalidade naqueles mais velhos, com fraturas subsequentes, quadríceps mais fraco e atividade física diminuída. Ao contrário de nossos resultados, as comorbidades não tiveram associação com o risco de mortalidade no Estudo de Dubbo. Menor IMC apresentou maior risco de óbito na análise univariada, mas não na regressão multivariada de Cox no Estudo de Dubbo.<sup>35</sup>

Assim como na população brasileira, o aumento do risco de mortalidade está associado a fatores demográficos e clínicos em pessoas com osteoporose ou com fraturas prévias de quadril em outras nações. Em um estudo retrospectivo espanhol<sup>36</sup>, o maior risco de mortalidade em pessoas com fratura de quadril foi associado ao sexo masculino, idade avançada, comorbidades (principalmente doença de Parkinson, demência, doença cardíaca isquêmica, neoplasia, cirrose, úlcera por pressão, diabetes,

DPOC e doença renal crônica), hospitalização prévia e classe de IMC abaixo do peso. O tratamento da osteoporose e a classe de IMC com sobrepeso apresentaram menor risco de óbito.<sup>36</sup> Além disso, em um estudo retrospectivo coreano<sup>37</sup>, as covariáveis de sexo masculino, idade avançada, classe de IMC abaixo do peso, mas não de número de comorbidades e demência, foram associadas com maior risco de mortalidade em pacientes idosos com fratura de quadril<sup>37</sup>. Em uma coorte prospectiva canadense de 23.178 indivíduos, as variáveis de sexo masculino, idade mais avançada e maior índice de comorbidade de Charlson, mas não o uso de vitamina D, foram associados a maior risco de mortalidade e risco de fratura de quadril<sup>29</sup>. Em uma coorte japonesa de homens osteoporóticos, idade avançada, IMC mais baixo, piores testes de desempenho físico, presença de doença maligna, níveis séricos mais baixos de albumina, de LDL-C (colesterol de lipoproteína de baixa densidade) e de colesterol total e maior nível sérico de creatinina foram associados a maior risco de morte, mas a história de comorbidades e atividade física não foram.<sup>38</sup>

Dentre os fatores de risco clínicos que se apresentaram associados com a mortalidade, se destaca o tratamento com os diferentes tipos de agente modificador ósseo. Os resultados da análise multivariada principal sugerem que, em comparação com o tratamento com suplemento vitamínico (calcitriol), a monoterapia ou politerapia com ARM é um fator protetor associado a um risco reduzido de morte por qualquer causa. Entre os ARM, o alendronato e o raloxifeno apresentaram o menor risco de óbito. Esse fato sugere que o alendronato e o raloxifeno podem ser mais efetivos na redução da mortalidade do que outros medicamentos antirreabsorptivos, mas isso não está de acordo com as evidências de uma recente meta-análise de ensaios clínicos<sup>39</sup>, que relata não haver diferença entre bisfosfonatos, denosumabe, calcitonina, romosozumabe, raloxifeno e placebo (suplementação de vitamina D ou sem tratamento medicamentoso) no risco de mortalidade por todas as causas. Ainda, outra meta-análise<sup>40</sup> sugere que o tratamento de suplementação de vitamina D não é diferente do placebo ou nenhum tratamento quanto ao risco de morte por qualquer causa; e uma segunda meta-análise<sup>41</sup> indica que o tratamento com vitamina D não teve efeito significativo na redução da incidência de fratura total, fratura não vertebral, fratura de quadril e fratura vertebral<sup>41</sup>. Esses dois últimos tipos de fratura têm alto risco de morte.<sup>1</sup>

Em consonância com nossos achados, os resultados de vários estudos de efetividade no mundo real também sugerem que o tratamento com ARM está associado a um menor risco de morte na população osteoporótica, quando comparado a nenhum tratamento com ARM<sup>4,16,18,22,42-46</sup>, principalmente o efeito protetor dos bisfosfonatos para o risco de morte<sup>43-46</sup>. Além disso, duas meta-análises<sup>47,48</sup> antigas de ensaios clínicos apoiam esses achados.

Contrariamente, outras duas meta-análises<sup>39,49</sup> recentes de ensaios clínicos não mostraram diferença de risco de morte entre nenhum tratamento (ou placebo) e o tratamento com ARM. É importante ressaltar que na maioria dos ensaios clínicos o tratamento placebo é a suplementação de vitamina D e as evidências derivadas de meta-análises de ensaios clínicos são contraditórias quanto à igualdade ou superioridade da ARM sobre a vitamina D na prevenção de mortes por qualquer motivo, ora reforçando<sup>47,48</sup> ora refutando<sup>39,49</sup> os achados de nosso estudo.

Um estudo sueco descobriu que o uso de bisfosfonatos foi associado a menor mortalidade nos dias seguintes ao início do tratamento, e os autores afirmam que esse achado é consistente com fatores de confusão, embora um efeito precoce do tratamento não possa ser descartado<sup>21</sup>. Por outro lado, para outros autores<sup>4,16</sup>, a diminuição do risco de morte pelo tratamento com bisfosfonatos provavelmente envolve muitos fatores. Isso inclui reduzir as chances de fraturas, o que pode levar a um aumento do risco de morte nos dois anos seguintes a uma fratura. Os bisfosfonatos também ajudam a reduzir a perda óssea, o que é um sinal de saúde e maiores taxas de mortalidade em indivíduos com ou sem fraturas. Além disso, os bisfosfonatos podem ter propriedades inflamatórias e anticancerígenas.<sup>16</sup> Estudos sugerem que os bisfosfonatos podem afetar a saúde ao prevenir a formação de placas, mostrando efeitos semelhantes aos das estatinas, reduzindo a calcificação arterial e diminuindo a ocorrência de problemas de ritmo cardíaco e mortes relacionadas a doenças cardiovasculares. Essas descobertas destacam a combinação de fatores que influenciam o risco de mortalidade em pessoas com osteoporose, oferecendo insights para intervenções e melhoria de tratamentos.<sup>4</sup>

Os resultados de um estudo<sup>18</sup> de coorte retrospectivo austríaco sugerem que o denosumabe, os bisfosfonatos injetáveis ou os bisfosfonatos orais, apesar de estarem associados a um menor risco de mortalidade geral quando comparados ao tratamento sem medicamentos, não diferem significativamente entre si quanto ao risco de morte na população com osteoporose secundária e fratura prévia de quadril. Esses achados estão de acordo com os resultados do nosso estudo, onde o alendronato (um bisfosfonato oral) não difere estatisticamente do pamidronato (um bisfosfonato injetável).<sup>18</sup> No entanto, a ausência de diferença de risco significativa entre o pamidronato e todos os outros ARM em nossos resultados pode ser devido ao baixo poder estatístico (valor do erro beta acima da faixa aceitável), porque o tamanho da população usando pamidronato foi muito pequeno, e o pamidronato tem uma curva de sobrevida paradoxal no gráfico de Kaplan-Meier, às vezes alinhada com calcitonina, risedronato e politerapia, e às vezes superando alendronato e raloxifeno.

Os achados de nossa investigação ressaltam a intrincada interação de vários fatores que contribuem para o risco de mortalidade na população osteoporótica, fornecendo insights sobre potenciais estratégias para intervenções direcionadas e otimização de tratamentos. Um dos pontos fortes significativos de nosso estudo é a utilização de dados do mundo real, abrangendo quase todos os indivíduos com 18 anos ou mais no Brasil que tiveram osteoporose de 2000 a 2015, porque usamos um banco de dados que cobria aproximadamente 78% da população brasileira total. Com o acesso a dados personalizados utilizando códigos anônimos únicos, conseguimos eliminar a possibilidade de múltiplos registros, garantindo que todos os eventos de fratura pudessem ser inequivocamente vinculados aos sujeitos do estudo. Essa abordagem permitiu mitigar o viés de seleção. Nossa análise dos efeitos dos medicamentos para osteoporose foi fundamentada na prática clínica, refletindo práticas do mundo real, o que pode tornar os desfechos mais relevantes para os formuladores de políticas.

No entanto, existem algumas limitações a serem consideradas. Em primeiro lugar, este estudo é observacional. Não se pode provar o nexo de causalidade. Em segundo lugar, os dados vêm de indivíduos com osteoporose no Brasil, portanto, podem não se aplicar amplamente às populações. Por fim, fatores do estilo de vida como tabagismo, consumo de álcool, desempenho

físico, durante o teste e nível de atividade não foram contabilizados neste estudo. Esses fatores também podem impactar significativamente as taxas de mortalidade.

Embora haja restrições a serem consideradas, nossa pesquisa oferece perspectivas sobre os elementos ligados a um maior risco de mortalidade entre indivíduos, com osteoporose, no Brasil. Nossos achados podem ser usados para informar pesquisas futuras e melhorar o cuidado de pacientes com osteoporose.

## CONCLUSÃO

Todas as covariáveis foram associadas ao risco de morte por qualquer causa na população brasileira. Pacientes do sexo masculino, idosos, negros, com baixo peso grave e baixo peso, residentes nas regiões Sul e Centro-Oeste do Brasil, que sofreram fratura de quadril, apresentaram maiores taxas de comorbidades e maior tempo de internação, apresentaram maior risco de morte. A monoterapia ou politerapia com ARM, quando comparada ao calcitriol, parecem ser fatores protetores para o risco de morte por qualquer causa na população brasileira com osteoporose. Os ARM diferiram significativamente entre si no risco de morte: alendronato e raloxifeno parecem ser os medicamentos mais benéficos porque tiveram o menor risco de morte, quando comparados a outros medicamentos antirreabsortivos.

## AFILIAÇÃO

1. Fisioterapeuta, Mestre e Doutorando pelo Programa de Pós-Graduação em Medicamentos e Assistência Farmacêutica da Universidade Federal de Minas Gerais, Professor da Universidade Estadual de Goiás, Pesquisador de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS) da Escola de Saúde Pública da Secretaria de Estado da Saúde de Goiás, Goiânia, Brasil, aurelio.barbosa@ueg.br.
2. Farmacêutico, Doutor, Professor do Programa de Pós-Graduação em Medicamentos e Assistência Farmacêutica da Universidade Federal de Minas Gerais, Coordenador do Centro Colaborador do SUS para Avaliação de Tecnologias e Excelência em Saúde, Belo Horizonte, Brasil, augustoguerramg@gmail.com.
3. Farmacêutico, Doutor, Assessor e Pesquisador da Diretoria de Pesquisa e Desenvolvimento da Fundação Ezequiel Dias (Funed), Pesquisador do Centro Colaborador do SUS para Avaliação de Tecnologias e Excelência em Saúde, Belo Horizonte, Brasil, wprata17@gmail.com.
4. Médico, Doutor, Professor Titular do Programa de Pós-Graduação em Medicamentos e Assistência Farmacêutica da Universidade Federal de Minas Gerais (aposentado), Centro Colaborador do SUS para Avaliação de Tecnologias e Excelência em Saúde, Belo Horizonte, Brasil, fracurcio@gmail.com.
5. Farmacêutica, Doutora, Professora do Programa de Pós-Graduação em Medicamentos e Assistência Farmacêutica da Universidade Federal de Minas Gerais, Pesquisadora do Centro Colaborador do SUS para Avaliação de Tecnologias e Excelência em Saúde, Belo Horizonte, Brasil, jualvares@gmail.com.
6. Médica, Doutora, Professora Titular do Departamento de Medicina Preventiva e Social da Universidade Federal de Minas Gerais; Pesquisadora do Centro Colaborador do SUS para Avaliação de

Tecnologias e Excelência em Saúde, Belo Horizonte, Brasil, mcherchiglia@gmail.com.

## CONFLITO DE INTERESSES, FINANCIAMENTO E IA GENERATIVA NO PROCESSO DE ESCRITA

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Este estudo foi financiado pelo Centro Colaborador do SUS para Avaliação de Tecnologias e Excelência em Saúde e pela Universidade Federal de Minas Gerais. Os financiadores não tiveram nenhum papel no desenho do estudo, coleta e análise de dados, decisão de publicação ou preparação do manuscrito.

Durante a elaboração deste trabalho, os autores utilizaram o GPT-4 para melhorar a textualidade e a linguagem. Após o uso desta ferramenta/serviço, os autores revisaram e editaram o conteúdo conforme necessário e assumem total responsabilidade pelo conteúdo da publicação.

## ACESSO ABERTO



Este artigo está licenciado sob Creative Commons Attribution 4.0 International License, que permite o uso, compartilhamento, adaptação, distribuição e reprodução em qualquer meio ou formato, desde que você dê crédito apropriado ao(s) autor(es) original(is) e à fonte, forneça um link para o Creative Commons e indique se foram feitas alterações. Para mais informações, visite o site [creativecommons.org/licenses/by/4.0/](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)

## REFERÊNCIAS

1. Leboime A, Confavreux CB, Mehse N, Paccou J, David C, Roux C. Osteoporosis and mortality. Joint Bone Spine [Internet].

2010;77(SUPPL. 2):S107–12. Available from:

[http://dx.doi.org/10.1016/S1297-319X\(10\)70004-X](http://dx.doi.org/10.1016/S1297-319X(10)70004-X)

2. Nakamura T. Definition and classification of osteoporotic vertebral fracture. *Clin Calcium* [Internet]. 2001 [cited 2023 Mar 11];11(9):1176–81. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15775629/>
3. Pinheiro MM, Ciconelli RM, Jacques N de O, Genaro PS, Martini LA, Ferraz MB. O impacto da osteoporose no Brasil: dados regionais das fraturas em homens e mulheres adultos - The Brazilian Osteoporosis Study (BRAZOS). *Rev Bras Reumatol* [Internet]. 2010 Apr;50(2):113–20. Available from: <https://dx.doi.org/10.1590/S0482-50042010000200002>
4. Iida H, Sakai Y, Seki T, Watanabe T, Wakao N, Matsui H, et al. Bisphosphonate treatment is associated with decreased mortality rates in patients after osteoporotic vertebral fracture. *Osteoporosis International* [Internet]. 2022;33(5):1147–54. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00198-021-06264-z>
5. Johnell O, Kanis JA, Odén A, Sernbo I, Redlund-Johnell I, Pettersson C, et al. Mortality after osteoporotic fractures. *Osteoporosis International* [Internet]. 2004 [cited 2024 Apr 26];15(1):38–42. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00198-003-1490-4>
6. Health Ministry (BR). Clinical Protocol and Therapeutic Guidelines for Osteoporosis [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde (BR); 2023. 1–90 p. Available from: <https://www.gov.br/conitec/pt-br/assuntos/avaliacao-de-tecnologias-em-saude/protocolos-clinicos-e-diretrizes-terapeuticas>
7. Picon PD, Gadelha MIP, Alexandre RF. Clinical Protocol and Therapeutic Guidelines: Osteoporosis [Internet]. Brasília; 2014 [cited 2020 Apr 19]. Available from: <http://conitec.gov.br/images/Protocolos/Osteoporose.pdf>
8. Qaseem A, Hicks LA, Etcheandia-Ikbalzeta I, Shamiyan T, Cooney TG, Wilt TJ, et al. Pharmacologic Treatment of Primary Osteoporosis or Low Bone Mass to Prevent Fractures in Adults: A Living Clinical Guideline From the American College of Physicians. *Ann Intern Med* [Internet]. 2023 Feb 1 [cited 2024 Apr 5];176(2):224–39. Available from: <https://doi.org/10.7326/M22-1034>
9. Iki M, Fujimori K, Nakatoh S, Tamaki J, Ishii S, Okimoto N, et al. Real-world effectiveness of anti-osteoporosis medications for the prevention of incident hip and clinical vertebral fractures in patients on long-term glucocorticoid therapy: A nationwide health insurance claims database study in Japan. *Bone* [Internet]. 2023;166(May 2022). Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bone.2022.116605>
10. Wu CH, Li CC, Hsu YH, Liang FW, Chang YF, Hwang JS. Comparisons Between Different Anti-osteoporosis Medications on Postfracture Mortality: A Population-Based Study. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2023;108(4):827–33. Available from: <http://dx.doi.org/10.1210/clinem/dgac636>
11. Chen HW, Hsu CN, Lee YT, Fu CM, Wang SW, Huang CC, et al. Comparative Adverse Kidney Outcomes in Women Receiving Raloxifene and Denosumab in a Real-World Setting. *Biomedicines* [Internet]. 2022;10(7). Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/biomedicines10071494>
12. Hsu YH, Li CC, Liang FW, Peng ZY, Chang YF, Hsu JC, et al. Reduced all-cause mortality with bisphosphonates among post-fracture osteoporosis patients: A nationwide study and systematic review. *Clin Pharmacol Ther* [Internet]. 2022;112(3):711–9. Available from: <https://doi.org/10.1002/cpt.2645>
13. Lai ECC, Lin TC, Lange JL, Chen L, Wong ICK, Sing CW, et al. Effectiveness of denosumab for fracture prevention in real-world postmenopausal women with osteoporosis: a retrospective cohort study. *Osteoporosis International* [Internet]. 2022;33(5):1155–64. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00198-021-06291-w>
14. Kim S, Chung YS, Lee Y. Adherence of bisphosphonate and decreased risk of clinical vertebral fracture in osteoporotic patients: A propensity score matching analysis. *Osteoporosis Sarcopenia* [Internet]. 2022;8(3):98–105. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.afos.2022.05.004>

15. Yusuf AA, Cummings SR, Watts NB, Feudjo MT, Sprafka JM, Zhou J, et al. Real-world effectiveness of osteoporosis therapies for fracture reduction in post-menopausal women. *Arch Osteoporos* [Internet]. 2018;13(1). Available from: <https://doi.org/10.1007/s11657-018-0439-3>
16. Bluc D, Tran T, van Geel T, Adachi JD, Berger C, van den Bergh J, et al. Mortality risk reduction differs according to bisphosphonate class: a 15-year observational study. *Osteoporosis International* [Internet]. 2019;30(4):817–28. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00198-018-4806-0>
17. O'Kelly J, Bartsch R, Kossack N, Borchert J, Pignot M, Hadji P. Real-world effectiveness of osteoporosis treatments in Germany. *Arch Osteoporos* [Internet]. 2022;17(1). Available from: <https://doi.org/10.1007/s11657-022-01156-z>
18. Behanova M, Reichardt B, Stamm TA, Zwerina J, Klaushofer K, Kocian R. Treatment Effects of Bisphosphonates and Denosumab on Survival and Refracture from Real-World Data of Hip-Fractured Patients. *Calcif Tissue Int* [Internet]. 2019;105(6):630–41. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00223-019-00611-3>
19. Hoff M, Skovlund E, Meyer HE, Langhammer A, Sogaard AJ, Syversen U, et al. Does treatment with bisphosphonates protect against fractures in real life? The HUNT study, Norway. *Osteoporosis International* [Internet]. 2021;32(7):1395–404. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00198-021-05845-2>
20. Pedersen AB, Heide-Jørgensen U, Sørensen HT, Prieto-Alhambra D, Ehrenstein V. Comparison of Risk of Osteoporotic Fracture in Denosumab vs Alendronate Treatment within 3 Years of Initiation. *JAMA Netw Open* [Internet]. 2019;2(4):1–11. Available from: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2019.2416>
21. Bergman J, Nordström A, Hommel A, Kivipelto M, Nordström P. Bisphosphonates and mortality: confounding in observational studies? *Osteoporosis International* [Internet]. 2019;30(10):1973–82. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00198-019-05097-1>
22. Valero C, Olmos JM, Llorca J, Hernández-Hernández JL, Castillo J, Martínez J, et al. Osteoporotic patients treated with bisphosphonates do not show the increased mortality observed in those untreated. *J Bone Miner Metab* [Internet]. 2021;39(5):876–82. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00774-021-01228-z>
23. Adami G, Gavioli I, Rossini M, Viapiana O, Orsolini G, Benini C, et al. Real-life short-term effectiveness of anti-osteoporotic treatments: a longitudinal cohort study. *Ther Adv Musculoskelet Dis* [Internet]. 2022;14(X):1–10. Available from: <http://dx.doi.org/10.1177/1759720X221105009>
24. Guerra AA, Pereira RG, Andrade EIG, Cherchiglia M, Dias L V., Ávila JD, et al. Building the National Database of Health Centred on the Individual: Administrative and Epidemiological Record Linkage - Brazil, 2000-2015. *Int J Popul Data Sci* [Internet]. 2018 Jan 10 [cited 2023 Mar 11];3(1):20. Available from: <https://doi.org/10.23889/ijpds.v3i1.446>
25. IBGE Brazilian Institute of Geography and Statistics. Projection of population [Internet]. 2024 [cited 2023 Mar 1]. Available from: <https://www.ibge.gov.br/apps/populacao/projecao/>
26. Gargano LP, Zuppo I de F, Nascimento MMG do, Augusto VM, Godman B, Costa J de O, et al. Survival Analysis of COPD Patients in a 13-Year Nationwide Cohort Study of the Brazilian National Health System. *Front Big Data* [Internet]. 2022;4(February):1–10. Available from: <https://doi.org/10.3389/fdata.2021.788268>
27. Diniz IM, Guerra AA, de Lemos LLP, Souza KM, Godman B, Bennie M, et al. The long-term costs for treating multiple sclerosis in a 16-year retrospective cohort study in Brazil. *PLoS One* [Internet]. 2018;13(6):1–14. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0199446>
28. Liu M, Wang M, Li S. Prognostic Factors of Survival in Pancreatic Cancer Metastasis to Liver at Different Ages of Diagnosis: A SEER Population-Based Cohort Study. *Front Big Data* [Internet]. 2021 Sep 27 [cited 2023 Mar 11];4:654972. Available from: <https://doi.org/10.3389/fdata.2021.654972>

29. Whiting SJ, Li W, Singh N, Quail J, Dust W, Hadjistavropoulos T, et al. Predictors of hip fractures and mortality in long-term care homes in Saskatchewan: Does vitamin D supplementation play a role? *J Steroid Biochem Mol Biol* [Internet]. 2020;200:105654. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2020.105654>
30. Neovius M, Arkema E V., Olsson H, Eriksson JK, Kristensen LE, Simard JF, et al. Extended report: Drug survival on TNF inhibitors in patients with rheumatoid arthritis comparison of adalimumab, etanercept and infliximab. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2015 Feb 1 [cited 2023 Mar 11];74(2):354. Available from: <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-204128>
31. Dilla T, Valladares A, Lizán L, Sacristán JA. Adherencia y persistencia terapéutica: causas, consecuencias y estrategias de mejora. *Aten Primaria* [Internet]. 2009 [cited 2024 Apr 26];41(6):342. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.aprim.2008.09.031>
32. R Project. R 4.2.2 for Windows [Internet]. 2023 [cited 2023 Mar 11]. Available from: <https://cran.r-project.org/bin/windows/base/>
33. R-Tools Technology. R-Studio for Windows [Internet]. 2023 [cited 2023 Mar 11]. Available from: <https://www.r-studio.com/>
34. Sattui SE, Saag KG. Fracture mortality: associations with epidemiology and osteoporosis treatment. *Nat Rev Endocrinol* [Internet]. 2014;10(10):592–602. Available from: <https://doi.org/10.1038/nrendo.2014.125>
35. Bliuc D, Nguyen ND, Milch VE, Nguyen T V, Eisman JA, Center JR. Mortality Risk Associated With Low-Trauma Osteoporotic Fracture and Subsequent Fracture in Men and Women. *JAMA* [Internet]. 2009 Feb 4;301(5):513–21. Available from: <https://doi.org/10.1001/jama.2009.50>
36. Cancio JM, Vela E, Santaegùgènia S, Clèries M, Inzitari M, Ruiz D. Influence of demographic and clinical characteristics of elderly patients with a hip fracture on mortality: A retrospective, total cohort study in North-East Spain. *Bone* [Internet]. 2018;117:123–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bone.2018.09.002>
37. Ko Y, Baek SH, Ha YC. Predictive factors associated with mortality in Korean elderly patients with hip fractures. *Journal of Orthopaedic Surgery* [Internet]. 2019 May 1;27(2):2309499019847848. Available from: <https://doi.org/10.1177/2309499019847848>
38. Iki M, Fujita Y, Tamaki J, Kouda K, Yura A, Sato Y, et al. Incident fracture associated with increased risk of mortality even after adjusting for frailty status in elderly Japanese men: the Fujiwara-kyo Osteoporosis Risk in Men (FORMEN) Cohort Study. *Osteoporosis International* [Internet]. 2017;28(3):871–80. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00198-016-3797-y>
39. Händel MN, Cardoso I, Bülow C von, Rohde JF, Ussing A, Nielsen SM, et al. Fracture risk reduction and safety by osteoporosis treatment compared with placebo or active comparator in postmenopausal women: systematic review, network meta-analysis, and meta-regression analysis of randomised clinical trials. *BMJ* [Internet]. 2023 May 2;381:e068033. Available from: <https://doi.org/10.1136/bmj-2021-068033>
40. Zhang Y, Fang F, Tang J, Jia L, Feng Y, Xu P, et al. Association between vitamin D supplementation and mortality: systematic review and meta-analysis. *BMJ* [Internet]. 2019 Aug 12 [cited 2024 Mar 16];366:l4673. Available from: <https://doi.org/10.1136/BMJ.L4673>
41. Tu H, Zhang Y, You Z, Zhang X. Association between vitamin D supplementation and fracture incidence in community-dwelling older adults: an updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [Internet]. 2022 [cited 2024 Mar 16]. Available from: <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-2253718/v1>
42. Freyschuss B, Svensson MK, Cars T, Lindhagen L, Johansson H, Kindmark A. Real-world effectiveness of anti-resorptive treatment in patients with incident fragility fractures: The STORM Cohort, a Swedish retrospective observational study. *Journal of Bone and Mineral Research* [Internet]. 2022;37(4):649–59. Available from: <https://doi.org/10.1002/jbmr.4498>
43. Reid IR, Horne AM, Mihov B, Stewart A, Garratt E, Wong S, et al. Fracture Prevention with Zoledronate in Older Women with Osteopenia. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2018;379(25):2407–16. Available from: <https://doi.org/10.1056/nejmoa1808082>
44. Beaupre LA, Morrish DW, Hanley DA, Maksymowych WP, Bell NR, Juby AG, et al. Oral bisphosphonates are associated with reduced mortality after hip fracture. *Osteoporosis International* [Internet]. 2011 Mar 4 [cited 2023 Nov 4];22(3):983–91. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00198-010-1411-2>
45. Sambrook PN, Cameron ID, Chen JS, March LM, Simpson JM, Cumming RG, et al. Oral bisphosphonates are associated with reduced mortality in frail older people: A prospective five-year study. *Osteoporosis International* [Internet]. 2011 Sep 20 [cited 2023 Nov 4];22(9):2551–6. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00198-010-1444-6>
46. Center JR, Bliuc D, Nguyen ND, Nguyen T V., Eisman JA. Osteoporosis Medication and Reduced Mortality Risk in Elderly Women and Men. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2011 Apr 1 [cited 2023 Nov 4];96(4):1006–14. Available from: <https://dx.doi.org/10.1210/jc.2010-2730>
47. Bolland MJ, Grey AB, Gamble GD, Reid IR. Effect of osteoporosis treatment on mortality: A meta-analysis. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* [Internet]. 2010 Mar 1 [cited 2023 Nov 4];95(3):1174–81. Available from: <https://dx.doi.org/10.1210/jc.2009-0852>
48. Kranenburg G, Bartstra JW, Weijmans M, de Jong PA, Mali WP, Verhaar HJ, et al. Bisphosphonates for cardiovascular risk reduction: A systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis* [Internet]. 2016 Sep 1 [cited 2023 Nov 4];252:106–15. Available from: <https://doi.org/10.1016/J.ATHEROSCLEROSIS.2016.06.039>
49. Cummings SR, Lui LY, Eastell R, Allen IE. Association between Drug Treatments for Patients with Osteoporosis and Overall Mortality Rates: A Meta-analysis. *JAMA Intern Med* [Internet]. 2019 Nov 1 [cited 2023 Nov 4];179(11):1491–500. Available from: <https://doi.org/10.1001/10.1001/jamainternmed.2019.2779>