

# Relatório de **recomendação**

Dezembro/2021

PRODUTO

**Hastes telescópicas para correção de deformidades e prevenção de fraturas em crianças e adolescentes em fase de crescimento com osteogênese imperfeita**

Brasília – DF  
2021

2021 Ministério da Saúde

*Elaboração, distribuição e informações:*

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde

Coordenação-Geral de Gestão de Tecnologias em Saúde

Coordenação de Monitoramento e Avaliação de Tecnologias em Saúde

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-3466

Site: <http://conitec.gov.br/>

E-mail: [conitec@saude.gov.br](mailto:conitec@saude.gov.br)

*Elaboração do relatório*

COORDENAÇÃO GERAL DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE – CGATS/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

## MARCO LEGAL

A Lei nº 8.080/1990, em seu art. 19-Q, estabelece que a incorporação, a exclusão ou a alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica são atribuições do Ministério da Saúde (MS). Para cumprir essas atribuições, o MS é assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec).

A análise da Comissão deve ser baseada em evidências científicas, publicadas na literatura, sobre eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, bem como a avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já incorporadas. É imprescindível que a tecnologia em saúde possua registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e, no caso de medicamentos, preço fixado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED).

Em seu art. 19-R, a legislação prevê que o processo administrativo deverá ser concluído em prazo não superior a 180 (cento e oitenta) dias, contada da data em que foi protocolado o pedido admitido a sua prorrogação por 90 (noventa) dias corridos, quando as circunstâncias exigirem. Ou seja, a partir do momento em que o demandante protocola um pedido de análise para a Conitec, até a decisão final, o prazo máximo é de 270 (duzentos e setenta) dias.

A estrutura de funcionamento da Conitec é composta por Plenário e Secretaria-Executiva, definidas pelo Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, que regulamenta, também, suas competências, seu funcionamento e seu processo administrativo. A gestão e a coordenação das atividades da Conitec, bem como a emissão do relatório de recomendação sobre as tecnologias analisadas são de responsabilidade da Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS/SCTIE/MS).

O Plenário é composto por 13 (treze) membros: representantes de cada uma das 07 (sete) Secretarias do Ministério da Saúde – sendo o presidente do Plenário, o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) – e 01 (um) representante das seguintes instituições: Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa; Agência Nacional de Saúde Suplementar – ANS; Conselho Nacional de Saúde – CNS; Conselho Nacional de Secretários de Saúde – Conass; Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde – Conasems; e Conselho Federal de Medicina - CFM.

Todas as recomendações emitidas pelo Plenário são submetidas à consulta pública (CP) pelo prazo de 20 (vinte) dias, exceto em casos de urgência da matéria, quando a CP terá prazo de 10 (dez) dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e inseridas no relatório final da Conitec, que é encaminhado ao Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde para a tomada de decisão. O Secretário da SCTIE pode, ainda, solicitar a realização de audiência pública antes da sua decisão.

O Decreto nº 7.646/2011 estipulou o prazo de 180 (cento e oitenta) dias para a garantia da disponibilização das tecnologias incorporadas ao SUS e a efetivação de sua oferta à população brasileira.

## AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

De acordo com o Decreto nº 9.795/2019, cabe ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS) subsidiar a Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) no que diz respeito à alteração ou exclusão de tecnologias de saúde no SUS; acompanhar, subsidiar e dar suporte às atividades e demandas da Conitec; realizar a gestão e a análise técnica dos processos submetidos à Conitec; definir critérios para a incorporação tecnológica com base em evidências de eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário; articular as ações do Ministério da Saúde referentes à incorporação de novas tecnologias com os diversos setores, governamentais e não governamentais, relacionadas com as prioridades do SUS; dentre outras atribuições.

O conceito de tecnologias em saúde abrange um conjunto de recursos que tem como finalidade a promoção da saúde, prevenção e tratamento de doenças, bem como a reabilitação das pessoas, incluindo medicamentos, produtos para a saúde, equipamentos, procedimentos e sistemas organizacionais e de suporte por meio dos quais a atenção e os cuidados com a saúde são prestados à população<sup>1</sup>.

A demanda de incorporação de tecnologia em saúde a ser avaliada pela Conitec, de acordo com o artigo art. 15, § 1º do Decreto nº 7.646/2011, deve apresentar número e validade do registro da tecnologia em saúde na Anvisa; evidência científica que demonstre que a tecnologia pautada é, no mínimo, tão eficaz e segura quanto aquelas disponíveis no SUS para determinada indicação; estudo de avaliação econômica comparando a tecnologia pautada com as tecnologias em saúde disponibilizadas no SUS; e preço fixado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), no caso de medicamentos.

Dessa forma, as demandas elegíveis para a avaliação pelo DGITIS são aquelas que constam no Decreto nº 7.646/2011 e devem ser baseadas nos estudos apresentados no Quadro abaixo, que são avaliados criticamente quando submetidos como propostas de incorporação de tecnologias ao SUS.

**Quadro.** Principais tipos de estudos utilizados no processo de incorporação ou exclusão de tecnologias em saúde no âmbito do SUS.

Tipo de Estudo	Descrição
Revisão Sistemática com ou sem metanálise	Estudo que avalia eficácia, efetividade e segurança da tecnologia em saúde
Parecer Técnico-Científico	Estudo que avalia eficácia, efetividade e segurança da tecnologia em saúde
Avaliação econômica completa (estudos de custo-efetividade, custo-utilidade, custo-minimização e custo-benefício)	Estudo que avalia a eficiência da tecnologia em saúde, por meio de análise comparativa que pondera os custos dos recursos aplicados e os desfechos em termos de saúde
Análise de Impacto Orçamentário	Estudo que avalia o incremento ou redução no desembolso relacionado à incorporação da tecnologia em saúde
Monitoramento do Horizonte Tecnológico	a) Alertas: Estudos que avaliam uma tecnologia nova ou emergente para uma condição clínica. b) Informes: Estudos detalhados que apresentam o cenário de potenciais medicamentos em desenvolvimento clínico ou recém-registrados nas agências sanitárias do Brasil, Estados Unidos da América e Europa para uma condição clínica. c) Seções de MHT nos relatórios de recomendação: Estudos que apontam os medicamentos em desenvolvimento clínico ou recém-registrados nas agências sanitárias do Brasil, Estados Unidos da América e Europa para a condição clínica abordada nos relatórios de recomendação de medicamentos em análise pela Conitec.

As tecnologias a serem avaliadas devem ser relevantes para o cidadão e para o sistema de saúde. Destaca-se que não compete ao DGITIS a realização de estudos epidemiológicos primários, que objetivam avaliar a incidência e a prevalência de determinada condição clínica; e estudos que visam a regulação sanitária ou de preços das tecnologias.

<sup>1</sup> BRASIL. Ministério da Saúde. Política Nacional de Gestão de Tecnologias em Saúde. Brasília: Ministério da Saúde, 2010.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Imagem radiográfica de pós-operatório de realinhamento por haste FD no fêmur direito. 17

Figura 1. Modelo conceitual da avaliação de custo-efetividade. 92

Figura 2. Planos de custo-efetividade incremental e curvas de aceitabilidade de custo-efetividade, considerando PSA. 95

Figura 3. Gráficos de Tornado representando análises de sensibilidade unidirecionais para razão de custo-efetividade incremental para desfecho revisões de cirurgia ortopédica evitadas. 96

Figura 1. Estimativa da população elegível para 2022-2026 (caso-base). 107

Figura 2. Impacto orçamentário da incorporação de hastes FD, considerando apenas custos com primeira cirurgia, incluindo custos de aquisição da tecnologia e realização de procedimentos SIGTAP. 109

Figura 3. Gráficos de tornado para representação das análises de sensibilidade. 112

## LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Classificação dos tipos de OI e principais características clínicas. .... 13

Quadro 2. Produtos disponíveis na Tabela SUS para tratamento cirúrgico da osteogênese imperfeita. .... 16

Quadro 3. Ficha com a descrição técnica da tecnologia. .... 18

Quadro 4. Preços de aquisição de hastes intramedulares telescopadas (extensíveis) FD em ata de registro de preços de processo de licitação. .... 20

Quadro 5. Avaliação da confiança da evidência por meio da ferramenta GRADE. .... 25

Quadro 6. Avaliação da qualidade metodológica de estudo observacional comparativo segundo a ferramenta ROBINS-I. .... 25

Quadro 1. Pergunta PICO (paciente, intervenção, comparador e "outcomes" [desfecho]). .... 49

Quadro 2. Estratégia de busca nas plataformas consultadas. .... 52

Quadro 3. Caracterização dos estudos selecionados pela busca estruturada. .... 55

Quadro 4. Avaliação da qualidade metodológica de estudo observacional comparativo segundo a ferramenta ROBINS-I. .... 59

Quadro 5. Avaliação da qualidade metodológica dos relatos de casos segundo a ferramenta do Joanna Briggs Institute. .... 60

Quadro 6. Avaliação da qualidade metodológica das séries de casos segundo a ferramenta do Joanna Briggs Institute. .... 61

Quadro 7. Avaliação da confiança da evidência por meio da ferramenta GRADE. .... 74

Quadro 1. Características da avaliação econômica. .... 88

Quadro 1. Características da análise de impacto orçamentário (caso-base). .... 103

Quadro 2. Preços de aquisição de hastes intramedulares telescopadas (extensíveis) FD em ata de registro de preços de processo de licitação ..... 104

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Resultados da avaliação econômica conduzida (caso-base). 27

**Tabela 2. Impacto orçamentário incremental da incorporação da tecnologia em análise, considerando apenas custos com primeira cirurgia ortopédica. 28**

**Tabela 3. Informações - Patentes implantes de drenagem oftalmológica. 31**

**Tabela 1. Estimativa do custeio. 90**

**Tabela 2. Probabilidades de transição. 92**

**Tabela 3. Resultados da avaliação econômica conduzida (caso-base). 94**

**Tabela 1. Estimativa do custeio. 105**

**Tabela 2. Taxas de difusão adotadas na análise de impacto orçamentário para tecnologias em avaliação e disponíveis no SUS. 108**

**Tabela 3. Impacto orçamentário incremental da incorporação da tecnologia em análise, considerando apenas custos com primeira cirurgia ortopédica, incluindo custos de aquisição da tecnologia e realização de procedimentos SIGTAP. 109**

**Tabela 4. Impacto orçamentário incremental da incorporação da tecnologia em análise, considerando custos com primeira cirurgia e revisões. 110**

**SUMÁRIO**

1. APRESENTAÇÃO .....	9
2. CONFLITO DE INTERESSES .....	9
3. RESUMO EXECUTIVO .....	10
4. CONTEXTO .....	13
4.1 Aspectos clínicos .....	14
4.2 Aspectos epidemiológicos .....	14
4.3 Tratamento recomendado.....	15
4.4 Histórico de desenvolvimento da tecnologia avaliada .....	16
5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA .....	18
5.1. Características gerais .....	18
Contraindicações .....	19
Cuidados e precauções.....	19
Advertências .....	20
Eventos adversos .....	20
5.2 Preço da tecnologia .....	20
6. Relevância do problema .....	21
7. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS .....	21
7.1. Efeitos desejáveis da tecnologia .....	22
7.2. Efeitos indesejáveis da tecnologia.....	23
7.3. Qualidade geral das evidências (GRADE).....	24
7.4. Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis.....	26
8. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS .....	27
8.1. Avaliação econômica .....	27
8.2. Análise de impacto orçamentário.....	28
9. ACEITABILIDADE .....	29
10. IMPLEMENTAÇÃO E VIABILIDADE .....	29
11. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO .....	30
12. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS.....	31
13. PERSPECTIVA DO PACIENTE.....	32
14. CONSIDERAÇÕES FINAIS .....	33
15. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC .....	34
16. REFERÊNCIAS .....	35
MATERIAL SUPLEMENTAR 1 - SÍNTESE DE EVIDÊNCIAS .....	39
1. APRESENTAÇÃO .....	45
2. CONFLITO DE INTERESSES .....	45



3. RESUMO EXECUTIVO .....	46
4. CONTEXTO .....	48
4.1 Objetivo do parecer .....	48
4.2 Motivação para a elaboração do PTC .....	48
5. INTRODUÇÃO E PERGUNTA DE PESQUISA .....	48
5.1 População .....	49
5.2 Intervenção .....	50
5.3 Comparador .....	50
5.4 Desfechos.....	50
5.5 Tipos de estudo.....	51
6. BUSCA POR EVIDÊNCIAS.....	52
6.1 Termos de busca e bases de dados .....	52
6.2 Seleção de estudos .....	53
6.3 Caracterização dos estudos selecionados .....	54
7. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA .....	59
7.1 Análise do risco de viés de estudos observacionais com comparador.....	59
7.2 Análise do risco de viés de estudos observacionais sem comparador.....	60
8. SÍNTESE DOS RESULTADOS.....	61
Estudo comparativo.....	61
9. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA .....	73
Certeza geral das evidências (GRADE).....	73
10. CONSIDERAÇÕES FINAIS .....	75
REFERÊNCIAS .....	76
MATERIAL SUPLEMENTAR 2 - AVALIAÇÃO ECONÔMICA .....	80
1. APRESENTAÇÃO .....	87
2. CONFLITO DE INTERESSES .....	87
3. INTRODUÇÃO.....	88
4. MÉTODOS .....	88
4.1. População .....	88
4.2. Perspectiva.....	89
4.3. Comparadores .....	89
4.4. Horizonte temporal.....	89
4.5. Taxa de desconto.....	89
4.6. Desfechos de saúde .....	89



4.7.	Estimativa de recursos e custos.....	90
4.8.	Pressupostos.....	91
4.9.	Modelo econômico.....	91
4.10.	Análise de sensibilidade.....	93
4.11.	Validação.....	93
5.	RESULTADOS.....	93
	Resultados determinísticos do caso-base.....	93
	Resultados das análises de sensibilidade.....	94
6.	CONCLUSÕES.....	97
7.	REFERÊNCIAS.....	98
	MATERIAL SUPLEMENTAR 3 – ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO.....	99
	SUMÁRIO.....	101
1.	APRESENTAÇÃO.....	102
2.	CONFLITO DE INTERESSE.....	102
3.	INTRODUÇÃO.....	103
4.	MÉTODOS.....	103
4.1.	Perspectiva.....	103
4.2.	Horizonte temporal.....	103
4.3.	Preço proposto para incorporação.....	103
4.4.	Custos de tratamento.....	104
4.5.	Pressupostos.....	105
4.6.	Análise de sensibilidade.....	105
4.7.	Validação.....	106
4.8.	População e taxa de difusão da tecnologia.....	106
5.	RESULTADOS.....	108
5.1.	Resultados determinísticos do caso-base.....	108
5.2.	Resultados das análises de sensibilidade determinística unidirecional e multidirecional.....	110
	Cenário alternativo 1 – Custos de primeira cirurgia e revisão de cirurgia ortopédica.....	110
	Cenário alternativo 2 – Preços obtidos por média.....	110
	Cenário alternativo 3 – População elegível 30% maior.....	110
	Análise de sensibilidade unidirecional – Gráfico de Tornado.....	111
6.	CONCLUSÕES.....	112

## 1. APRESENTAÇÃO

Este Relatório de Recomendação, demandado pela Secretaria de Ciência Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde do Ministério da Saúde (SCTIE/MS), foi elaborado pelo Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde (NATS) do Instituto Nacional de Traumatologia e Ortopedia (INTO), em colaboração com a Secretaria-Executiva da Conitec, em decorrência da atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Osteogênese Imperfeita do Ministério da Saúde. O objetivo deste Relatório é avaliar eficácia, efetividade, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário das hastes telescópicas (extensíveis) para correção de deformidades ósseas e prevenção de fraturas, em crianças e adolescentes em fase de crescimento com diagnóstico de osteogênese imperfeita, na perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS).

## 2. CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram que não possuem conflitos de interesses com a matéria.

### 3. RESUMO EXECUTIVO

**Tecnologia:** Hastes intramedulares telescópicas (extensíveis).

**Indicação:** Uso em crianças e adolescentes em fase de crescimento com diagnóstico de osteogênese imperfeita (OI) submetidas à cirurgia ortopédica para correção de deformidades ósseas e prevenção de fraturas.

**Demandante:** Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE).

**Introdução:** A OI é uma doença genética caracterizada por fragilidade óssea e fraturas recorrentes por mínimo trauma, além de deformidades de ossos longos e, nos casos mais graves, consequente incapacidade funcional para deambulação. Além do tratamento medicamentoso para aumentar densidade mineral óssea, cirurgias ortopédicas com inserção de dispositivos intramedulares são indicadas para corrigir as deformidades e estabilizar as fraturas. Entre estes dispositivos implantáveis disponíveis estão: fios (Kirschner ou Steinmann) e hastes (flexíveis ou extensíveis). Com o objetivo de alinhar os ossos longos prevenindo e corrigindo curvaturas que propiciem fraturas, a escolha por haste extensível, também chamada telescópica, para criança ou adolescente ainda em fase de crescimento se justifica por sua capacidade de se estender, acompanhando o crescimento ósseo e, possivelmente, reduzindo o número de revisões cirúrgicas para substituição do implante. Contudo, apesar da evolução das hastes extensíveis ao longo dos anos, chegando ao atual modelo Fassier Duval (FD), assim como ocorre com as hastes e dispositivos não extensíveis, complicações pós-operatórias podem ocorrer e demandar a revisão cirúrgica.

**Pergunta:** O uso de hastes intramedulares telescópicas (extensíveis, tipo Fassier Duval) é seguro e eficaz para correção de deformidades ósseas, redução das incidências de fraturas, revisões e complicações cirúrgicas, além de incremento dos resultados de avaliações funcionais, em crianças e adolescentes em fase de crescimento com diagnóstico de OI, comparadas com hastes intramedulares e outros implantes não extensíveis?

**Evidências clínicas:** A evidência disponível sugere que hastes telescópicas (extensíveis) do tipo FD, implantadas tanto em fêmur quanto em tíbia de pacientes com OI, apresentam uma sobrevida livre de revisão cirúrgica para troca ou alterações no implante significativamente superior (96,2%; 92,3%; 92,3% e 88,1% para 12, 24, 36 e 48 meses, respectivamente) quando comparada a do conjunto de implantes não extensíveis, como hastes de Rush, hastes flexíveis e fios de Steinmann (89,5%, 60,5%; 52,4% e 40,7% para 12, 24, 36 e 48 meses, respectivamente). Com relação à segurança, a evidência aponta que com os implantes não extensíveis o risco de falha (denominada como a ocorrência da revisão cirúrgica) é 13,2 vezes o risco de falha da haste extensível do tipo FD, após ajuste para as variáveis: história cirúrgica, idade na cirurgia, localização do implante (fêmur vs. tíbia) e sexo. A taxa de revisão cirúrgica para haste extensível FD foi de 15,4% em comparação com 68,4% dos implantes não extensíveis. Entretanto, todos esses resultados devem ser interpretados com cautela, uma vez que foram provenientes de um único estudo comparativo, que possui limitações importantes como viés de seleção e de aferição, ao avaliar retrospectivamente dados de 21 indivíduos, incluindo 26 segmentos de membros inferiores (tíbia e fêmur) para a intervenção (haste FD) e 38 segmentos de membros inferiores para os implantes não extensíveis. Assim, a confiança geral da evidência foi graduada como muito baixa para revisão cirúrgica por falha do implante, considerando também a evidência indireta, e como baixa para sobrevida do implante livre de revisão cirúrgica. Tendo em vista que a OI trata-se de doença rara, o que *per se* implica em um menor poder estatístico dos achados e das associações e, considerando a escassez de estudos que comparam hastes FD com outros implantes não extensíveis, complementarmente, foram apresentadas as evidências de séries de casos com coleta retrospectiva de dados que descreveram e avaliaram resultados tanto das hastes FD quanto dos implantes não extensíveis, mas sem comparação entre estas tecnologias. Com tempos de seguimento de pacientes variando de 4 a 11 anos, estas séries relataram taxas de revisões cirúrgicas com as hastes FD com variação de 10% a 60% e com os implantes não extensíveis de 20% a 75%. Quanto à sobrevida livre de complicações, nestes estudos a haste FD apresentou resultados que variaram de 32% a 100% e os implantes não extensíveis de 25% a 63%, por períodos de 1 a

11 anos. Os estudos adicionais exploraram outros desfechos relevantes e não observados no estudo comparativo como: ocorrência de fraturas no segmento ósseo operado, resultados funcionais de mobilidade e deambulação, além de complicações pós-cirúrgicas relacionadas com o implante e que não conduziram o paciente à revisão; como também, as reoperações por complicações sem troca do implante. Tanto o planejamento como os desenhos metodológicos de todos os estudos não puderam controlar algumas variáveis e condições confundidoras.

**Avaliação de custo-efetividade:** Foi realizada uma avaliação de custo-efetividade no qual o modelo considerou o estudo comparativo que serviu de evidência para o Relatório. Com a idade média inicial de 5 anos dos indivíduos incluídos, considerou-se o horizonte de nove anos (tempo de crescimento estimado para o paciente) e o menor preço para haste telescópica FD (R\$ 11.898,19), fios de Kirschner (R\$ 7,14), fios de Steinmann (R\$ 11,20) ou hastes flexíveis (R\$ 1.800,00). Neste cenário, foi identificado que as hastes telescópicas evitam 1,39 revisões de cirurgia por paciente em nove anos, mediante investimento (i.e., custos médicos diretos totais) que variou de R\$ 12.412 a R\$ 18.017, a depender do comparador. Desta forma, hastes telescópicas FD apresentaram razão de custo-efetividade incremental (RCEI) de R\$ 12.990 (vs fios de Kirschner), de R\$ 12.981 (vs fios de Steinmann) e de R\$ 8.949 (vs hastes flexíveis). Em análises de sensibilidade univariadas (cenários e gráfico de tornado), as hastes telescópicas também apresentaram custos incrementais, e neste caso as RCEI variaram de R\$ 5.124 a R\$ 27.338, sendo as variáveis que mais influenciaram o modelo: o preço das hastes telescópicas; a quantidade de implantes utilizada por cirurgia e a probabilidade de revisão da cirurgia do comparador, no sexto ano do modelo. Em análises de sensibilidade multidirecionais probabilísticas, os achados corroboram os resultados das análises determinísticas, mostrando que as hastes telescópicas FD têm 95% de probabilidade de serem a opção custo-efetiva a um limiar de 1 PIB per capita (R\$ 33.593,82; em 2018).

**Análise de impacto orçamentário:** Na análise de impacto orçamentário, por demanda epidemiológica combinada à demanda aferida nos Centros de Referência para OI (CROI) de três estados brasileiros, foi considerado que o tamanho da população elegível seria entre 126 e 127 indivíduos ao ano (2022 a 2026) no território nacional e que 70% desta população utilizaria haste telescópica FD no quinto ano. Ainda, considerando os mesmos preços apresentados na avaliação econômica e sem considerar a efetividade das hastes FD em evitar revisões cirúrgicas, o cenário atual (sem haste telescópica FD) foi de R\$ 2,2 milhões ao longo dos cinco anos e o cenário proposto (com haste telescópica FD) de R\$ 5,8 milhões, resultando em uma estimativa de impacto orçamentário incremental acumulado em cinco anos de R\$ 3,6 milhões. Considerando análises de sensibilidade, o impacto orçamentário acumulado em cinco anos pode variar em um investimento de R\$ 2,6 milhões a R\$ 5,6 milhões, a depender do preço considerado, da inclusão de efetividade das tecnologias, da prevalência de osteogênese imperfeita e da proporção de indicação de cirurgia ortopédica.

**Recomendações internacionais:** Foi realizada busca por recomendações de uso de haste intramedular telescópica para pacientes com OI em outras agências de avaliação de tecnologias em saúde ao redor do mundo, a exemplo do Reino Unido, Canadá, Austrália, Escócia, Argentina e agências membros da Rede de Avaliação de Tecnologia em Saúde das Américas. Não foram localizadas recomendações na busca.

**Monitoramento do Horizonte Tecnológico:** Foram realizadas buscas no *site* do Food and Drug Administration (FDA) e Clinical Trials, com o propósito de verificar notificações ou novas tecnologias adotadas em estudos em desenvolvimento ou concluídos. Contudo, não foram encontradas notificações de mercado ou novas tecnologias substitutivas para hastes telescópicas. Completando as pesquisas, foram realizadas consultas nos bancos de dados Cortellis, Espacenet e Patentscope, de modo a evidenciar as patentes ou pedidos patentários existentes para as hastes intramedulares telescópicas, a partir de 2010. Nesta busca, foram encontrados três depósitos patentários chineses do ano de 2019 sob códigos: CN211381695, CN210990658 e CN110151288.

**Perspectiva do paciente:** A chamada pública para participar da Perspectiva do Paciente referente ao tema hastes telescópicas para correção de deformidades e prevenção de fraturas em crianças e adolescentes em fase de crescimento com osteogênese imperfeita ficou aberta entre 29/11/2021 e 02/12/2021. Seis pessoas se inscreveram. A

indicação dos representantes titular e suplente para fazer o relato da experiência foi feita a partir de sorteio em plataforma *on-line*, gravado e enviado a todos os inscritos. No relato, o paciente de OI tipo III relatou sucessão de fraturas, dores e deformidades que o acometeram principalmente ao longo da infância, quando, segundo ele, ainda não estavam disponíveis as hastes telescópicas e o tratamento com bifosfonatos, medicamentos que reduzem o risco de fraturas. Comparou com a situação atual, em que crianças com OI têm a possibilidade de se beneficiar dos recursos mencionados, conseguindo diminuir a ocorrência de fraturas e as dores decorrentes, preservando as funções motoras, diminuindo o sofrimento e garantindo maior qualidade de vida.

**Considerações finais:** As evidências que fundamentaram a avaliação da tecnologia são provenientes de uma pequena coorte retrospectiva. Tais evidências sugerem menor risco de falha das hastes FD e sobrevida superior quando comparadas ao grupo controle, além de menor taxa de revisão cirúrgica favorecendo as hastes FD. Entretanto, esses resultados estão sujeitos às limitações metodológicas do estudo comparativo encontrado, apresentando vieses de seleção e aferição, além da evidência indireta. Assim, a qualidade geral da evidência se torna insuficiente para garantir maior eficácia da haste telescópica FD no tratamento da osteogênese imperfeita, uma vez que existe  **muito baixa** confiança para revisão cirúrgica por falha do implante. A confiança na evidência foi **baixa** quanto a sobrevida do implante livre de revisão, nos resultados disponíveis até o momento. A avaliação econômica (AE) sugere benefício de hastes telescópicas FD mediante investimento para cada revisão de cirurgia ortopédica evitada na comparação com as opções disponíveis no SUS (fios de Kirschner, fios de Steinmann e hastes flexíveis). O impacto orçamentário (AIO) seria da ordem de R\$ 3,6 milhões para as cirurgias ortopédicas de aproximadamente 127 pacientes/ano, cerca de 635 ao longo de cinco anos. Tanto a avaliação econômica, quanto a análise de impacto orçamentário possuem limitações: i) os parâmetros de efetividade foram oriundos do único estudo comparativo identificado na revisão sistemática com sério risco de viés; ii) ausência de ajuste da eficácia em função da idade e, portanto, as estimativas para adolescentes apresentam grande incerteza uma vez que a idade média inicial dos indivíduos incluídos no estudo considerado para povoar o modelo foi de 5 anos de idade; iii) a definição de população elegível, por demanda epidemiológica combinada à demanda aferida, apresentou importantes lacunas e, portanto, foi necessária a utilização de algumas premissas; iv) quando efetividade foi considerada na AE e na AIO não foi possível considerar resultados de fraturas, deformidades ou complicações evitadas, em função da ausência de evidência clínica comparativa para estes desfechos. Assim, indicadores de eficiência (RCEI) e de viabilidade orçamentária (impacto orçamentário) apresentam substancial incerteza e podem ser otimizados a depender do desenvolvimento e da disseminação de evidências de maior validade interna e externa.

**Recomendação preliminar da Conitec:** O Plenário da Conitec, em sua 104ª Reunião Ordinária, realizada no dia 08/12/2021, deliberou, por unanimidade, sem nenhuma declaração de conflito de interesses, que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação das hastes telescópicas para correção de deformidades e prevenção de fraturas em crianças e adolescentes em fase de crescimento com osteogênese imperfeita. Considerou-se a baixa qualidade da evidência e a incerteza do impacto orçamentário.

## 4. CONTEXTO

A osteogênese imperfeita (OI) é uma doença do tecido conjuntivo provocada, em 90% dos casos, pela mutação nos genes dominantes de colágeno tipo I (COL1A1 e COL1A2), uma das principais proteínas da matriz óssea, deixando-a hipermineralizada e com predisposição às fraturas recorrentes por mínimo trauma, deformidades ósseas e baixa estatura. (1–4).

A comunidade científica ainda discute a respeito da mais adequada classificação da OI. Dentre as várias existentes, a proposta por Sillence em 1979 é a mais difundida mundialmente e tem como base os distúrbios do metabolismo do colágeno tipo 1 (5). Segundo Sillence et al. (1979) (6), a OI apresenta quatro subgrupos principais com base nas manifestações clínicas e nos achados radiológicos, apresentadas como tipos: I, II, III e IV. Essa classificação tem sido revisada e ampliada na medida em que se acumula conhecimento sobre a doença, como ocorreu com a proposta por Glorieux e Rauch (2004) (7), que incluiu também os indivíduos negativos para mutação do colágeno tipo I, com a adição dos tipos V, VI e VII, conforme apresentado no Quadro 1.

**Quadro 1.** Classificação dos tipos de OI e principais características clínicas.

Tipo	Severidade	Principais características clínicas	Mutações associadas
I	Leve, não deformante	Fragilidade óssea leve a moderada; altura normal ou levemente comprometida; escleras azuladas; perda auditiva.	COL1A1
II	Letal	Fragilidade óssea muito grave: múltiplas fraturas de costelas e ossos longos ao nascimento; deformidade pronunciada; ossos longos alargados; baixa densidade dos ossos do crânio nas radiografias; escleras escuras.	COL1A1 COL1A2
III	Deformidade severa	Fragilidade óssea moderada a grave: baixa estatura extrema; face triangular; escoliose grave; escleras acinzentadas; dentinogênese imperfeita.	COL1A1 COL1A2
IV	Deformidade moderada	Fragilidade óssea leve a moderada: baixa estatura moderada; escoliose leve a moderada; escleras normais ou acinzentadas (podem ser azuladas ou acinzentadas ao nascimento e até nos primeiros anos de vida); perda auditiva.	COL1A1 COL1A2
V	Deformidade moderada	Baixa estatura; deslocamento da cabeça do rádio; membrana interóssea mineralizado; calo hiperplásico; esclera branca; sem dentinogênese imperfeita.	IFITM5
VI	Deformidade moderada a severa	Moderada estatura; acúmulo de osteóide no tecido ósseo; padrão de lamelação óssea deformante, esclera branca.	SERPINF
VII	Deformidade moderada	Baixa estatura leve; úmero e fêmur curtos; coxa vara; esclera branca.	CRTAP

Fonte: Adaptada de Rauch e Glorieux (2004)(7)



## 4.1 Aspectos clínicos

Além das manifestações ósseas de deformidades e fraturas, os problemas do tecido conjuntivo podem resultar em articulações hiperextensíveis; esclera azulada; dentinogênese imperfeita e perda auditiva progressiva, provocada pelo deterioramento dos ossículos do ouvido médio. (8,9) A hipoplasia pulmonar ou aplasia (unilateral ou bilateral) pode estar presente por desenvolvimento incompleto do tecido pulmonar; além de prolapso da válvula mitral por degeneração. (10)

A baixa estatura é causada pela desorganização da placa do crescimento e as deformidades são mais frequentes nos ossos longos dos membros inferiores e dos membros superiores, podendo também ocorrer na coluna vertebral, resultando em escoliose e cifose. (10)

## 4.2 Aspectos epidemiológicos

Considerada doença rara, apresenta prevalência incerta, estimada entre 1:10.000 a 1:20.000 nascidos em países como Estados Unidos).(7)

No Brasil, foi estimada a prevalência de 12.000 pessoas acometidas no ano de 2012 pela então Associação Brasileira de Osteogênese Imperfeita (ABOI). Mas ainda não é clara a prevalência da doença e dos tipos (segundo classificação) no território nacional, pois não foram encontrados dados sobre o total de casos diagnosticados em plataformas oficiais.(11)

Entretanto, há uma Associação Nacional de Osteogênese Imperfeita (ANOI) com participação de pacientes e familiares. Além disso, em ao menos 11 estados brasileiros, os pacientes com OI são cadastrados e tratados em Centros de Referência em Osteogênese Imperfeita (CROI), os quais foram instituídos pela Portaria nº GM/MS 2305/2001. Nestes centros participam, ou são acionados, profissionais geneticistas, endocrinologistas, fisioterapeutas e ortopedistas. A referida Portaria estabeleceu as condições para que uma instituição se torne CROI e o Protocolo de Indicação de Tratamento Clínico da Osteogênese Imperfeita com o bisfosfonato pamidronato, incluindo os procedimentos hospitalares referentes à sua administração na Tabela de Procedimentos do SUS.(12)

Segundo demanda aferida em três CROI, localizados nos estados do Rio de Janeiro, do Rio Grande do Sul e da Bahia, estão em tratamento em 2021 cerca de 469 pacientes, dos quais 45 são menores de 2 anos e 223 possuem idade entre 2 e 14 anos. Destes pacientes em crescimento, 160 já foram submetidos à cirurgia (osteotomia) devido a fraturas. Além disso, cerca de 66 desta população aferida foram submetidos à (ou possuem indicação e aguardam) cirurgia com haste intramedular para alinhar deformidade ou fratura.



### 4.3 Tratamento recomendado

O tratamento cirúrgico da OI é indicado para correção do arqueamento dos ossos longos, desalinhamento rotacional, deformidade angular e prevenção ou redução da incidência de fraturas em casos graves, devendo ser conduzido com fisioterapia e associado ao tratamento farmacológico, que consiste no uso de bisfosfonatos e medicamentos com ação sobre a densidade mineral óssea, dentre outras inovações farmacológicas.(1)

A intervenção cirúrgica consiste em realizar osteotomias para corrigir as deformidades e a angulação do osso com o implante de fios ou hastes intramedulares, pois esses dispositivos permitem alinhamento ósseo. No caso específico da OI, placas e parafusos não são indicados uma vez que a qualidade óssea reduzida resulta em uma mobilização precoce destes implantes, fazendo com que a placa deslize, além da possível ocorrência de osteólise com risco de fratura no sítio da placa. Na OI do tipo V e VI, o uso de placas também tem sido associado à formação de calo ósseo hipertrófico. (13,14)

Na indicação do procedimento cirúrgico deve-se levar em conta a qualidade do osso, a presença e o grau das deformidades, a patologias concomitantes e as modificações ósseas induzidas pelo uso dos bisfosfonatos, como o aumento da espessura cortical. (15)

Outro ponto importante é o de que as crianças com OI podem chegar a crescer 2 cm por ano, precisando substituir seus implantes após algum período. Por esta razão, torna-se fundamental o uso de dispositivos com invasão mínima e alta fixação óssea, como o uso de implantes intramedulares, cujo uso consiste na colocação de elementos metálicos no espaço medular do osso, trazendo estabilidade e correção de deformidades e de fraturas. Os implantes de última geração são classificados em três tipos: rígidos, flexíveis e telescópicos.(16)

O padrão ouro do tratamento cirúrgico da OI consiste no implante de haste intramedular telescópica (extensível). Esta foi desenhada para acompanhar o crescimento progressivo dos ossos longos (fêmur, tíbia e úmero) e é formada por dois componentes: a parte proximal, que é tubular e fixada por meio de uma rosca de maior diâmetro, chamada haste fêmea, e a haste denominada macho, que é um obturador inserido na haste fêmea que tem sua fixação distal nas epífises, permitindo que se estenda, deslizando conforme o osso cresce. (17) No entanto, as hastes telescópicas têm disponibilidade limitada devido ao maior custo e ao necessário treinamento profissional para sua implantação. Além disso, implantes não extensíveis como os fios ósseos são preferidos quando se trata de crianças muito pequenas, cujos ossos podem ser estreitos para uma haste, ou para aqueles que se aproximam da maturidade esquelética, cujos ossos não serão mais alongados. (18,19)

As hastes elásticas de titânio (do inglês *titanium elastic nails* - TEN) também são opções de implantes não extensíveis e de pequeno diâmetro, embora de custo elevado. Técnica cirúrgica com inserção de duas hastes TEN

simultaneamente no canal medular tem sido aplicada para simulação do deslize da haste telescópica, porém, os resultados são controversos e o custo duplicado.(20)

Apesar da ausência de um consenso científico, alguns fatores devem ser levados em consideração antes de submeter o paciente ao implante de uma haste intramedular, como: idade do paciente, deformidade do osso (20° a 30° é geralmente aceito como limiar para o aumento do risco de fraturas), número de fraturas, estado funcional e tipo de haste intramedular e de fios de Kirschner ou de Steinmann disponíveis.(21)

O sistema público de saúde brasileiro oferta algumas tecnologias para o tratamento cirúrgico da OI. O Quadro 2 abaixo apresenta os produtos já incorporados à tabela SUS, juntamente com o código SIGTAP.

**Quadro 2.** Produtos disponíveis na Tabela SUS para tratamento cirúrgico da osteogênese imperfeita.

PRODUTO	CÓDIGO SIGTAP
Haste intramedular flexível para uso infantil	07.02.03.054-6
Fio de Kirschner	07.02.03.134-8
Fio tipo Steinman Rosqueado	07.02.03.033-3

Fonte: Tabela SIGTAP (acesso 14 de setembro 2021)

#### 4.4 Histórico de desenvolvimento da tecnologia avaliada

A técnica cirúrgica para tratamento das deformidades e das fraturas dos ossos longos na OI, por meio de hastes intramedulares, foi introduzida em 1959 por Sofield e Millar e consistiu na realização de várias osteotomias para estabilização e alinhamento ósseo com implantes com a ponta reta - haste *Sofield* ou com a ponta curva - haste de *Rush*. (22,23)

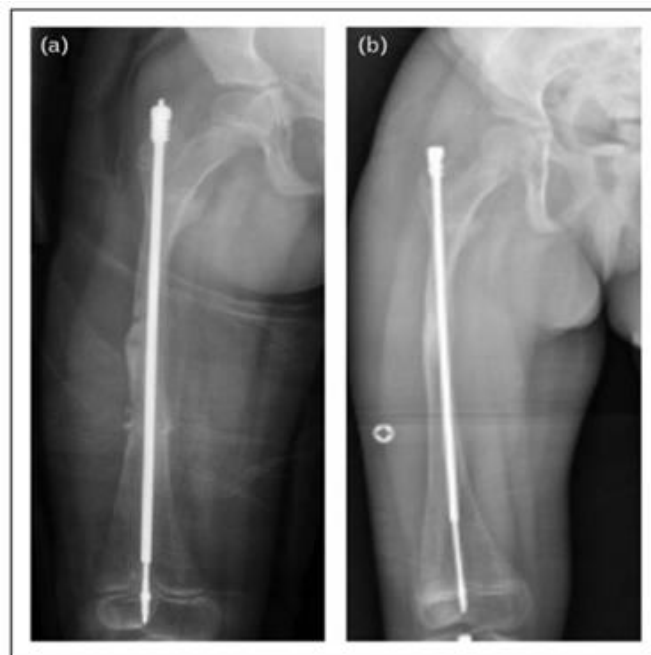
Inicialmente, as hastes não eram extensíveis, assim, não se alongavam com o crescimento da criança, que, ao longo do tempo, eram submetidas a várias revisões cirúrgicas. (22,23) O crescimento ósseo longitudinal para além das extremidades estáticas das hastes cria um segmento de osso sem suporte e predisposto à deformidade secundária, assim como fratura e cirurgia subsequente.(19) Em 1963, foi desenvolvida a haste intramedular telescópica de *Bailey-Dubow*, desenhada para se estender como um telescópio, acompanhando o crescimento do osso. Esta também consiste em uma haste externa tubular (fêmea) e uma haste interna (macho) telescópica, porém ambas com um componente em “T” nas extremidades para serem fixadas na epífise. Apesar de inovadoras, as hastes extensíveis resultaram em altas taxas de complicações, como soltura e migração intraóssea, conduzindo às cirurgias de revisões.(24)

Posteriormente, desenvolveu-se a haste telescópica de Sheffield, evoluindo com a questão da fixação da peça em “T” por meio de artrotomia distal da articulação e penetração através da superfície articular para instalar o

obturador dentro da articulação, com osteotomia maleolar medial ou transecção do ligamento deltoíde, mas as complicações quanto à migração ainda eram reportadas e adicionadas às complicações intraoperatórias.(25)

Em 2001, surge a haste telescópica (extensível) de terceira geração Fassier Duval (FD), com técnica cirúrgica menos invasiva que necessita de um único ponto de inserção rosqueado, sem necessidade da realização de artrotomia do joelho ou do tornozelo. Assim, a inovação proporcionada pela haste FD superou as hastes telescópicas tradicionais como a Bailey-Dubow ou a Sheffield, que já não estão mais disponíveis no mercado. A redução do tempo de reabilitação e do sangramento, além da possibilidade do tratamento de vários segmentos ósseos durante um mesmo procedimento cirúrgico, são outras vantagens das hastes FD. (21,22,26)

Contudo, o procedimento envolve técnica meticulosa e necessária experiência do cirurgião para garantir a correção das deformidades e a instalação adequada dos componentes das hastes, o que requer uma curva íngreme de aprendizado. (27) A Figura 1 apresenta o implante de uma haste FD no fêmur de uma criança.



Fonte: Perea e Green (22) (2021).

**Figura 1.** Imagem radiográfica de pós-operatório de realinhamento por haste FD no fêmur direito.

## 5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

### 5.1. Características gerais

A tecnologia avaliada apresenta-se descrita no Quadro 3. O resumo das informações sobre contraindicações, cuidados e precauções, advertências e eventos adversos são provenientes do material publicado e disponível no *site* da Anvisa para o registro da haste FD e as instruções de uso do produto, revisado em 2017. (28)

**Quadro 3.** Ficha com a descrição técnica da tecnologia.

<b>Tipo</b>	Produto para saúde
<b>Nome técnico</b>	Haste óssea
<b>Nome comercial</b>	Haste Intramedular telescópica Fassier Duval - Pega Medical® (IMPOL, Iconacy, Tylos, Implantcast, STRYKER, ORTHOFIX, ORTOSELECTH)
<b>Apresentação/ embalagem</b>	As hastes são fabricadas em aço inoxidável de grau médico (316L, ASTM 138), embaladas individualmente em um tubo plástico de polietileno fechado com tampas de PVC e disponível nos seguintes diâmetros: 3,2; 4,0; 4,8; 5,6; 6,4; 7,2; 8,0; 9,0 e 10,0 mm, com comprimento de 192 a 416 mm.
<b>Detentor do registro</b>	Orthofix do Brasil LTDA
<b>Fabricante</b>	PEGA MEDICAL INC – CANADÁ
<b>Indicação aprovada na Anvisa</b>	Como implante temporário em pacientes pediátricos com OI para auxiliar no processo de cicatrização de fraturas de diáfises longas, osteotomias, mal união e não união, bem como na prevenção de fraturas maiores no fêmur, tibia e úmero sem dilacerar a placa de crescimento ósseo. Indicada ainda para fins de alongamento ou encurtamento do osso em conjunto com fixadores externos em pacientes pediátricos ou de baixa estatura com discrepância de comprimento do membro.
<b>Indicação proposta</b>	Como implante na correção de deformidades ósseas e prevenção de fraturas em crianças e adolescentes com diagnóstico de OI em período de crescimento.
<b>Forma de administração</b>	Selecionar a haste apropriada para o sítio de inserção no fêmur, tibia e/o úmero considerando também o tamanho e comprimento mais adequado a cada situação clínica com auxílio de técnicas de raio X. Após a cirurgia, realizar acompanhamentos que determinarão a necessidade de remoção ou substituição das hastes.
<b>Questões adicionais</b>	O uso da tecnologia requer um cirurgião familiarizado com os processos de implante de hastes intramedulares e com o manuseio dos instrumentos e componentes do sistema de Haste Intramedular Telescópica Fassier Duval. O procedimento cirúrgico exige um conjunto de instrumentais compostos pelos seguintes itens: chave direcionadora macho; chave direcionadora fêmea; recuperador macho; cortador macho; cortador fêmea; sonda; brocas; desbastadoras; fio direcionador da broca; vareta impulsora e cabo-T.
<b>Patente</b>	US Patent 6.524.313

**Fonte:** Instruções de uso do produto (29); ANVISA (*website*), USPTO - *United States Patents and Trademark Office (website)* (29).

## Contraindicações

A haste FD está contraindicada nos seguintes casos: presença de sensibilidade ao material de constituição da haste; infecção do tipo ativa ou latente; sepses; osteoporose (qualidade ou quantidade insuficiente de osso) e em pacientes com condições neurológicas ou mentais que não sejam capazes de seguir as instruções pós-operatórias fornecidas pelo cirurgião.

## Cuidados e precauções

A haste FD é de uso único. O reprocessamento ou a reimplantação da haste, mesmo que isenta de danos aparentes, pode eventualmente levar a falhas no implante devido a pequenos defeitos ou stresses internos. Antes do uso é recomendado que todas as hastes sejam inspecionadas visualmente de forma a verificar defeitos e possíveis avarias. Devem ainda ser limpas e esterilizadas uma vez que são fornecidas em estado não estéril.

A haste não substitui o osso saudável e sua sobrevida está intimamente relacionada a carga de peso e níveis de atividade do indivíduo que recebeu o implante. Em situações em que não há uma união óssea sólida, o peso do membro *per si*, as forças musculares ligadas à movimentação dos membros ou tensões repetidas de magnitude presumivelmente pequena podem suceder falha do implante.

A inserção da haste é de uso exclusivo profissional exigindo manuseio por cirurgiões competentes para processos de fixação ortopédica com conhecimento do produto. É indicada, antes do processo cirúrgico, a familiaridade do cirurgião com os dispositivos e os procedimentos cirúrgicos, inclusive para remoção.

Outras precauções gerais devem ser observadas:

- a) As hastes são compostas de aço inoxidável e não devem ser usadas em conjunto com implantes de outros metais diferentes sob pena de ocorrer reações eletrolíticas;
- b) Não devem ser empregados produtos de outros fabricantes em conjunto com componentes da haste FD;
- c) O manuseio das hastes deve ser cuidadoso de forma a evitar arranhões, entalhamentos ou danos de qualquer natureza capazes de reduzir a resistência funcional do componente;
- d) Escolhas inapropriadas ou hastes posicionadas de forma incorreta podem resultar em soltura, dobra, rachadura do dispositivo ou até fratura óssea. Assim, deve ser selecionada haste de modelo e dimensões adequadas para cada indicação e paciente;
- e) Hastes maiores e mais compridas podem ser mais apropriadas para a correção das fraturas instáveis, fraturas gravemente fragmentadas ou localizadas em região metafisária;

- f) Não deve ser colocado peso sobre a fratura a menos que haja evidência radiológica de formação de calo ósseo. Em casos em que há lentidão da formação de calo, pode ser necessário realizar a dinamização do implante, enxerto ósseo ou substituição do implante;
- g) Há um risco de contaminação biológica no manuseio de hastes explantadas uma vez que estas entram em contato com tecidos e fluidos corporais; assim, após remoção, as hastes devem ser tratadas como material potencialmente contaminante. Recomenda-se ainda que as peças sejam inutilizadas.

### **Advertências**

Caso a haste seja implantada por técnica imprópria há uma maior probabilidade de falhas no implante a exemplo de migração ou soltura. Peso excessivo sob o implante somado a demora na união, não união ou união incompleta podem resultar em quebra ou dano do dispositivo.

### **Eventos adversos**

Os possíveis efeitos adversos relacionados ao uso de hastes FD são:

- a) Frouxidão, arqueamento ou quebra dos componentes implantados;
- b) Perda do posicionamento anatômico ocasionando uma má união;
- c) Presença de dor devido à formação de cicatrizes e/ou comprometimentos neurológicos;
- d) Riscos inerentes ao processo cirúrgico e uso de anestesia;
- e) Ruptura do implante devido a não união ou atraso na união;
- f) Reações de sensibilidade ou alérgicas devido à presença de corpo estranho.

## **5.2 Preço da tecnologia**

O preço de hastes telescópicas FD não é regulado e, portanto, foi considerada como fonte de informação o Portal de Compras do Governo Federal - ComprasNet (Catálogo de Materiais (CATMAT) e Serviços (CATSER)) (<https://www.gov.br/compras/pt-br>) e o Banco de Preços em Saúde (<http://bps.saude.gov.br/login.jsf>). A busca no CATMAT/CATSER teve por objetivo a identificação do código BR para cada tamanho e diâmetro das hastes e dos fios. Em posse dos códigos BR, foi realizada consulta nas atas de registro de preço de processo de licitação, por material/serviço por ano (2019, 2020 e 2021). No Quadro a seguir são apresentados os preços identificados, segundo diâmetro, comprimento e solicitante.

**Quadro 4.** Preços de aquisição de hastes intramedulares telescopadas (extensíveis) FD em ata de registro de preços de processo de licitação.

<b>Código BR</b>	<b>Vencedor / marca da haste</b>	<b>Custo (R\$)</b>	<b>Diâmetro</b>	<b>Comprimento</b>	<b>Solicitante</b>
------------------	----------------------------------	--------------------	-----------------	--------------------	--------------------

423019	BIOSINTESE HOSPITALAR LTDA - MARCA: ORTOPHIX	12.142,34	3,2 mm	202 mm	INTO - MS
42020	BIOSINTESE HOSPITALAR LTDA - MARCA: ORTOPHIX	11.898,19	3,2 mm	194 mm	INTO - MS
423019	BIOSINTESE HOSPITALAR LTDA - MARCA: ORTOPHIX	23.156,86	3,2 mm	202 mm	HNMD – Marinha do Brasil

HNMD: Hospital Naval Marcílio Dias; INTO: Instituto Nacional de Traumatologia e Ortopedia; MS: Ministério da Saúde.  
Fonte: Elaboração própria.

Houve dificuldade em conhecer os reais valores das hastes telescópicas desembolsados pelas instituições de orçamento independente e que já fazem aquisição destas hastes em suas compras públicas por meio de pregão. Isso se deve ao fato do uso pouco coerente dos códigos BR relacionados a hastes telescópicas nos editais de compras de implantes diversos, segundo os descritivos apresentados nos editais de diferentes instituições como hospitais universitários, institutos e hospitais militares. Assim, os preços registrados para haste FD apresentavam variação maior que 50 vezes entre os maiores e menores preços desta tecnologia. Desta forma, optou-se por considerar os valores encontrados que estavam condizentes com os descritivos e com disponibilidade de nota fiscal derivada do desembolso.

## 6. RELEVÂNCIA DO PROBLEMA

Crianças e adolescentes em fase de crescimento com diagnóstico de OI podem apresentar deformidades importantes nos ossos longos dos membros superiores e inferiores, além de fraturas recorrentes devido ao grau das deformidades. A inserção de dispositivos intramedulares possibilita alinhar os ossos longos corrigindo e prevenindo curvaturas que propiciam fraturas. Entre os implantes disponíveis, a escolha por haste telescópica (extensível) parece se justificar por sua capacidade de se estender, acompanhando o crescimento ósseo e, possivelmente, reduzindo o número de revisões cirúrgicas para substituição do implante e, conseqüentemente, a exposição destes pacientes aos riscos de cada procedimento, além do número de internações e custos. Contudo, apesar da evolução das hastes extensíveis ao longo dos anos, assim como ocorre com as hastes e dispositivos não extensíveis, complicações pós-operatórias podem ocorrer e ainda demandar a revisão cirúrgica.

## 7. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

Entendendo a possível escassez de estudos, por se tratar de um procedimento cirúrgico, em população infantil, além da condição rara da patologia, no processo de busca de evidências científicas foi definido como critério para inclusão de estudos elegíveis: desenhos experimentais e observacionais comparativos, primários ou secundários, que tenham avaliado tanto haste telescópica quanto implantes não extensíveis.



Após busca nas bases de dados Medline (PubMed), Cochrane e Embase, foram selecionados 41 estudos por pares de revisores, sendo incluída uma coorte comparativa retrospectiva.(19) Os demais estudos observacionais proveniente da estratégia de busca, 12 séries e três relatos de casos, foram avaliados como estudos complementares.(15,17,22,27,30–40)

A extração dos dados foi realizada por pares de revisores, por meio de instrumento pré-validado, e a avaliação da qualidade da coorte comparativa foi realizada por meio do instrumento ROBINS-I. Para as séries e os relatos de casos, foram utilizadas ferramentas de avaliação crítica desenvolvidas pelo Instituto Joanna Briggs (JBI) destinadas a esses desenhos de estudos.

A coorte incluída de Spahn et al. 2019 teve como objetivo comparar o risco de falha entre a haste telescópica FD e os implantes não extensíveis (ou estáticos), avaliando apenas dois desfechos de interesse: **sobrevida dos implantes livre de revisão e revisão cirúrgica por falha**. A população desta coorte foi composta por 21 pacientes com diagnóstico de OI que foram submetidos, entre 1995 e 2015, a tratamento cirúrgico devido a fraturas ou deformidades tibiais e femorais, com hastes FD ou implantes não extensíveis (hastes Rush, hastes flexíveis ou fios de Steinmann).

Após excluir segmentos com menos de dois anos de acompanhamento, além daqueles tratados em outras instituições ou com pobre documentação, a coorte final foi constituída por 64 segmentos tibiais ou femorais (n = 21 pacientes), com prevalência de 50% para o tipo III de OI nos membros com haste FD e 63% naqueles com implantes não extensíveis.

A coleta de dados de registros médicos de um único centro de saúde se deu de forma retrospectiva. As hastes FD foram implantadas em 26 segmentos e os implantes não extensíveis em 38 segmentos, sendo: 24 hastes Rush (63%), 14 hastes flexíveis (37%) e dois pinos de Steinmann (5%). Foram consideradas para a comparação apenas as implantações primárias.

Entre as variáveis confundidoras, foi avaliado o uso de bisfosfonatos pelos pacientes com segmentos com FD (65,4%) e implantes não extensíveis (57,9%). Análises de regressão de riscos proporcionais de Cox foram usadas para comparar o risco das falhas que resultaram em revisão entre os dois tipos de implantes. Análises de regressão binomial negativa foram usadas para comparar a incidência de procedimentos cirúrgicos nas duas categorias. Porém, tanto o planejamento quanto o desenho metodológico do estudo não puderam controlar algumas variáveis e condições confundidoras.

## 7.1. Efeitos desejáveis da tecnologia

A haste FD foi criada para dar estabilidade no período de crescimento ósseo. Espera-se que o implante, quando utilizado em pacientes pediátricos com OI: reduza a angulação da deformidade óssea; reduza a ocorrência de fraturas

no segmento ósseo que sofreu a intervenção; reduza a revisão cirúrgica para troca do implante devido ao crescimento e melhore os resultados funcionais de mobilidade e deambulação. Porém, na coorte comparativa utilizada como fonte de evidência deste relatório foram avaliados o tempo de sobrevida livre de revisão cirúrgica, bem como a ocorrência desta revisão como um desfecho substituto para a falha do implante, definido como qualquer intervenção cirúrgica não planejada que resultou em modificação ou substituição do dispositivo.

### Sobrevida dos implantes livre de revisão

Na coorte comparativa de Spahn et al. 2019, a sobrevida livre de revisão das hastes FD foi significativamente superior (96,2%; 92,3%; 92,3% e 88,1% para 12, 24, 36 e 48 meses, respectivamente) a dos implantes não extensíveis (89,5%; 60,5%; 52,4% e 40,7% para 12, 24, 36 e 48 meses, respectivamente).

Resultados dos estudos adicionais, série e relatos de casos, foram sintetizados e apresentados para se conhecer o comportamento dos desfechos propostos na busca por evidências clínicas e não explorados no estudo comparativo, além da diversidade de cenários de mundo real vivenciados por especialistas.

Algumas séries e relatos de casos estimaram a sobrevida dos implantes livre de complicações e não somente livre de revisões. Logo, a sobrevida livre de complicações da haste FD variou de 32% a 100% e dos implantes não extensíveis de 25% a 63%, com tempo de seguimento variando entre 1 e 11 anos.

## 7.2. Efeitos indesejáveis da tecnologia

As hastes FD podem apresentar complicações como a ocorrência de afrouxamento ou soltura da fixação, flexão (dobramento), migração intra-articular da haste, além de dor em decorrência de comprometimento neurológico periférico ao implante e sua ruptura devido a não união ou atraso na união óssea. Estas complicações podem ou não resultar em revisões cirúrgicas para troca ou alteração no implante.

### Revisão cirúrgica por falha do implante intramedular

**Hastes FD:** na coorte comparativa de Spahn et al. 2019, 4 de 26 (15,4%) hastes passaram por revisão devido às seguintes falhas: flexão ou dobra da haste, 1/26 (3,8%); soltura da haste, 2/26 (7,7%) e refratura e/ou remoção do implante, 1/26 (3,8%). Após ajuste para as variáveis: história cirúrgica, idade na cirurgia, localização do implante (fêmur vs. tíbia) e sexo, a evidência apontou que o risco de falha que conduziu à revisão do implante não extensível foi 13,2 vezes (IC de 95%: 2,5 a 69,6;  $p = 0,0024$ ) o risco de falha que conduziu à revisão das hastes FD.

**Implantes não extensíveis:** as revisões aconteceram na coorte devido às seguintes falhas (68,4%): proeminência do implante, 2/38 (5,3%); migração do implante, 4/38 (10,5%); flexão ou dobra, 12/38 (31,6%); soltura, 5/38 (13,2%), e

refratura e/ou remoção do implante, 3/38 (7,9%). As falhas não foram individualizadas entre os diferentes implantes não extensíveis presentes na população do estudo.

Com tempos de seguimento de pacientes variando de 4 a 11 anos, nos estudos adicionais a taxa de revisão cirúrgica da haste FD variou de 10% a 60% e dos implantes não extensíveis de 20% a 75%.

Outros desfechos relevantes investigados nos estudos adicionais e não observados no estudo comparativo foram: ocorrência de fraturas no segmento ósseo operado; resultados funcionais de mobilidade e deambulação; sobrevida livre de complicações e reoperações por complicações sem troca do implante.

### 7.3. Qualidade geral das evidências (GRADE)

A confiança na evidência apresentada pelo estudo comparativo de Spahn et al. 2019 foi avaliada por meio da ferramenta *Grades of Recommendation, Assessment, Development, and Evaluation* - GRADE. Para o desfecho “revisão cirúrgica por falha do implante”, a confiança na evidência foi considerada **MUITO BAIXA** devido a presença de vieses de seleção e avaliação, além da ausência de dados e da evidência indireta. Para “sobrevida do implante livre de revisão”, a confiança na evidência foi **BAIXA** (Quadro 5), pois não avalia a necessidade de revisão, mas o acesso à cirurgia de revisão. Outro aspecto considerado foi o (n) amostral pequeno do estudo.

**Quadro 5.** Avaliação da confiança da evidência por meio da ferramenta GRADE.

Avaliação da Evidência							Nº de pacientes		Efeito		Confiança	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Hastes telescópicas (extensíveis) Fassier Duval (FD)	Hastes intramedulares não extensíveis, fio de Kirschner ou fio de Steinmann	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		

Revisão cirúrgica por falha<sup>d</sup> do implante (seguimento: 5 anos; avaliado com: Ocorrência de cirurgia com modificação ou substituição do implante)

1	estudo observacional	grave <sup>a</sup>	não grave	grave <sup>b</sup>	grave <sup>c</sup>	nenhum	4/26 (15.4%)	26/38 (68.4%)	RR 0.22 (0.09 para 0.57)	534 menos por 1.000 (de 623 menos para 294 menos)	⊕○○○ Muito baixa	IMPORTANTE
---	----------------------	--------------------	-----------	--------------------	--------------------	--------	--------------	---------------	--------------------------	---	---------------------	------------

Sobrevida do implante (seguimento: variação 1 anos para 4 anos; avaliado com: tempo decorrido e falha do implante)

1	estudo observacional	grave <sup>a,d</sup>	não grave	não grave	grave <sup>c,e</sup>	nenhum	Tx sobrevida das hastes FD em: 12 meses = 96,2% (75,7 a 99,4%) 24 meses = 92,3% (72,6 a 98%) 36 meses = 92,3% (72,6 a 98%) 48 meses = 88,1% (67,5 a 96%) Tx sobrevida dos implantes não extensíveis em: 12 meses = 89,5% (74,3 a 96%) 24 meses = 60,5% (43,3 a 74%) 36 meses = 52,4% (35,5 a 66,8%) 48 meses = 40,7% (25 a 56%)			⊕⊕○○ Baixa	IMPORTANTE
---	----------------------	----------------------	-----------	-----------	----------------------	--------	--	--	--	---------------	------------

IC: Intervalo de confiança; RR: Risco Relativo

- a. Estudo retrospectivo com busca de dados em prontuários com possibilidades de dados incompletos. Viés de seleção dos casos, excluiu membros com < de 2 anos de seguimento e aqueles tratados em outra instituição ou com pobre documentação.
- b. Domínio penalizado por evidência indireta, uma vez que o desfecho sobrevida livre de revisão cirúrgica é um desfecho de sobrevida livre de complicação
- c. Desfecho baseado em único estudo com n amostral pequeno.
- d. Desfechos medidos a partir da revisão cirúrgica. Falhas de implantes não revisados não foram computadas.
- e. O risco de falha do implante de hastes não extensíveis foi 13,2 vezes o risco de falha da haste FD, com muito amplo IC. RR: 13,2 (IC95% 2,5-69,6 p=0,0024)..

**Pergunta:** Hastes telescópicas (extensíveis) Fassier Duval (FD) comparado a hastes intramedulares não extensíveis, fio de Kirschner ou fio de Steinmann para Crianças (>2 anos) e adolescentes, em fase de crescimento, com diagnóstico de osteogênese imperfeita, submetidas à cirurgia ortopédica.

**Referência:** - Spahn et al. (2019)

Neste processo de avaliação (Quadro 6) foi utilizado a ferramenta ROBINS-I para identificação de vieses no estudo comparativo.

**Quadro 6.** Avaliação da qualidade metodológica de estudo observacional comparativo segundo a ferramenta ROBINS-I.

Estudo	Viés de confusão	Viés na seleção dos participantes do estudo	Viés na classificação das intervenções	Viés por desvios das intervenções pretendidas	Viés por perda de dados	Viés na avaliação de desfechos	Viés de seleção dos resultados reportados	Avaliação do risco de Viés global
Spahn 2019	Baixo	Sério	Baixo	Baixo	Moderado	Moderado	Baixo	Sério

Fonte: Elaboração própria, segundo resultados das avaliações.

A exclusão de pacientes com seguimento contínuo inferior a dois anos introduziu importante viés de seleção na amostra da coorte por se tratar de pacientes elegíveis, cujos resultados podem interferir na mensuração dos desfechos de interesse. Apesar disso, os autores apresentaram desfechos de sobrevida das hastes após 12 e 24 meses de acompanhamento, o que torna esse resultado ainda mais questionável.

Foi identificada a presença de viés de aferição (avaliação de desfechos), haja vista o relato de que o mesmo médico avaliou os exames de imagem e mediu os desfechos, com pleno conhecimento da exposição de interesse.

Mais um ponto importante a ser considerado é que a natureza retrospectiva do estudo aumenta a possibilidade da existência de dados incompletos (perda de dados), uma vez que a qualidade das informações coletadas é desconhecida, permitindo apenas a avaliação das variáveis registradas. Ao considerar como falha do implante a submissão à revisão cirúrgica, deixa-se de computar as falhas dos implantes que não culminaram em uma revisão cirúrgica.

A evidência complementar foi extraída de estudos que não são comparativos, mas séries e relatos de casos. Os desfechos destes estudos não foram considerados no GRADE devido a carga de viés que estes estudos apresentaram e a pouca utilidade prática oriunda desta análise.

#### **7.4. Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis**

Na coorte comparativa selecionada, a taxa total de revisões, cirurgias planejadas e por falha, dos implantes não extensíveis foi 7,8 (IC de 95%: 1,8 a 33,0;  $p = 0,0056$ ) vezes a taxa total de cirurgias planejadas e por falha das hastes FD. O estudo também sugeriu que o risco de falha que conduziu à revisão do implante não extensível foi 13,2 vezes (IC de 95%: 2,5 a 69,6;  $p = 0,0024$ ) o risco de falha que conduziu à revisão das hastes FD.

Como limitação, podemos citar que o estudo se propôs a avaliar principalmente desfechos relacionados com o efeito indesejável 'revisão cirúrgica', sugerindo em seus resultados que a haste FD tem menor risco para revisão por falha, comparado com o risco dos implantes não extensíveis. Para tanto, a confiança global da evidência foi muito baixa. Outra limitação do estudo foi não apresentar de forma clara o resultado relacionado com a 'ocorrência de fratura do membro operado', pois este foi sumarizado com o desfecho 'remoção do implante'. Além disso, não foram considerados desfechos relacionados com resultados de avaliações funcionais como mobilidade e deambulação.

## 8. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

### 8.1. Avaliação econômica

Foi realizada uma avaliação de custo-efetividade com horizonte de nove anos (tempo de crescimento estimado para o paciente de 5 anos) e considerando o menor preço para haste telescópica FD (R\$ 11.898,19), fios de Kirschner (R\$ 7,14), fios de Steinmann (R\$ 11,20) ou hastes flexíveis (R\$ 1.800,00).

Assim, neste cenário, foi identificado que hastes telescópicas evitam 1,39 revisões de cirurgia por paciente em nove anos, mediante investimento (i.e., custos médicos diretos totais) que variou de R\$ 17.342 a R\$ 18.017, a depender do comparador. Dessa forma, hastes telescópicas FD apresentaram razão de custo-efetividade incremental (RCEI) de R\$ 12.990 (vs. fios de Kirschner), de R\$ 12.981 (vs. fios de Steinmann) e de R\$ 8.949 (vs. hastes flexíveis).

**Tabela 1.** Resultados da avaliação econômica conduzida (caso-base).

Comparadores	Custos (R\$)	Risco de revisão da cirurgia ortopédica	Custo por revisão da cirurgia ortopédica (R\$)
Hastes telescópicas (extensíveis) FD	25.778	0,78	32.891
Hastes fixas (fios de KIRSCHNER)	7.761	2,17	3.575
Hastes fixas (fios de STEINMANN)	7.774	2,17	3.581
Hastes flexíveis	13.320	2,17	6.136
			<b>RCEI (R\$)</b>
Incremental (Hastes FD - Fios de Kirschner)	18.017	1,39	12.990
Incremental (Hastes FD - Fios de Steinmann)	18.004	1,39	12.981
Incremental (Hastes FD - Hastes flexíveis)	12.412	1,39	8.949

Fonte: Elaboração própria.

Em análises de sensibilidade univariadas (gráfico de tornado e cenários), as hastes telescópicas também apresentaram custos incrementais, e neste caso as RCEI variaram de R\$ 5.124 a R\$ 20.280. Sendo as variáveis que mais influenciaram o modelo: o preço de hastes telescópicas, a quantidade de implante utilizada por cirurgia e a probabilidade de revisão da cirurgia do comparador no sexto ano do modelo. Em análises de sensibilidade multidirecionais probabilísticas, os achados corroboram os resultados das análises determinísticas, mostrando que as hastes telescópicas FD têm 95% de probabilidade de ser a opção custo-efetiva a um limiar de custo-efetividade de 1 PIB per capita (R\$ 33.593,82; em 2018).

Esta avaliação econômica apresenta algumas limitações: i) impossibilidade de identificar a eficiência dos tratamentos, considerando *switch*; ii) ausência de ajuste da eficácia em função da idade e, portanto, as estimativas para adolescentes apresentam grande incerteza uma vez que a idade média inicial dos indivíduos incluídos no estudo

considerado para povoar esse modelo foi de 5 anos de idade; iii) ausência de uma análise de custo-utilidade (resultados em QALY) pela ausência de parâmetros de utilidade para população brasileira ou, minimamente, crianças e adolescentes em fase de crescimento com osteogênese imperfeita; iv) impossibilidade de identificar a eficiência dos tratamentos segundo outros desfechos, como fraturas, deformidades ou complicações evitadas, em função da ausência de evidência clínica comparativa para estes desfechos; v) os parâmetros de efetividade foram oriundos do único estudo comparativo identificado na revisão sistemática, que incluiu 21 pacientes e excluiu pacientes da análise com menos de dois anos de acompanhamento, entre outros vieses.

## 8.2. Análise de impacto orçamentário

A população de pacientes com OI elegíveis a se submeter a cirurgia ortopédica para fixação de fratura ou alinhamento de deformidade, por meio de implantes intramedulares, foi estimada por demanda epidemiológica combinada à demanda aferida de três CROI, provenientes do Rio Grande do Sul, do Rio de Janeiro e da Bahia, além de outras premissas. Assim, foi considerada elegível a população de aproximadamente 126 e 127 indivíduos ao ano (2022 a 2026) na análise de impacto orçamentário, e que no quinto ano 70% desta população utilizaria haste FD.

Ainda considerando os mesmos preços apresentados na avaliação econômica e sem levar em conta a efetividade de hastes FD em evitar revisões de cirurgia, o impacto orçamentário do cenário atual, sem haste telescópica FD, foi de R\$ 2,2 milhões ao longo dos cinco anos e o do cenário proposto, com haste telescópica FD, de R\$ 5,8 milhões, resultando em um impacto orçamentário incremental acumulado em cinco anos estimado em R\$ 3,6 milhões (Tabela 2).

**Tabela 2.** Impacto orçamentário incremental da incorporação da tecnologia em análise, considerando apenas custos com primeira cirurgia ortopédica.

<b>CENÁRIO ATUAL</b>	<b>2022</b>	<b>2023</b>	<b>2024</b>	<b>2025</b>	<b>2026</b>
Hastes telescópicas (R\$)	0	0	0	0	0
Hastes fixas (fios de KIRSCHNER) (R\$)	60.152	60.157	60.128	59.951	59.575
Hastes fixas (fios de STEINMAN) (R\$)	60.255	60.261	60.231	60.054	59.677
Hastes flexíveis (R\$)	317.583	317.613	317.457	316.520	314.537
<b>TOTAL (R\$)</b>	<b>437.991</b>	<b>438.031</b>	<b>437.817</b>	<b>436.525</b>	<b>433.789</b>
<b>CENÁRIO PROPOSTO</b>					
Hastes telescópicas (R\$)	363.316	726.698	1.089.514	1.267.349	1.259.406
Hastes fixas (fios de KIRSCHNER) (R\$)	45.114	30.079	15.032	14.988	14.894
Hastes fixas (fios de STEINMAN) (R\$)	45.192	30.130	15.058	15.013	14.919
Hastes flexíveis (R\$)	264.653	211.742	158.729	105.507	104.846



<b>TOTAL (R\$)</b>	<b>718.274</b>	<b>998.649</b>	<b>1.278.332</b>	<b>1.402.857</b>	<b>1.394.065</b>
<b>Diferença [Proposto-Atual] (R\$)</b>	<b>280.283</b>	<b>560.618</b>	<b>840.516</b>	<b>966.332</b>	<b>960.276</b>

Fonte: Elaboração própria.

Quando considerada a efetividade das tecnologias em reduzir revisões de cirurgia, o impacto orçamentário ainda foi positivo na ordem de R\$ 3,6 milhões. Considerando outras análises de sensibilidade, o impacto orçamentário acumulado em cinco anos pode variar em um investimento de R\$ 2,57 milhões a R\$ 5,6 milhões, a depender do preço considerado, da inclusão de efetividade das tecnologias, da prevalência de osteogênese imperfeita e da proporção de indicação de cirurgia ortopédica.

Essa análise possui algumas limitações: i) a definição de população elegível, por demanda epidemiológica combinada à demanda aferida, apresentou importantes lacunas e, portanto, foi necessária a utilização de algumas premissas; ii) a revisão de cirurgia evitada foi o desfecho de efetividade considerado para potencial economia de recursos, que está associado a alta incerteza em função do estudo de origem; iii) a impossibilidade de identificar o impacto orçamentário da análise de cenário com custos evitados com fraturas ou complicações evitadas, em função da ausência de evidência clínica comparativa para estes desfechos.

## 9. ACEITABILIDADE

A solicitação da avaliação da haste telescópica foi proveniente da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE/MS), decorrente do processo de atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Osteogênese Imperfeita do Ministério da Saúde.

Os especialistas ortopedistas pediátricos, geneticistas e endocrinologistas pediátricos, alguns destes coordenadores de CROI, baseados em suas experiências de mundo real, ressaltaram superior resultado cirúrgico e clínico das hastes telescópicas (extensíveis). Assim, supõe-se que haverá ampla aceitabilidade em relação à utilização das hastes FD por estes profissionais prescritores, na hipótese de incorporação. Todavia, ressalta-se a necessidade de planejamento do fluxo de encaminhamento dos pacientes com indicação para o tratamento em centros especializados na técnica cirúrgica.

## 10. IMPLEMENTAÇÃO E VIABILIDADE

Hastes telescópicas (extensíveis) de Fassier Duval estão disponíveis no Brasil por produção nacional e por meio de importação. São utilizadas em institutos, hospitais militares e universitários, além de centros ortopédicos especializados. A técnica de implantação e remoção destas hastes exigem cirurgiões capacitados e treinados para o processo da fixação e com conhecimento sobre o produto. Este conhecimento é necessário para indicar e selecionar haste de modelo e dimensões adequadas para cada paciente. Escolhas inapropriadas ou hastes mal posicionadas podem

acarretar aumento das taxas de complicações, como: soltura, flexão (dobra), migração ou até refratura. (28,40) A curva de aprendizado do cirurgião é um fator importante para o sucesso do implante.

O uso dessa tecnologia, assim como para os demais implantes não extensíveis, também dependerá da capacidade instalada para cirurgia, como centro cirúrgico, centro de esterilização, instrumentais específicos, aparelho de RX e intensificador de imagem, além do acompanhamento para avaliação dos pacientes no pós-operatório. (28,40)

## 11. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

De modo a dar subsídio e complementação ao Relatório de Recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS, foram realizadas pesquisas nos *sites* dos bancos de dados do *Food and Drug Administration* (FDA), no *Clinical Trials* e no *Cortellis*, gerenciados pelo escritório de patentes europeu EPO (*Espacenet*) e pela Organização Mundial da Propriedade Intelectual - OPMI (*Patentscope*).

Para isto, foram utilizados os descritores “*Telescopic intramedullary nails*”, “*Telescopic intramedullary nails E Osteogenesis imperfecta*”, “*Telescopic intramedullary nails E Imperfect osteogenesis*”, “*Telescopic intramedullary nail systems*”, “*Telescopic intramedullary nails systems E Osteogenesis imperfecta*”, “*Telescopic Rod E Osteogenesis imperfecta*” e “*Expandable implants E Osteogenesis imperfecta*”.

### **FDA**

Inicialmente, foram realizadas buscas em *sites* diversos de tecnologias similares a abordada no Relatório e utilizando os descritores supracitados. Como resultado, foi possível encontrar alguns modelos de hastes intramedular telescópicas para osteogênese imperfeita. Contudo, em busca no *site* do FDA dos referidos modelos, novas informações não puderam ser encontradas, de modo que não foi possível evidenciar nenhuma notificação de mercado (41)

### **Clinical Trials**

De modo a complementar a pesquisa acerca do tema, foram realizadas buscas no sítio eletrônico do *Clinical Trials* com o propósito de verificar as novas tecnologias adotadas em estudos em desenvolvimento ou concluídos. Entretanto, novas tecnologias não puderam ser evidenciadas, uma vez que a maioria dos estudos encontrados foram baseados em utilização de medicamentos e suplementos. Também foram encontrados estudos com tecnologias para testes e diagnósticos e para tratamentos de outros sintomas resultantes da doença (42).

### **Cortellis, Espacenet e Patentscope**

Ainda, completando as pesquisas foram realizadas consultas nos bancos de dados *Cortellis*, *Espacenet* e *Patentscope*, de modo a evidenciar as patentes ou pedidos patentários existentes e pertinentes a hastes intramedulares telescópicas.

Para a composição dos resultados encontrados, foram desconsiderados os depósitos e as patentes concedidas com publicação anterior ao ano 2010, de modo a se obter os dados mais atuais acerca da tecnologia, bem como os que utilizam outro tipo de técnica. Ressalta-se que, entre os produtos encontrados, foram consideradas as hastes intramedulares telescópicas para osteogênese imperfeita e tratamento de fraturas ósseas. (43–45)

Como resultados, foram encontrados três depósitos patentários chineses do ano de 2019 e relacionados às hastes intramedulares telescópicas, apresentados na Tabela 3.

**Tabela 3.** Informações - Patentes implantes de drenagem oftalmológica.

Documentos de Patente	Título	Requerente	Data de Depósito
CN211381695	<i>Telescopic intramedullary nail</i>	Zheng Weiwei	06/08/2019
CN210990658	<i>Telescopic intramedullary nail for extending tibia, fêmur and humerus</i>	Yongchuan Hospital Chongqing Med Univ	25/06/2019
CN110151288	<i>Retractable intramedullary nail for lengthening tibias, femurs and humerus</i>	Yongchuan Hospital Chongqing Med Univ	25/06/2019
WO2016175729	Haste telescópica	Tst Rakor Ve Tibbi Aletler Sanayi Ve Ticaret Ltd. Şti	29/04/2016

Fonte: *Clinical Trials*, *Cortellis*, *Espacenet* e *Patentscope*, 2021.

## 12.RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS

Foram realizadas buscas por recomendações de uso de hastes intramedulares telescópicas para o tratamento de fraturas e a correção de deformidades em crianças e adolescentes em fase de crescimento com osteogênese imperfeita nas agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS) internacionais: *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH), *The Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC), *Scottish Medicines Consortium* (SMC), *Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica* (ANMAT) e agências membros da Rede de Avaliação de Tecnologia em Saúde das Américas (RedETSA).

A busca considerou os descritores e as palavras chaves relacionados à condição clínica (osteogênese imperfeita) e/ou com descritores e palavras chaves relacionados com a intervenção hastes intramedulares telescópicas, incluindo o termo Fassier-Duval. Não foi encontrada avaliação para hastes intramedulares telescópicas em nenhuma das agências mencionadas.

Na agência *Haute Autorité de Santé* (HAS), na França, foi localizado um guia para manejo clínico e terapêutico para pacientes com osteogênese imperfeita, contudo, não foram avaliadas hastes intramedulares telescópicas como possibilidade reabilitadora.(46)

Diretrizes e protocolos de boas práticas para o tratamento da OI, especificamente para manejo das fraturas e deformidades, foram buscados nos repositórios de Diretrizes/*Guidelines*: NICE; *Kaiser Permanente National Guideline*; *Scottish Intercollegiate Guidelines Network SIGN*; *Agency for Healthcare Research and Quality (Guidelines and Measures)*; *Orphanet*; *Medscape*; *google scholar*; *CADTH Evidence driven*; *BMJ Best Practic*, além da Sociedade Brasileira de Pediatria. Porém, todo material encontrado foi desenvolvido por revisão de literatura e opinião de especialistas, onde o uso dos implantes intramedulares extensíveis e não extensíveis foi apenas citado, sem recomendações específicas.

### 13.PERSPECTIVA DO PACIENTE

Para inscrição na Perspectiva do Paciente relacionada ao tema, foi aberta chamada pública durante o período de 29/11/2021 a 02/12/2021. Seis pessoas se inscreveram. Os representantes titular e suplente foram definidos a partir de sorteio realizado em plataforma digital, com transmissão em tempo real e acessível a todos os inscritos.

O representante titular, hoje com 37 anos, falou da sua experiência como paciente com osteogênese imperfeita do tipo III. A descoberta da doença aconteceu quando tinha dois meses de idade. Enquanto estava sendo amamentado, sua mãe fez um movimento para acomodá-lo e um fêmur se quebrou. Em seguida, ocorreu o mesmo com um braço. Relatou que começou a sofrer recorrentemente de fraturas espontâneas, as quais, aos 3 anos, já somavam 46 episódios. Aos 2 anos, fez uma cirurgia para implante de uma haste não extensível no fêmur esquerdo, mas a haste migrou, inviabilizando o efeito esperado. Aos 3, colocou uma haste não extensível no fêmur direito, mas o dispositivo também acabou se deslocando, atravessando a pele e saindo pelas costas.

Aos 6, fez uma nova cirurgia no fêmur direito para corrigir uma grande angulação óssea, colocando uma haste intramedular do tipo não extensível. Durante a recuperação da cirurgia teve de ficar praticamente imobilizado (deitado) por seis meses, usando gesso até a altura do peito. Aos 9 anos, a haste se soltou e foi necessário removê-la.

Contou que sua vida virou um círculo vicioso de fraturas, dores, imobilizações e intervenções. A doença também provocou encurtamento e assimetrias dos membros, além de deformidades na coluna. A imobilização constante por causa das fraturas provocava fraqueza muscular. Por fim, acabou perdendo a capacidade de andar, passando a usar cadeira de rodas.

Mencionou os danos sociais trazidos pela sua condição de saúde: a cada episódio de fratura perdia aulas, ficava impossibilitado de trabalhar e se afastava do emprego. Falou do impacto psicológico. Neste sentido, contou que seu

irmão também é paciente de OI tipo III e está apresentando um quadro depressivo grave, por estar perdendo a capacidade de andar.

Acredita que sua história poderia ter sido diferente, caso tivesse tido a oportunidade de usar as hastes telescópicas quando criança, assim como os bifosfonatos (medicamentos que reduzem o risco de fraturas). Mencionou que participa de uma associação e acompanha a situação de vários pacientes na mesma condição.

Disse que hoje o cenário mudou bastante, em relação à época de sua infância, com a introdução dos bifosfonatos e das hastes telescópicas.

Sobre este aspecto, no decorrer da sua apresentação, mostrou fotos de algumas crianças com OI para ilustrar mudanças ocorridas no formato dos membros após implante de hastes telescópicas. Falou do filho da suplente, que usou hastes telescópicas nos braços e pernas dos 2 aos 7 anos, período em que não teve fraturas. O garoto, que também tem OI tipo III, preservou totalmente a capacidade de andar.

Também mostrou como as pernas extremamente arqueadas de outra criança adquiriram um formato mais favorável para o desempenho das atividades cotidianas. Continuou sua fala, dizendo que a maioria dos pacientes que fizeram a introdução das hastes telescópicas conseguem andar, o que não acontecia na época da sua infância, quando as crianças viviam tendo fraturas e colocando gesso. Com isso, tinham de permanecer deitadas, imobilizadas, ficando suscetíveis a deformações e perdas musculares, além das frequentes dores. Muitas vinham a óbito porque, segundo o paciente, por terem de ficar sempre deitadas, acabava ocorrendo comprometimento respiratório.

Completo dizendo que, ao evitar fraturas, se torna possível realizar atividades e fazer fisioterapia para promover reforço muscular e ósseo, permitindo que a pessoa se sente ou até mesmo se locomova, garantindo maior qualidade de vida.

Observou que quando a haste implantada não é telescópica, com o crescimento, uma parte do osso fica descoberta e suscetível a fraturas. Fez também uma observação em relação ao estudo de impacto orçamentário, sugerindo considerar que a incorporação das hastes telescópicas no SUS pode promover economia em decorrência da redução da necessidade de tratamentos que geram atendimentos de emergência e respectivas revisões.

## 14. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Na ausência de recomendações em outras agências de ATS, a busca por evidências resultou na seleção de uma pequena coorte retrospectiva e estudos observacionais não comparativos. Tais evidências sugerem menor risco de falha das hastes FD e sobrevida superior quando comparadas ao grupo controle, além de menor taxa de revisão cirúrgica favorecendo as hastes FD.

Entretanto, esses resultados estão sujeitos às limitações metodológicas dos estudos encontrados. A coorte comparativa que fundamentou a avaliação foi insuficiente para garantir a maior eficácia da haste telescópica FD comparada aos implantes não extensíveis no tratamento da osteogênese imperfeita. Foram encontrados vieses de seleção, aferição e evidência indireta. O balanço dos efeitos desejáveis e indesejáveis da tecnologia é incerto, uma vez que a qualidade geral da evidência e a confiança nos resultados apresentados foi considerada muito baixa a baixa, podendo apontar para uma associação espúria devido à sobrecarga de vieses ou até mesmo devido ao acaso.

A avaliação econômica sugere benefício de hastes telescópicas FD em termos de revisão de cirurgia evitada, mediante investimento de cerca de 0,35 PIB per capita (valor do PIB em 2018: R\$ 33.593,82) para cada revisão de cirurgia ortopédica evitada na comparação com as opções disponíveis no SUS (fios de Kirschner, fios de Steinmann e hastes flexíveis). O impacto orçamentário seria da ordem de R\$ 3,6 milhões para cirurgia ortopédica de aproximadamente 126-127 pacientes ao ano ou 635 ao longo de cinco anos.

Tanto a avaliação econômica quanto a análise de impacto orçamentário possuem limitações: i) os parâmetros de efetividade foram oriundos do único estudo comparativo identificado na revisão sistemática, que incluiu 21 pacientes e excluiu pacientes da análise com menos de dois anos de acompanhamento, entre outros vieses; ii) ausência de ajuste da eficácia em função da idade e, portanto, as estimativas para adolescentes apresentam grande incerteza, uma vez que a idade média inicial dos indivíduos incluídos no estudo considerado para povoar o modelo foi de 5 anos de idade; iii) a definição de população elegível, por demanda epidemiológica combinada à demanda aferida, apresentou importantes lacunas e, portanto, foi necessária a utilização de algumas premissas, e iv) quando a efetividade foi considerada na AE e na AIO não foi possível considerar resultados de fraturas, deformidades ou complicações evitadas, em função da ausência de evidência clínica comparativa para estes desfechos. Assim, indicadores de eficiência (RCEI) e de viabilidade orçamentária (impacto orçamentário) apresentam substancial incerteza e podem ser otimizados, a depender do desenvolvimento e da disseminação de evidências de maior validade interna e externa.

## **15.RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC**

O Plenário da Conitec, em sua 104ª Reunião Ordinária, realizada no dia 08 de dezembro de 2021, deliberou, por unanimidade, sem nenhuma declaração de conflito de interesse, que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação das hastes telescópicas para correção de deformidades e prevenção de fraturas em crianças e adolescentes em fase de crescimento com osteogênese imperfeita. Considerou-se a baixa qualidade da evidência e a incerteza do impacto orçamentário.



## 16.REFERÊNCIAS

1. Ralston SH, Gaston MS. Management of Osteogenesis Imperfecta. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:924.
2. Lafage-Proust M-H, Courtois I. The management of osteogenesis imperfecta in adults: state of the art. *Joint Bone Spine*. outubro de 2019;86(5):589–93.
3. Sakka SD, Cheung MS. Management of primary and secondary osteoporosis in children. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2020;12:1759720X20969262.
4. Etich J, Leßmeier L, Rehberg M, Sill H, Zaucke F, Netzer C, et al. Osteogenesis imperfecta-pathophysiology and therapeutic options. *Mol Cell Pediatr*. 14 de agosto de 2020;7(1):9.
5. Mortier GR, Cohn DH, Cormier-Daire V, Hall C, Krakow D, Mundlos S, et al. Nosology and classification of genetic skeletal disorders: 2019 revision. *Am J Med Genet [Internet]*. dezembro de 2019 [citado 8 de setembro de 2021];179(12):2393–419. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ajmg.a.61366>
6. Sillence DO, Senn A, Danks DM. Genetic heterogeneity in osteogenesis imperfecta. *Journal of Medical Genetics [Internet]*. 1º de abril de 1979 [citado 1º de setembro de 2021];16(2):101–16. Disponível em: <https://jmg.bmj.com/lookup/doi/10.1136/jmg.16.2.101>
7. Rauch F, Glorieux FH. Osteogenesis imperfecta. *Lancet*. 24 de abril de 2004;363(9418):1377–85.
8. Otavio AC da C, Teixeira AR, Machado MS, Costa SS da. Alteração auditiva em osteogênese imperfeita: revisão sistemática de literatura. *Audiol, Commun Res [Internet]*. 2019 [citado 21 de setembro de 2021];24:e2048. Disponível em: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S2317-64312019000100503&tIng=pt](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2317-64312019000100503&tIng=pt)
9. Steiner RD, Basel D. COL1A1/2 Osteogenesis Imperfecta. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJ, Stephens K, et al., organizadores. *GeneReviews(®)*. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993.
10. Chin TW, Kataria N. Pediatric Pulmonary Hypoplasia. *Pediatric Pulmonary Hypoplasia: Background, Pathophysiology, Epidemiolog [Internet]*. 11 de agosto de 2017;(Medscape). Disponível em: <https://emedicine.medscape.com/article/1005696-overview#showall>
11. Lima MA de FD de, Horovitz DDG. Contradições das políticas públicas voltadas para doenças raras: o exemplo do Programa de Tratamento da Osteogênese Imperfeita no SUS. *Ciênc saúde coletiva [Internet]*. fevereiro de 2014 [citado 21 de setembro de 2021];19(2):475–80. Disponível em: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1413-81232014000200475&Ing=pt&tIng=pt](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-81232014000200475&Ing=pt&tIng=pt)
12. Brasil, Ministério da Saúde (MS). Portaria n.º 2305/GM Em 19 de dezembro de 2001. Aprova o protocolo de Indicação de Tratamento Clínico da osteogenesis imperfecta com pamidronato dissódico no âmbito do Sistema Único de Saúde – SUS. dez 20, 2001.
13. Enright WJ, Noonan KJ. Bone plating in patients with type III osteogenesis imperfecta: results and complications. *Iowa Orthop J [Internet]*. 2006;26:37–40. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16789446/>
14. Brizola E, Mattos EP, Ferrari J, Freire POA, Germer R, Llerena Jr JC, et al. Clinical and Molecular Characterization of Osteogenesis Imperfecta Type V. *Mol Syndromol [Internet]*. 3 de setembro de 2015 [citado 1º de setembro de 2021];6(4):164–72. Disponível em: <https://www.karger.com/Article/FullText/439506>



15. Persiani P, Martini L, Ranaldi FM, Zambrano A, Celli M, Celli L, et al. Elastic intramedullary nailing of the femur fracture in patients affected by osteogenesis imperfecta type 3: Indications, limits and pitfalls. *Injury* [Internet]. 2019;50:S52–6. Disponível em: <https://dx.doi.org/10.1016/j.injury.2019.01.045>
16. Aguilar-Pérez LA, Sánchez-Cruz JI, Flores-Campos JA, Torres-SanMiguel CR. Numerical and Experimental Assessment of a Novel Anchored for Intramedullary Telescopic Nails Used in Osteogenesis Imperfecta Fractures. *Applied Sciences* [Internet]. 11 de junho de 2021 [citado 8 de setembro de 2021];11(12):5422. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2076-3417/11/12/5422>
17. Birke O, Davies N, Latimer M, Little DG, Bellemore M. Experience with the Fassier-Duval telescopic rod: first 24 consecutive cases with a minimum of 1-year follow-up. *J Pediatr Orthop* [Internet]. 2011 [citado 1º de janeiro de 2021];31(4):458–64. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21572286/>
18. Scollan JP, Jauregui JJ, Jacobsen CM, Abzug JM. The Outcomes of Nonelongating Intramedullary Fixation of the Lower Extremity for Pediatric Osteogenesis Imperfecta Patients: A Meta-analysis. *J Pediatr Orthop* [Internet]. 2017;37(5):e313–6. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28277468/>
19. Spahn KM, Mickel T, Carry PM, Brazell CJ, Whalen K, Georgopoulos G, et al. Fassier-Duval Rods are Associated With Superior Probability of Survival Compared With Static Implants in a Cohort of Children With Osteogenesis Imperfecta Deformities. *J Pediatr Orthop* [Internet]. 2019;39(5):e392–6. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30589679/>
20. Boutaud B, Laville J-M. [Elastic sliding central medullary nailing with osteogenesis imperfecta. Fourteen cases at eight years follow-up]. *Rev Chir Orthop Reparatrice Appar Mot.* junho de 2004;90(4):304–11.
21. Fassier FR. Osteogenesis Imperfecta—Who Needs Rodding Surgery? *Curr Osteoporos Rep* [Internet]. junho de 2021 [citado 8 de setembro de 2021];19(3):264–70. Disponível em: <https://link.springer.com/10.1007/s11914-021-00665-z>
22. Hidalgo Perea S, Green DW. Osteogenesis imperfecta: treatment and surgical management. *Curr Opin Pediatr.* 1º de fevereiro de 2021;33(1):74–8.
23. Rosemberg DL, Goiano EO, Akkari M, Santili C. Effects of a telescopic intramedullary rod for treating patients with osteogenesis imperfecta of the femur. *J Child Orthop* [Internet]. fevereiro de 2018 [citado 7 de setembro de 2021];12(1):97–103. Disponível em: <https://online.boneandjoint.org.uk/doi/10.1302/1863-2548.12.170009>
24. Behera P, Santoshi JA, Geevarughese NM, Meena UKK, Selvanayagam R. Dislodgement of Telescopic Nail from the Epiphysis: A Case Report with an Analysis of Probable Mechanism. *Cureus.* 28 de fevereiro de 2020;12(2):e7130.
25. Shin CH, Lee DJ, Yoo WJ, Choi IH, Cho TJ. Dual Interlocking Telescopic Rod Provides Effective Tibial Stabilization in Children With Osteogenesis Imperfecta. *Clin Orthop Relat Res* [Internet]. 2018 [citado 1º de janeiro de 2021];476(11):2238–46. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30179947/>
26. Fassier A. Telescopic rodding in children: Technical progression from Dubow-Bailey to Fassier-Duval™. *Orthop Traumatol Surg Res.* 11 de dezembro de 2020;102759.
27. Ruck J, Dahan-Oliel N, Montpetit K, Rauch F, Fassier F. Fassier-Duval femoral rodding in children with osteogenesis imperfecta receiving bisphosphonates: functional outcomes at one year. *J Child Orthop.* junho de 2011;5(3):217–24.
28. PEGA MEDICAL. Instruções de Uso - Haste IM Telescópica Fassier Duval -. Quebec - Canadá: ORTHOFIX Brasil Ltda.; 2017 jun p. 26. Report No.: reg 10392060050 – rev.02.

29. Fassier, Fran, Duval, Pierre, Dujovne, Ariel. Intramedullary nail system [Internet]. 6.524.313, 2003 [citado 5 de agosto de 2021]. p. 1. Disponível em: <https://patft.uspto.gov/netacgi/nph-Parser?Sect2=PTO1&Sect2=HITOFF&p=1&u=%2Fnetacgi%2FPTO%2Fsearch-bool.html&r=1&f=G&l=50&d=PALL&RefSrch=yes&Query=PN%2F6524313>
30. Cox I, Al Mouazzen L, Bleibleh S, Moldovan R, Bintcliffe F, Bache CE, et al. Combined two-centre experience of single-entry telescopic rods identifies characteristic modes of failure. *Bone Joint J.* agosto de 2020;102-B(8):1048–55.
31. Franzone JM, Bober MB, Rogers KJ, McGreal CM, Kruse RW. Re-alignment and intramedullary rodding of the humerus and forearm in children with osteogenesis imperfecta: revision rate and effect on fracture rate. *J Child Orthop* [Internet]. 1º de junho de 2017 [citado 1º de setembro de 2021];11(3):185–90. Disponível em: <https://online.boneandjoint.org.uk/doi/10.1302/1863-2548.11.160214>
32. Musielak BJ, Woźniak Ł, Sułko J, Oberc A, Józwiak M. Problems, Complications, and Factors Predisposing to Failure of Fassier-Duval Rodding in Children With Osteogenesis Imperfecta: A Double-center Study. *Journal of Pediatric Orthopaedics* [Internet]. abril de 2021 [citado 1º de setembro de 2021];41(4):e347–52. Disponível em: <https://journals.lww.com/10.1097/BPO.0000000000001763>
33. Sterian AG, Ulici A. Revision Rates for Osteogenesis Imperfecta Patients Treated with Telescopic Nails. A follow-up Study After a 7-year Experience. *J Med Life* [Internet]. 2020 [citado 1º de janeiro de 2021];13(4):543–7. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33456604/>
34. Landrum M, Birch C, Richards BS. Challenges encountered using Fassier-Duvalrods in osteogenesis imperfecta. *Current Orthopaedic Practice*. Vol 30 Number 4. 2019;
35. Azzam KA, Rush ET, Burke BR, Nabower AM, Esposito PW. Mid-term Results of Femoral and Tibial Osteotomies and Fassier-Duval Nailing in Children With Osteogenesis Imperfecta. *J Pediatr Orthop.* julho de 2018;38(6):331–6.
36. Grossman LS, Price AL, Rush ET, Goodwin JL, Wallace MJ, Esposito PW. Initial Experience With Percutaneous IM Rodding of the Humeri in Children With Osteogenesis Imperfecta. *J Pediatr Orthop.* outubro de 2018;38(9):484–9.
37. Drefus LC, Cassady S, Raggio CL. Interdisciplinary Care Improves Functional Mobility in an Individual with Type IX Osteogenesis Imperfecta. *HSS Jrnl* [Internet]. fevereiro de 2015 [citado 1º de setembro de 2021];11(1):84–9. Disponível em: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1007/s11420-014-9429-1>
38. Imajima Y, Kitano M, Ueda T. Intramedullary fixation using Kirschner wires in children with osteogenesis imperfecta. *J Pediatr Orthop* [Internet]. 2015 [citado 1º de janeiro de 2021];35(4):431–4. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25105986/>
39. Lee R, Jay, Paloski Michael D, D SP. Bent Telescopic Rods in Patients With Osteogenesis Imperfecta. *J Pediatr Orthop.* 2015;00(00):1–5.
40. Jelec Z, Primorac D, Anticevic D. Personalized surgery approach in severe form of osteogenesis imperfecta type III: point of view. *J Pediatr Orthop B* [Internet]. fevereiro de 2019;28(5):505–8. Disponível em: <https://dx.doi.org/10.1097/BPB.0000000000000598>
41. FDA FOOD & Drug Administration. Medical Devices 2021 [Internet]. [citado 22 de novembro de 2021]. Disponível em: <https://www.fda.gov/medical-devices>
42. CLINICAL TRIALS. [citado 22 de novembro de 2021]. Report No.: Database. Disponível em: <<https://www.clinicaltrials.gov/>>

43. CLARIVATE Analytics. CORTELLIS [Internet]. [citado 22 de novembro de 2021]. Disponível em: <https://www.cortellis.com>
44. ESPACENET. Patent Search [Internet]. [citado 22 de novembro de 2021]. Disponível em: <https://worldwide.espacenet.com>
45. PATENTSCOPE. Wipo IP Portal, 2021 [Internet]. [citado 22 de novembro de 2021]. Disponível em: <<https://patentscope.wipo.int/search/en/search.jsf>>
46. Haute Autorité de Santé. Ostéogenèse imparfaite [Internet]. Saint-Denis La Plaine: HAS; [citado 7 de agosto de 2021]. Disponível em: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2016-12/pnds\\_-\\_osteogenese\\_imparfaite.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2016-12/pnds_-_osteogenese_imparfaite.pdf)

## **Parecer Técnico-Científico**

**Hastes telescópicas para correção de deformidades e prevenção de fraturas em crianças e adolescentes em fase de crescimento com osteogênese Imperfeita**

Brasília – DF  
Dezembro de 2021

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Fluxograma de seleção dos estudos. \_\_\_\_\_54

## LISTA DE QUADROS

- Quadro 1. Classificação dos tipos de OI e principais características clínicas. 13
- Quadro 2. Produtos disponíveis na Tabela SUS para tratamento cirúrgico da osteogênese imperfeita. 16
- Quadro 3. Ficha com a descrição técnica da tecnologia. 18
- Quadro 4. Preços de aquisição de hastes intramedulares telescopadas (extensíveis) FD em ata de registro de preços de processo de licitação. 20
- Quadro 5. Avaliação da confiança da evidência por meio da ferramenta GRADE. 25
- Quadro 6. Avaliação da qualidade metodológica de estudo observacional comparativo segundo a ferramenta ROBINS-I. 25
- Quadro 1. Pergunta PICO (paciente, intervenção, comparador e "outcomes" [desfecho]). 49
- Quadro 2. Estratégia de busca nas plataformas consultadas. 52
- Quadro 3. Caracterização dos estudos selecionados pela busca estruturada. 55
- Quadro 4. Avaliação da qualidade metodológica de estudo observacional comparativo segundo a ferramenta ROBINS-I. 59
- Quadro 5. Avaliação da qualidade metodológica dos relatos de casos segundo a ferramenta do Joanna Briggs Institute. 60
- Quadro 6. Avaliação da qualidade metodológica das séries de casos segundo a ferramenta do Joanna Briggs Institute. 61
- Quadro 7. Avaliação da confiança da evidência por meio da ferramenta GRADE. 74
- Quadro 1. Características da avaliação econômica. 88
- Quadro 1. Características da análise de impacto orçamentário (caso-base). 103
- Quadro 2. Preços de aquisição de hastes intramedulares telescopadas (extensíveis) FD em ata de registro de preços de processo de licitação 104

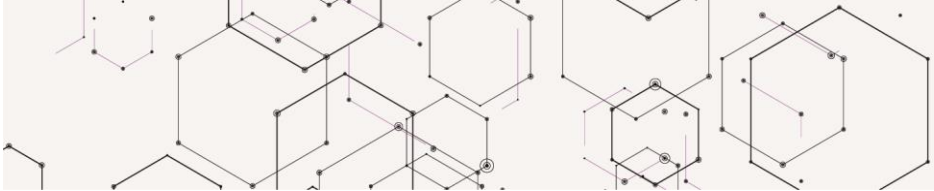
## SUMÁRIO

1. APRESENTAÇÃO .....	9
2. CONFLITO DE INTERESSES .....	9
3. RESUMO EXECUTIVO .....	10
4. CONTEXTO .....	13
4.1 Aspectos clínicos .....	14
4.2 Aspectos epidemiológicos .....	14
4.3 Tratamento recomendado.....	15
4.4 Histórico de desenvolvimento da tecnologia avaliada .....	16
5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA .....	18
5.1. Características gerais .....	18
Contraindicações .....	19
Cuidados e precauções .....	19
Advertências .....	20
Eventos adversos .....	20
5.2 Preço da tecnologia .....	20
6. Relevância do problema .....	21
7. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS .....	21
7.1. Efeitos desejáveis da tecnologia .....	22
7.2. Efeitos indesejáveis da tecnologia .....	23
7.3. Qualidade geral das evidências (GRADE).....	24
7.4. Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis.....	26
8. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS .....	27
8.1. Avaliação econômica .....	27
8.2. Análise de impacto orçamentário.....	28
9. ACEITABILIDADE .....	29
10. IMPLEMENTAÇÃO E VIABILIDADE .....	29
11. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO .....	30
12. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS.....	31
13. PERSPECTIVA DO PACIENTE.....	32
14. CONSIDERAÇÕES FINAIS .....	33
15. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC .....	34
16. REFERÊNCIAS .....	35
MATERIAL SUPLEMENTAR 1 - SÍNTESE DE EVIDÊNCIAS .....	39

1. APRESENTAÇÃO .....	45
2. CONFLITO DE INTERESSES .....	45
3. RESUMO EXECUTIVO .....	46
4. CONTEXTO .....	48
4.1 Objetivo do parecer .....	48
4.2 Motivação para a elaboração do PTC .....	48
5. INTRODUÇÃO E PERGUNTA DE PESQUISA .....	48
5.1 População .....	49
5.2 Intervenção .....	50
5.3 Comparador .....	50
5.4 Desfechos .....	50
5.5 Tipos de estudo .....	51
6. BUSCA POR EVIDÊNCIAS .....	52
6.1 Termos de busca e bases de dados .....	52
6.2 Seleção de estudos .....	53
6.3 Caracterização dos estudos selecionados .....	54
7. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA .....	59
7.1 Análise do risco de viés de estudos observacionais com comparador .....	59
7.2 Análise do risco de viés de estudos observacionais sem comparador .....	60
8. SÍNTESE DOS RESULTADOS .....	61
Estudo comparativo .....	61
9. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA .....	73
Certeza geral das evidências (GRADE) .....	73
10. CONSIDERAÇÕES FINAIS .....	75
REFERÊNCIAS .....	76
MATERIAL SUPLEMENTAR 2 - AVALIAÇÃO ECONÔMICA .....	80
1. APRESENTAÇÃO .....	87
2. CONFLITO DE INTERESSES .....	87
3. INTRODUÇÃO .....	88
4. MÉTODOS .....	88
4.1 População .....	88
4.2 Perspectiva .....	89
4.3 Comparadores .....	89
4.4 Horizonte temporal .....	89
4.5 Taxa de desconto .....	89



4.6.	Desfechos de saúde .....	89
4.7.	Estimativa de recursos e custos.....	90
4.8.	Pressupostos .....	91
4.9.	Modelo econômico .....	91
4.10.	Análise de sensibilidade.....	93
4.11.	Validação.....	93
5.	RESULTADOS.....	93
	Resultados determinísticos do caso-base .....	93
	Resultados das análises de sensibilidade .....	94
6.	CONCLUSÕES .....	97
7.	REFERÊNCIAS .....	98
	MATERIAL SUPLEMENTAR 3 – ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO .....	99
SUMÁRIO .....		101
1.	APRESENTAÇÃO .....	102
2.	CONFLITO DE INTERESSE .....	102
3.	INTRODUÇÃO.....	103
4.	MÉTODOS .....	103
4.1.	Perspectiva.....	103
4.2.	Horizonte temporal.....	103
4.3.	Preço proposto para incorporação .....	103
4.4.	Custos de tratamento .....	104
4.5.	Pressupostos.....	105
4.6.	Análise de sensibilidade.....	105
4.7.	Validação.....	106
4.8.	População e taxa de difusão da tecnologia .....	106
5.	RESULTADOS.....	108
5.1.	Resultados determinísticos do caso-base.....	108
5.2.	Resultados das análises de sensibilidade determinística unidirecional e multidirecional.....	110
	Cenário alternativo 1 – Custos de primeira cirurgia e revisão de cirurgia ortopédica .....	110
	Cenário alternativo 2 – Preços obtidos por média .....	110
	Cenário alternativo 3 – População elegível 30% maior .....	110
	Análise de sensibilidade unidirecional – Gráfico de Tornado.....	111



6. CONCLUSÕES .....	112
7. REFERÊNCIAS .....	113

## 1. APRESENTAÇÃO

Este parecer técnico-científico (PTC), demandado pela Secretaria de Ciência Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde do Ministério da Saúde (SCTIE/MS), foi elaborado pelo Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde (NATS) do Instituto Nacional de Traumatologia e Ortopedia (INTO), em colaboração com a Secretaria-Executiva da Conitec, em decorrência da atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Osteogênese Imperfeita do Ministério da Saúde, cujo objetivo foi avaliar eficácia, efetividade e segurança das hastes telescópicas (extensíveis), para correção de deformidades ósseas e prevenção de fraturas, em crianças e adolescentes em fase de crescimento com diagnóstico de osteogênese imperfeita.

## 2. CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram que não possuem conflitos de interesses com a matéria.

### 3. RESUMO EXECUTIVO

**Título/pergunta:** O uso de hastes intramedulares telescópicas (extensíveis) do tipo Fassier Duval é seguro e eficaz para correção de deformidades ósseas, redução da incidência de fraturas, revisões e complicações cirúrgicas, além de incremento dos resultados de avaliações funcionais, em crianças e adolescentes em fase de crescimento com diagnóstico de osteogênese imperfeita (OI), comparadas com hastes intramedulares e outros implantes não extensíveis?

**População-alvo:** Crianças e adolescentes com diagnóstico de OI e ainda em fase de crescimento

**Tecnologia:** Hastes intramedulares telescópicas (extensíveis).

**Comparador:** Hastes intramedulares e outros implantes não extensíveis (fio de Kirschner, fio de Steinmann, hastes flexíveis, etc.).

**Processo de busca e análise de evidências científicas:** Entendendo a possível escassez de estudos, por se tratar de um procedimento cirúrgico, em população infantil, além da condição rara da patologia, foram definidos como critérios para inclusão de estudos elegíveis tanto os desenhos experimentais quanto os observacionais comparativos, primários ou secundários, que tenham avaliado haste telescópica ou implantes não extensíveis. Após busca nas bases de dados Medline (PubMed), Cochrane e Embase, foram selecionados por pares de revisores 41 estudos, sendo incluída 01 coorte comparativa retrospectiva. Os demais observacionais provenientes da estratégia de busca, 12 séries e 03 relatos de casos, foram avaliados como estudos adicionais. A extração dos dados foi realizada por pares de revisores por meio de instrumento pré-validado. A avaliação da qualidade da coorte foi realizada por meio do instrumento ROBINS-I. Para as séries e relatos de casos foram utilizadas ferramentas de avaliação crítica desenvolvidas pelo Instituto Joanna Briggs (JBI) e destinadas a esses desenhos de estudos. A avaliação global da confiança na evidência apresentada foi por meio da ferramenta GRADE.

**Síntese das evidências:** Com o objetivo de comparar o risco de falha entre a haste telescópica FD e os implantes não extensíveis (estáticos), o estudo comparativo avaliou apenas dois desfechos de interesse: revisão cirúrgica por falha e sobrevida dos implantes livre de revisão. Para tanto, realizou coleta retrospectiva de dados de 21 pacientes com diagnóstico de OI que foram submetidos a tratamento cirúrgico devido a fraturas ou deformidades tibiais e femorais, com hastes FD ou implantes estáticos (hastes Rush, hastes flexíveis ou pinos de Steinmann) entre 1995 e 2015. A variável de desfecho primário de interesse foi o momento da falha do implante, definida como qualquer intervenção cirúrgica não planejada que resultou em uma modificação ou substituição. Após excluir segmentos com menos de dois anos de acompanhamento e aqueles tratados em outras instituições ou com pobre documentação, a coorte final se consistiu em 64 segmentos tibiais ou femorais (n = 21 pacientes), com prevalência para o tipo III de OI de 50% e 63% para membros com haste FD e implantes não extensíveis, consecutivamente. As comparações se limitaram a membros sem história prévia de implantes. As hastes FD foram implantadas em 26 segmentos e os implantes não extensíveis (n = 38) consistiam em 24 hastes Rush (63%), 14 hastes flexíveis (37%) e 2 pinos de Steinmann (5%). Entre as variáveis confundidoras, foi avaliado o uso de bisfosfonatos por pacientes com segmentos com hastes FD e implantes não extensíveis (65,4% e 57,9%). Análises de regressão de riscos proporcionais de Cox foram usadas para comparar o risco de falha (revisão) entre os dois tipos de implantes. Análises de regressão binomial negativa foram usadas para comparar a incidência de procedimentos cirúrgicos nas duas categorias. Método de Kaplan-Meier foi utilizado para estimar sobrevida dos implantes. Quatro das 26 hastes FD (15,4%) passaram por revisão devido às seguintes falhas: flexão ou dobra da haste, 1/26 (3,8%); soltura da haste, 2/26 (7,7%), e refratura e/ou remoção do implante, 1/26 (3,8%). Nos dispositivos não extensíveis, as revisões (68,4%) aconteceram devido às seguintes falhas: proeminência do implante, 2/38 (5,3%); migração do implante, 4/38 (10,5%); flexão ou dobra, 12/38 (31,6%); soltura, 5/38 (13,2%), e refratura e/ou remoção do implante, 3/38 (7,9%). O risco de falha (revisão) do implante não extensível foi 13,2 vezes (IC 95%: 2,5-

69,6;  $p=0,0024$ ) o risco de falha (revisão) do implante no grupo de hastes FD, mesmo após ajuste para as variáveis: história cirúrgica, idade na cirurgia, localização do implante (fêmur vs. tíbia) e sexo.. A taxa total de cirurgias planejadas e por falha dos implantes não extensíveis foi 7,8 (IC 95%: 1,8-33,0;  $p=0,0056$ ) vezes a taxa total de cirurgias planejadas e por falha das hastes FD. A sobrevida livre de revisão foi significativamente superior (96,2%; 92,3%; 92,3% e 88,1% para 12, 24, 36 e 48 meses, respectivamente) a de implantes não extensíveis como hastes Rush, hastes flexíveis e pinos de Steinmann (89,5%, 60,5%; 52,4% e 40,7% para 12, 24, 36 e 48 meses, respectivamente). Para conhecer o comportamento dos desfechos propostos por este PTC e não explorados no estudo comparativo, além da diversidade de cenários de mundo real vivenciados por especialistas, resultados dos estudos adicionais (série e relatos de casos) foram sintetizados e apresentados. Com tempos de seguimento de pacientes variando de 1 a 11 anos, nos estudos adicionais a taxa de revisão cirúrgica da haste FD variou de 10% a 60% e dos implantes não extensíveis de 20% a 75%, enquanto a sobrevida livre de complicações da haste FD variou de 32% a 100% e dos implantes não extensíveis de 25% a 63%. Outros desfechos relevantes foram explorados nos estudos adicionais e não observados no estudo comparativo como: ocorrência de fraturas no segmento ósseo operado, resultados funcionais de mobilidade e deambulação, sobrevida livre de complicações, reoperações por complicações sem troca do implante. Todos os resultados estão sujeitos às limitações metodológicas dos estudos encontrados. A evidência oriunda do estudo comparativo foi insuficiente para garantir maior eficácia da haste telescópica FD no tratamento da osteogênese imperfeita, uma vez que existe confiança muito baixa para o desfecho revisão cirúrgica por falha do implante e baixa confiança para a sobrevida do implante livre de revisão nos resultados disponíveis até o momento. A inclusão de evidências de melhor qualidade pode modificar o resultado desta avaliação.

**Qualidade da evidência (GRADE):**

Revisão cirúrgica por falha do implante	<input type="checkbox"/> Alta	<input type="checkbox"/> Moderada	<input checked="" type="checkbox"/> Baixa	<input type="checkbox"/> Muito baixa
Sobrevida do implante livre de revisão	<input type="checkbox"/> Alta	<input type="checkbox"/> Moderada	<input type="checkbox"/> Baixa	<input checked="" type="checkbox"/> Muito baixa

## 4. CONTEXTO

### 4.1 Objetivo do parecer

O objetivo deste Parecer Técnico-Científico (PTC) foi analisar as evidências científicas disponíveis sobre eficácia e segurança das hastes telescópicas (extensíveis), comparadas com implantes não extensíveis, como hastes flexíveis e fios de Steinmann e de Kirschner, para correção de deformidades ósseas e prevenção de fraturas em crianças e adolescentes, em fase de crescimento, com diagnóstico de osteogênese imperfeita (OI), visando avaliar a sua incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS).

### 4.2 Motivação para a elaboração do PTC

Durante reunião de escopo para atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da Osteogênese Imperfeita do Ministério da Saúde, Portaria SAS/MS nº 1.306, de 22 de novembro de 2013 (1), geneticistas, endocrinologistas pediátricos, além de ortopedistas pediátricos, metodologistas, representante da Associação Nacional da Osteogênese Imperfeita (ANOI) e técnicos do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS) constituíram o grupo elaborador da atualização do referido PCDT, decidindo que seria importante a avaliação das hastes telescópicas por se apresentar como dúvida clínica o tipo de implante que melhor atenderia ao tratamento ortopédico de osteossíntese de ossos longos (fêmur, tíbia e úmero) recomendado para alinhamento de deformidades e prevenção de fraturas de pacientes com OI. Além disso, o acesso à tecnologia para além das instituições orçamentadas seria uma possibilidade.

Segundo especialistas, hastes telescópicas (extensíveis) podem apresentar resultados superiores quanto à necessidade de revisão cirúrgica para troca do implante e complicações.

## 5. INTRODUÇÃO E PERGUNTA DE PESQUISA

A OI é uma doença genética cuja principal característica clínica é a fragilidade óssea, que por consequência evolui com quadros de múltiplas fraturas (inclusive intraútero) e deformidades ósseas, levando à incapacidade funcional, e nos casos mais graves, ao óbito. (2)

O tratamento clínico da OI é multidisciplinar e consiste desde o uso de medicamentos que aumentam a densidade mineral óssea (DMO), reduzindo o risco de fraturas, como por exemplo os bisfosfonatos, até a realização de intervenções cirúrgicas ortopédicas para a correção de deformidades e estabilização de fraturas, além da abordagem fisioterápica e de terapia ocupacional. (2,3)

Este PTC é orientado apenas para o manejo cirúrgico da doença com implantes intramedulares ou hastes extensíveis e não extensíveis.

Classificação Internacional de Doenças (CID 10): Q78.0 OSTEOGÊNESE IMPERFEITA

Os especialistas ressaltam que, para o tratamento ortopédico de osteossíntese de ossos longos para alinhamento de deformidades e prevenção de fraturas de pacientes com OI, o resultado cirúrgico e clínico das hastes telescópicas (extensíveis) são superiores quanto à necessidade de revisão cirúrgica para troca do implante e complicações, comparadas com os implantes não extensíveis. A indicação de uso seria a partir de 2 anos de idade até enquanto possa ocorrer crescimento. A partir do momento em que não se detecta a placa de crescimento dos pacientes com OI (por volta dos 14 anos de idade), a haste intramedular não extensível passa ser a opção mais plausível.

Assim, foi construída a pergunta de pesquisa para busca e seleção de evidências, cuja estruturação encontra-se no Quadro 1.

**Quadro 7.** Pergunta PICO (paciente, intervenção, comparador e "outcomes" [desfecho]).

<b>População</b>	Crianças (>2 anos) e adolescentes com diagnóstico de osteogênese imperfeita, em fase de crescimento, submetidas à cirurgia ortopédica.
<b>Intervenção (tecnologia)</b>	Hastes intramedulares telescópicas (extensíveis) Fassier Duval (FD).
<b>Comparador</b>	Hastes intramedulares não extensíveis, fio de Kirschner ou fio de Steinmann ou nada.
<b>Desfechos (Outcomes)</b>	Deformidades; fraturas ou refraturas; complicações (revisão cirúrgica e sobrevida do implante); capacidade de deambulação e resultados de avaliações funcionais.
<b>Tipo de estudo</b>	Ensaio clínico randomizado, coortes comparativas, revisões sistemáticas com ou sem meta-análises.

**Pergunta:** O uso de hastes intramedulares telescópicas (extensíveis) do tipo Fassier Duval é seguro e eficaz para correção de deformidades ósseas, redução da incidência de fraturas, revisões e complicações cirúrgicas, além de incremento dos resultados de avaliações funcionais, em crianças e adolescentes em fase de crescimento com diagnóstico de OI, comparadas com hastes intramedulares e outros implantes não extensíveis?

## 5.1 População

Crianças e adolescentes em fase de crescimento com diagnóstico de OI e com deformidades de ossos longos dos membros superiores ou inferiores, com risco ou presença de fraturas nestes segmentos ósseos devido a angulação da deformidade.



## 5.2 Intervenção

A haste telescópica (extensível) de terceira geração Fassier Duval (FD) foi desenvolvida para permitir técnica cirúrgica menos invasiva, com um único ponto de inserção rosqueado, com intuito de evitar a artrotomia distal, preservando a cavidade articular. Assim, a inovação proporcionada pela haste FD superou as hastes telescópicas tradicionais como as Bailey-Dubow ou Sheffield, que já não estão mais disponíveis no mercado.(4,5)

Usada para correção de deformidades de ossos longos em crescimento, a haste FD tem como principal vantagem a capacidade de se alongar, acompanhando o crescimento ósseo, ao se estender de uma epífise à outra, conferindo proteção mecânica por prevenir deformidades, proporcionando alinhamento ósseo. Apresenta como desvantagens a complexidade da técnica percutânea, maior custo de aquisição e ocorrências de incidentes mecânicos que podem impedir o alongamento da haste, levando a necessidade de um procedimento de revisão. (6)

A intervenção cirúrgica desempenha importante papel e proteção à região intramedular, visto que atua na redução de fratura, no realinhamento e na prevenção de deformidades e estímulo à deambulação. Para que o tratamento cirúrgico seja eficaz, o implante deve atuar como um dispositivo de reforço, transformando o segmento ósseo em uma estrutura mais resistente e alinhada. (7)

## 5.3 Comparador

Hastes intramedulares não extensíveis, fio de Kirschner ou fio de Steinmann são os implantes que têm sido utilizados no tratamento cirúrgico de pacientes portadores de OI para realinhamento, transfixação de ossos fraturados e fixação intramedular de ossos longos. O baixo custo destes implantes não extensíveis pode favorecer países que possuem menores recursos. No entanto, uma grande desvantagem associada ao uso dos implantes não extensíveis é a necessidade de revisão cirúrgica na medida em que ocorrem crescimento ósseo e deformidades para além do comprimento do implante. São complicações comuns a migração dos implantes não extensíveis para a parte interna da articulação e a fratura da haste. (7,8)

## 5.4 Desfechos

A seguir são apresentados os desfechos de maior relevância na perspectiva do paciente, profissional de saúde, serviço ou sistema de saúde:

**Maior relevância:** Sobrevida do implante livre de complicações; incremento na avaliação de resultados funcionais, como a deambulação; correção de deformidades ósseas; redução da incidência de fraturas; revisões cirúrgicas por complicações com ou sem troca de implante.

**Menor relevância:** Sobrevida do implante livre de revisão.

## 5.5 Tipos de estudo

Embora sejam considerados o padrão-ouro para avaliação de intervenções em saúde, os ensaios clínicos randomizados (ECR) precisam apresentar etapas bem conduzidas de seleção da amostra de pacientes, randomização, alocação e cegamento, para gerar evidência científica confiável e auxiliar decisões clínicas e políticas. Caso contrário, vieses podem ser inseridos, diminuindo sua qualidade. (9)

Outro ponto importante é o de que essas etapas são difíceis para serem realizadas nos ensaios clínicos que envolvem procedimento cirúrgico. Além disso, existe a necessidade de longos períodos de seguimento para identificar desfechos como falha de implantes. (10)

Neste PTC, esperou-se encontrar estudos experimentais e observacionais comparativos, porém, por se tratar de intervenção utilizada em procedimento cirúrgico, em população infanto-juvenil e acometida por doença rara, houve o discernimento por parte dos revisores que uma conduta mais conservadora e abrangente na busca e na seleção de evidências deveria ser aplicada.

Há uma crescente aceitação por parte da agência americana *Food and Drug Administration* (FDA) de evidências do mundo real para uso na tomada de decisões regulatórias com o uso bem-sucedido de dados provenientes de registros médicos e medidas de resultados relatados pelo paciente. Isto ocorre com o desenvolvimento de coortes, usando métodos de pontuação de propensão para eliminar vieses sistemáticos em estudos observacionais que busquem associação ‘tratamento-controle’. (11,12)

O estudo do tipo coorte, também chamado de estudo de incidência, ocorre de forma longitudinal quanto ao tempo de pesquisa, onde pacientes com algo em comum são reunidos em grupos de expostos e não expostos ao fator investigado e acompanhados por um período para que se verifique o desenvolvimento do desfecho de interesse. Uma coorte é denominada como retrospectiva ou histórica quando o grupo de pacientes é identificado a partir de registros passados, sendo acompanhados daquele momento até o presente. Essa abordagem se beneficia da existência de banco de dados e registros médicos. (13)

Séries e relatos de casos, apesar de apresentarem abordagem não comparativa, têm seu valor por apresentar de forma descritiva casos de pacientes expostos a uma intervenção conhecida e detalhes de uma evidência de mundo real, especialmente para descrição do curso da doença e de condições ou eventos raros, como é o caso da OI. Contudo, no que se refere a prognóstico, podem ser consideradas “falsas coortes” pelo tamanho da amostra, geralmente algumas dezenas de casos selecionados, não representativa dos casos incidentes. (13)

## 6. BUSCA POR EVIDÊNCIAS

### 6.1 Termos de busca e bases de dados

Com base na pergunta PICO estruturada, foram realizadas buscas nas bases de dados Medline (via PubMed), Embase e Cochrane Library, tanto por estudos que avaliaram as hastes FD quanto por aqueles que avaliaram outros dispositivos implantáveis disponíveis, definidos como comparadores. Não foram utilizados filtros quanto ao ano de publicação ou idioma, utilizando as estratégias de busca conforme estão apresentadas no Quadro 2, detalhadas por plataforma, bem como o número de publicações encontradas.

**Quadro 8.** Estratégia de busca nas plataformas consultadas.

Base de dados	Estratégias de busca	Estudos encontrados
MEDLINE (PubMed) 23/06/2021	#1 "Osteogenesis Imperfecta" [Mesh] OR "Osteogenesis Imperfecta" OR "Brittle Bone Disease" OR "Fragilitas Ossium OR Ossiums, Fragilitas" OR "Lobstein's Disease" OR "Disease, Lobstein's" OR "Lobsteins Disease" OR "Osteogenesis Imperfecta, Type I" OR "Osteogenesis Imperfecta with Blue Sclerae" OR "Osteogenesis Imperfecta, Type 1" OR "Lobstein Disease OR Disease, Lobstein" OR "Osteogenesis Imperfecta Tarda" OR "Osteogenesis Imperfecta Tardas" #22 "Fracture Fixation, Intramedullary" [Mesh] OR "Fracture Fixation, Intramedullary" [All Fields] OR "Fixation, Intramedullary Fracture" OR "Fixations, Intramedullary Fracture" OR "Fracture Fixations, Intramedullary" OR "Intramedullary Fracture Fixation" OR "Intramedullary Fracture Fixations" OR "Osteosynthesis, Fracture, Intramedullary" OR "Intramedullary Nailing" OR "Intramedullary Nailings" OR "Nailings, Intramedullary" OR "Nailing, Intramedullary" OR "Intramedullary Rodding" OR "Telescoping FD rods" OR "Fassier–Duval rodding" OR "Telescopic rodding" OR "Fassier-Duval Nailing" OR "telescopic rods" OR "Fassier-Duval (FD) intramedullary nailing" #23 #1 AND #22	167
EMBASE 23/06/2021	#1 ('osteogenesis imperfecta'/exp OR 'bruck syndrome' OR 'brittle bone' OR 'fibrogenesis imperfecta ossium' OR 'idiopathic osteopsathyrosis' OR 'lobstein disease' OR 'lobstein syndrome' OR 'osteogenesis imperfecta' OR 'osteopsathyrosis' OR 'periostal aplasia') #25 ('intramedullary nailing'/exp OR 'bone nailing' OR 'bone pinning' OR 'closed nailing' OR 'femur intramedullary nailing' OR 'fracture fixation, intramedullary' OR 'intramedullary fixation' OR 'intramedullary fracture fixation' OR 'intramedullary nailing' OR 'marrow nailing' OR 'medullary nailing' OR 'nail fixation' OR 'nailing, intramedullary' OR 'percutaneous medullary nailing' OR 'pin fixation' OR 'rod fixation' OR 'telescopic rods' OR 'intramedullary rodding') #26 #1 AND #25	236
THE COCHRANE LIBRARY 23/06/2021	#1 MeSH descriptor: [Osteogenesis Imperfecta] explode all trees #2 "Osteogenesis Imperfecta" #3 #1 OR #2 #4 MeSH descriptor: [Fracture Fixation, Intramedullary] explode all trees #5 "Fracture Fixation, Intramedullary" #6 #4 OR #5 #7 #3 AND #6	0
<b>TOTAL</b>		<b>403</b>

Adicionalmente, foi realizada busca manual nas referências utilizadas nos estudos incluídos e, por meio dos termos "*Osteogenesis imperfecta*/osteogênese imperfeita" no PROSPERO, base pública de registro de protocolos de revisões sistemáticas (RS), buscou-se por registro de RS sobre tratamento cirúrgico ortopédico em pacientes com OI. Foi

encontrado o protocolo de uma RS registrada em 2020 sob o número CRD42020146975, tendo a Austrália como país de origem, que pretende descrever os resultados de estudos e determinar a eficácia das intervenções cirúrgicas conservadoras e ortopédicas para melhorar a qualidade de vida, capacidade funcional e participação diária de indivíduos com OI.(14)

## 6.2 Seleção de estudos

O processo de seleção dos estudos por títulos e resumos foi realizado de forma independente, por pares de revisores, por meio do *software* Rayyan. Após a exclusão dos estudos duplicados, foram utilizados os seguintes critérios de elegibilidade:

### ***Critérios de inclusão:***

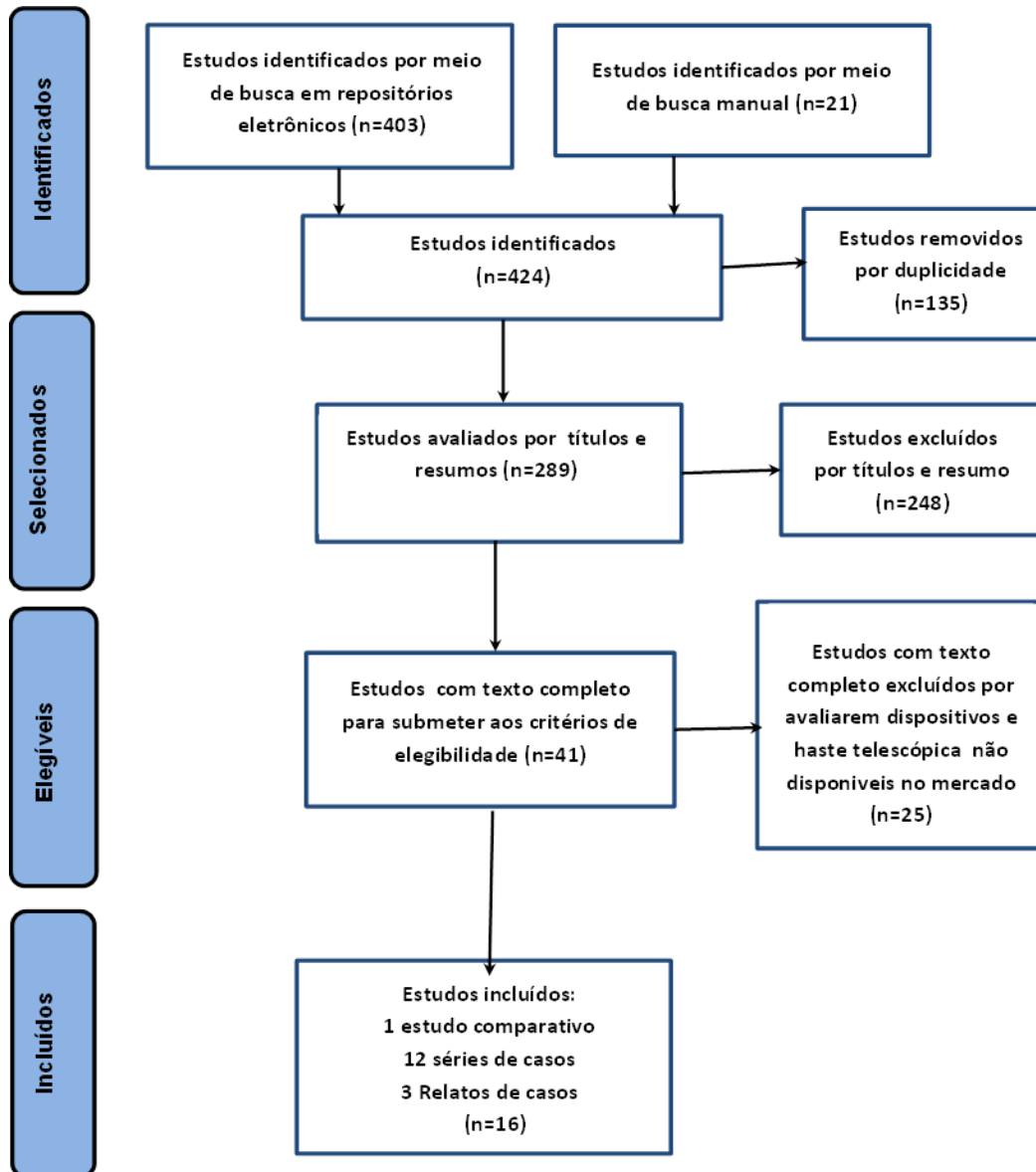
Ensaio clínico randomizado e observacionais comparativos, revisões sistemáticas, com ou sem metanálises, que avaliaram crianças e adolescentes com OI submetidas a tratamento cirúrgico ortopédico de fraturas e deformidades com implantes intramedulares.

### ***Critérios de exclusão:***

Avaliação de hastas telescópicas ou demais implantes intramedulares não mais disponíveis no mercado. Além de elementos da PICO não contemplados ou divergentes.

O Apêndice 2 apresenta a lista de estudos excluídos após leitura do texto completo, relatando os motivos da exclusão.

A Figura 1 apresenta o fluxograma completo de todas as etapas da seleção de estudos.



Fonte: Elaboração própria.

**Figura 1.** Fluxograma de seleção dos estudos.

### 6.3 Caracterização dos estudos selecionados

Abaixo, no Quadro 3, é apresentado e caracterizado o estudo selecionado para a análise conduzida neste relatório, bem como os estudos adicionais apresentados de forma complementar.

**Quadro 9.** Caracterização dos estudos selecionados pela busca estruturada.

Estudo/ Desenho do estudo/Origem	População/ Duração do estudo	Intervenção e Comparador	Desfechos	Principais Resultados
Spahn, 2019 (15)  Coorte retrospectiva  EUA	Pacientes (n=21)  48 meses de seguimento	Hastes FD (n=26)  Hastes Rush (n=24)  Hastes flexíveis (n=12)  Fios de Steinemann (n=2)	Sobrevida livre de revisão;  Taxa de cirurgias;  Complicações	<p><b>Sobrevida livre de revisão</b> das hastes FD em:</p> <p>12 meses = 96,2% (75,7 a 99,4%)  24 meses = 92,3% (72,6 a 98%)  36 meses = 92,3% (72,6 a 98%)  48 meses = 88,1% (67,5 a 96%)</p> <p><b>Sobrevida livre de revisão</b> dos implantes não extensíveis em:</p> <p>12 meses = 89,5% (74,3 a 96%)  24 meses = 60,5% (43,3 a 74%)  36 meses = 52,4% (35,5 a 66,8%)  48 meses = 40,7% (25 a 56%)</p> <p><b>Taxa de cirurgias (planejadas e de revisão)</b> dos implantes não extensíveis foi 7,8 (IC 95%: 1,8 - 33; p=0,0056) vezes a taxa de cirurgias das hastes FD.</p> <p>Risco de falha (revisão) do implante não extensíveis foi 13,2 (IC 95%: 2,5 - 69,6; p=0,0024) vezes o risco de falha da haste FD.</p> <p><b>Complicações da haste FD:</b>  Flexão ou dobra da haste, 1/26 (3,8%); soltura da haste, 2/26 (7,7%); refratura e/ou remoção do implante, 1/26 (3,8%).</p> <p><b>Complicações dos dispositivos não extensíveis:</b> Proeminência do implante, 2/38 (5,3%); migração do implante, 4/38 (10,5%); flexão ou dobra, 12/38 (31,6%); soltura, 5/38 (13,2%); refratura e/ou remoção do implante, 3/38 (7,9%).</p>
Musielak, 2021 (5)  Série de Casos, Polônia	Pacientes (n=19)  Média de 4,4 anos de seguimento	Hastes FD (n=58)	Taxa de revisão do implante;  Complicações;  Capacidade de deambulação	<p><b>Taxa de revisão do implante:</b> 14/58 (24,1%) das hastes foram submetidas a revisão em seguimento médio de 4,4 anos por mal alinhamento, migrações e fraturas.</p> <p><b>Complicações:</b> Nas 37 hastes femorais e 21 tibiais foram registradas complicações em 35 (44,8%) segmentos: migração do componente macho da haste, 16/35; migração do componente fêmea da haste, 9/35; fratura da haste, 3; deformidade rotacional, 3; deformidade axial, 1; encurtamento ósseo, 1; migração da haste na diáfise, 1; osteomielite, 1. Em operados menores de 5,5 anos de idade ocorreram 75% de complicações. Em maiores de 5,5 anos de idade ocorreram 33% OR=2,25 (IC 95%: 1,35 - 3,76; p=0,004). Não houve diferença na prevalência de complicações entre hastes femorais e tibiais (p=0,2). Hastes mais finas apresentaram maior tendência às complicações (p=0,07).</p> <p><b>Capacidade de deambulação após cirurgia:</b> (independente ou com auxílio de dispositivos) por número de segmento tratado: 7/11 pacientes com 4 segmentos; 4/6 pacientes com 2 segmentos; 2/2 pacientes com 1 segmento. Total de 13/19 pacientes foram capazes de andar. Dos 19 pacientes, 13 (37 segmentos) estavam realizando tratamento com bisfosfonatos antes da cirurgia.</p>
Perea, 2021 (16)  Relato de Casos  EUA	Pacientes (n=2)  5 e 11 anos de seguimento	Hastes FD (n=4)	Complicações	<p>1° caso: após 2 e 11 anos, foi observado bom alinhamento e expansão das hastes femorais e tibiais.</p> <p>2° caso: após 5 anos, bom alinhamento das hastes femorais.</p> <p>Não houve complicações em ambos os casos.</p>

<p>Cox, 2020 (17)</p> <p>Série de Casos</p> <p>Reino Unido</p>	<p>Pacientes (n=34)</p> <p>10 anos de seguimento</p>	<p>Hastes FD (n=72)</p>	<p>Sobrevida livre de complicações;</p> <p>Taxa de revisão;</p> <p>Complicações</p>	<p><b>Taxa de sobrevida</b> em 5 anos: hastes tibiais 64% (IC 95%: 36 - 82%); hastes femorais 63% (IC 95%: 44 - 77%).</p> <p><b>Taxa de sobrevida</b> em 10 anos: hastes tibiais 32% (IC 95%: 8 - 60%); hastes femorais 35% (IC 95%: 13 - 59%). Apresentaram complicações 49/72 hastes (27 femorais e 22 tibiais).</p> <p><b>Revisão</b> com média de 4 anos de seguimento: com troca de todos os componentes das hastes femorais 14 /72 (19,5%) e 10/72 (13,9%) das hastes tibiais. Quatro (4/72 5,6%) hastes femorais tiveram apenas o componente fêmea trocado em revisão.</p>
<p>Sterian, 2020 (18)</p> <p>Série de Casos,</p> <p>Romênia</p>	<p>Pacientes (n=32)</p>	<p>Hastes FD (n=47)</p>	<p>Taxa de revisão geral na população;</p> <p>Taxa de revisão por tipo de OI;</p> <p>Taxa de revisão por segmento de implantação;</p> <p>Complicações</p>	<p><b>Taxa de revisão geral na população:</b> 17/32 (53%)</p> <p><b>Taxa de revisão por OI:</b> 4/17 para OI tipo 1 (23,5%) e 11/15 para OI tipo 3 (76.5%).</p> <p><b>Taxa de revisão por segmento:</b> femoral, 5/28 (17,8%), e por segmento tibial, 11/19 (57,8%).</p> <p><b>Complicações:</b> hastes tibiais foram de 10/11 (90%) para soltura da extremidade distal do obturador (componente macho) e 1/11 (10%) para migração proximal do componente fêmea. As revisões das hastes femorais ocorreram por deslocamento proximal do componente fêmea, 3/5 (60%), e apenas 1/5 (20%) paciente apresentou soltura distal do obturador da haste.</p> <p>Não foi encontrada correlação entre taxa de revisão e as variáveis idade, sexo, tipo de cirurgia (aberta ou percutâneo), diâmetro da haste em relação com o tamanho do osso, e tratamentos adjuvantes.</p>
<p>Persiani, 2019 (19)</p> <p>Série de Casos,</p> <p>Itália</p>	<p>Pacientes (n=36)</p> <p>5 anos de seguimento</p>	<p>Hastes TEN (n=60)</p>	<p>Sobrevida da população livre de revisão;</p> <p>Taxa de revisão da população;</p> <p>Complicações</p>	<p><b>Curva de sobrevida</b> com HR = 0,25 (IC 95%: 0,31 - 0,81) em 5 anos.</p> <p><b>Taxa de revisão na população</b> em 5 anos, 27/36 (75%).</p> <p><b>Complicações:</b> Migração, 7/36 pacientes; retardo na consolidação, 1/36 pacientes; fratura após 2 anos, 18/36 pacientes com 10, provocando deformidade no implante e necessitando revisão; epifisiodese no joelho, 2/36; osteólise após 2 anos, 3/36 com revisão para substituir por haste telescópica.</p>
<p>Landrum, 2019 (20)</p> <p>Série de Casos;</p> <p>EUA</p>	<p>Pacientes (n=9)</p>	<p>Hastes FD (n=20)</p>	<p>Taxa de revisão do implante;</p> <p>Complicações;</p> <p>Capacidade de deambulação</p>	<p><b>Taxa revisão por implante:</b> 8/20 (40%), 4 por fratura, 3 por perda de fixação e da capacidade telescópica e 1 por proeminência do implante.</p> <p><b>Complicações:</b> ao longo de 4 anos, 12/20 (60%). Migração da haste proximal (7 tibial e 1 femoral) com perda da função telescópica, 8/20 (40%); 3 fraturas e 1 desalinhamento.</p> <p><b>Deambulação:</b> 5/9 com deambulação no pós-operatório; 2/9 sem deambulação e 2/9 desconhecido.</p>
<p>Jelec, 2019(21)</p> <p>Relato de casos,</p> <p>Croácia</p>	<p>Paciente (n=1)</p> <p>7 meses de seguimento</p>	<p>Hastes FD (n=4)</p>	<p>Capacidade de deambulação;</p> <p>Complicações</p>	<p>Troca das hastes estáticas por hastes FD e implantada haste no segundo fêmur (n=4 hastes; 2 tíbias, 2 fêmures).</p> <p><b>Deambulação</b> com auxílio de dispositivo (andador) 10 semanas após cirurgia e deambulação independente após 7 meses com auxílio de muletas por alguns momentos. A capacidade de deambulação, medida pela FAC, passou do nível 1 para nível 6 (caminha de forma independente ou, às vezes, com auxílio de muletas).</p> <p>Não foram registradas complicações durante o acompanhamento.</p>
<p>Azzam, 2018 (22)</p> <p>Série de Casos,</p> <p>EUA</p>	<p>Pacientes (n=58)</p> <p>Média de 52 meses de seguimento</p>	<p>Hastes FD (n=179)</p>	<p>Taxa de revisão na população;</p> <p>Capacidade de deambulação;</p>	<p><b>Taxa de revisão na população:</b> 53% dos pacientes foram submetidos à revisão em uma média de 52 meses (4,3 anos).</p> <p><b>Capacidade de deambular:</b> 30 pacientes estavam deambulando sem auxílio, 23 pacientes com auxílio e 5 pacientes ainda não conseguiam andar.</p> <p><b>Função motora</b> BAMF score (média) no momento do último</p>



			Função motora; Complicações	acompanhamento era 8 (variação de 4 a 10) e a mediana Funcional do Questionário de Gillette foi 7 (variação, 2 a 10). <b>Complicações:</b> a não união ou união incompleta ocorreu em 14,5% dos casos.
Franzone, 2017 (23)  Série de Casos  EUA	Pacientes (n=24)  Média de 3,8 anos de seguimento	Haste FD completa (n=4)  Haste FD (componente obturador - macho) (n=5)  Fio de Kirschner ou hastes elástica (radiais) (n=19)  Fio de Kirschner ou Pino de Steinmann (n=14)  Hastes elásticas ou flexíveis (n=2)  Aloenxerto (não considerado implante) (n=1)	Taxa de revisão do implante;  Reoperação por complicações;  Taxa de Fraturas.	<b>Taxa de revisão do implante:</b> 9/45 (20%) em tempo médio de 3,7 anos (0,5 a 7,5 anos) de pós-operatório com troca do implante. <b>Taxa de revisão dos não extensíveis</b> 9/35 (26%). <b>Taxa de revisão das Hastes FD:</b> Nenhuma das 9 Hastes FD umerais apresentou complicações ou foi revisada em um seguimento médio de 3,8 anos (1 a 5,6 anos). <b>Taxa de reoperação do implante:</b> 15/45 (33,3%) em tempo médio de 2,6 anos (0,08 a 7,5 anos), destes 8/15 umeral e 7/15 de antebraço. Taxa de reoperação dos não extensíveis: 15/35 (43%) <b>Complicações que levaram a cirurgia nas hastes umerais não extensíveis:</b> 2 pinos de Steinmann umeral proeminente; 1 paciente com deformidade recorrente após crescimento além do implante (fio de Kirschner); 1 fio de Kirschner por dor intensa no ombro; 1 fio de Kirschner proeminente; desconforto com 2 fio de Kirschner e 1 haste flexível. <b>Taxa média de fratura/ano:</b> pré-operatório = 0,87 (DP = ±0,47) e pós operatório = 0,10 (DP = ±0,16). <b>Média do número de fratura:</b> pré-operatório = 3,8 (DP = ±2,84) e pós operatório = 0,46 (DP = ±0,72)
Grossman, 2016 (24)  Série de casos  EUA	Pacientes (n=18)	Hastes FD (n=30)  Haste FD (apenas componente obturador - macho) (n=5)	Taxa de revisão do implante;  Sobrevida livre de revisão;  Complicações	<b>Taxa de revisão do implante:</b> 12/35 (34,3%) hastes umerais em tempo médio 35 meses (1 a 81, DP = ±29) ou 3 anos <b>Taxa de sobrevida livre de revisão:</b> 23/35 (65,7%) em tempo médio 3,6 anos (variação de 1 a 9 anos, DP = ±2,25) <b>Complicações:</b> migração, 3/35 (8,6%); migração com arqueamento, 3/35 (8,6%); falha secundária a trauma, 3/35 (8,6%); não união, 2/35 (5,7%); má união, 1/35 (2,9%).
Drefus, 2015 (25)  Relato de Caso  EUA	Paciente (n=1)  2 anos de seguimento	Hastes FD (n=4)	Função motora;  Capacidade de deambulação	Escores utilizados com 6 meses e 2 anos de pós-operatório: FAQ; escala de ambulação; GMFM88 medida de função motora bruta. <b>Melhora significativa na força, deambulação e mobilidade funcional independente com 2 anos de pós-operatório de haste femoral e tibial bilateral e reabilitação:</b> GMFM88 pontuação total aumentou 33% em 2 anos, de 54 para 87%. <b>Mudanças significativas entre 6 meses e 2 anos de pós-operatório:</b> 56% de progresso na categoria manter-se de pé; 34% na de deambular. No FAQ, a evolução partiu do nível 1 para o 6 quanto a andar mais que 15-50 passos fora de casa e com auxílio de andador na comunidade, ao longo da reabilitação
Imajima, 2015 (8)	Pacientes (n=17)	Fio de Kirschner	Sobrevida livre de revisão;	<b>Sobrevida livre de revisão</b> em 3 anos: 63%. <b>Sobrevida livre de revisão</b> em 5 anos: 36%.

Série de Casos, Japão	5 anos de seguimento	(n=29)	Complicações; Taxa de Fratura	Longevidade média de 3,6 anos (0,3 a 9,2). <b>Complicações:</b> ocorreram 31 (79%) fraturas pós-operatória no sítio do fio. Destas fraturas, 24 (62%) exigiram cirurgia.
Lee, 2015 (26) Série de Casos EUA	Pacientes (n=12)	Hastes FD (n=41)	Complicação: flexão da haste	<b>Complicação:</b> das hastes femorais, 10/30 sofreram flexão (dobraram). Diâmetros médios das hastes dobradas, 4mm (3,2 a 6,4mm), e das não dobradas, 4,5mm (3,2 a 6,0mm). Das hastes tibiais, 3/11 sofreram flexão (dobraram). Diâmetros médios das hastes tibiais dobradas, 3,7mm (3,2 a 4,0mm), e das não dobradas, 3,8mm (3,2 a 4,8mm). O intervalo médio entre a cirurgia e a flexão da haste foi de 4,0 anos (variação de 0,9 a 8,2 anos). As flexões foram associadas a trauma, e fratura aguda e deformidade progressiva do membro. Não houve associação entre o diâmetro das hastes e a flexão do implante.
Ruck, 2011 (4) Série de Casos, Canadá	Pacientes (n=60)  1 ano de seguimento	Hastes FD (femorais) (n=101)	Função motora	Escores utilizados para avaliação com 1 ano de pós-operatório: FAQ; escala de ambulância; GMFM88 e PEDI. Pontuação média do FAQ foi 2,0; e aumentou para 5,8 em 1 ano após a cirurgia. <b>Melhorias estatisticamente significativas nos domínios:</b> rastejando, em pé, caminhando e correndo em todos os domínios do GMFM, e PEDI mobilidade e autocuidado em combinação em 1 ano. <b>Fatores de risco:</b> Os resultados da regressão linear multivariada indicam que maior idade ( $p=0,0045$ ) e maior peso ( $p=0,0164$ ) estão significativamente associados a escores mais baixos no domínio de autocuidado do PEDI. O tipo III em comparação com o tipo IV está significativamente associado ( $p=0,0457$ ) com maior melhoria no domínio de rastejamento do GMFM. Maior peso também foi associado ( $p=0,0289$ ) com menores pontuações no domínio permanente do GMFM, bem como com a pontuação GMFM total ( $p=0,0398$ ).
Birke, 2011 (27) Série de Casos, Austrália	Pacientes (n=9)	Haste FD (n=15)	Complicações  Reoperações	<b>Complicações:</b> taxa geral de complicações de 40% (6 de 15 casos) com <b>reoperações</b> 2/15 (13%); Entre as complicações estão: migrações do componente macho, 3/15; migrações do componente fêmea, 2/15; intrusão articular intra-operatória, 1/15. Não houve casos de infecção.

IC: Intervalo de Confiança; FD: Fassier-Duval; EUA: Estados Unidos da América; FAQ: *Outcomes on the Gillette Functional Assessment Questionnaire*; BAMF: *Brief Assessment of Motor Function*; GMFM88: *Gross Motor Function Measure 88*; PEDI: avaliação pediátrica de incapacidade; DP: Desvio Padrão; HR: *Hazard Ratio*; TEN: *Telescopic Elastic Nail*.

Fonte: Elaboração própria, segundo dados coletados.

## 7. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA

O parecer foi composto essencialmente por um estudo de coorte retrospectiva que foi avaliado pela ferramenta ROBINS-I. Outros estudos observacionais do tipo séries e relatos de casos foram apresentados em caráter complementar e, portanto, foram avaliados, por pares de revisores, por meio de ferramentas de avaliação crítica desenvolvidas pelo Instituto Joanna Briggs (JBI) destinadas a esses desenhos de estudos.(28)

### 7.1 Análise do risco de viés de estudos observacionais com comparador

O estudo observacional comparativo incluído foi avaliado pela ferramenta ROBINS-I, que apresentou um risco de viés global classificado como “sério” em decorrência do domínio relacionado à seleção dos participantes do estudo. Todos os domínios da ferramenta são apresentados no Quadro 4 abaixo.

**Quadro 10.** Avaliação da qualidade metodológica de estudo observacional comparativo segundo a ferramenta ROBINS-I.

Estudo	Viés de confusão	Viés na seleção dos participantes do estudo	Viés na classificação das intervenções	Viés por desvios das intervenções pretendidas	Viés por perda de dados	Viés na avaliação de desfechos	Viés de seleção dos resultados reportados	Avaliação do risco de Viés global
Spahn 2019	Baixo	Sério	Baixo	Baixo	Moderado	Moderado	Baixo	Sério

Fonte: Elaboração própria, segundo resultados das avaliações.

Os autores excluíram da coorte indivíduos com menos de dois anos contínuos de acompanhamento; fixação por placa; tratamento prévio em outra instituição; documentação pobre e hastes implantadas em membros superiores. A exclusão de pacientes com seguimento contínuo inferior a dois anos introduz importante viés de seleção na amostra por se tratar de pacientes elegíveis, cujos resultados podem interferir na mensuração dos desfechos de interesse. Apesar disso, os autores apresentaram desfecho de sobrevida das hastes para 12 e 24 meses, o que torna esse resultado ainda mais questionável.

Mais um ponto importante a ser considerado é que a natureza retrospectiva do estudo aumenta a possibilidade da existência de dados incompletos, uma vez que a qualidade das informações coletadas é desconhecida, permitindo apenas a avaliação das variáveis registradas. Ao considerar como falha do implante a submissão à revisão cirúrgica, deixa-se de computar as falhas que não levaram à revisão.

Também foi identificada a presença de viés de aferição e viés do observador, haja vista que o mesmo médico avaliou os exames de imagem e mensurou os desfechos, com pleno conhecimento da exposição de interesse. Em suma, os achados apresentados por essa coorte podem resultar de associações espúrias ou falsas decorrentes de erros

sistemáticos ou devidos ao acaso, uma vez que o tamanho amostral é muito pequeno e as características do próprio desenho de estudo corroboram para o alcance de conclusões frágeis.

## 7.2 Análise do risco de viés de estudos observacionais sem comparador

Dos estudos considerados em caráter complementar, três foram relatos de casos e 12 foram séries de casos com coleta de dados retrospectiva. Quando submetidos à ferramenta de avaliação de qualidade metodológica do JBI, o relato de caso de Perea *et al.* 2020 apresentou viés na maioria dos domínios, enquanto nas séries de casos, Musielak *et al.* 2021 e Grossman *et al.* 2016 apresentaram relatos que fornecem aprendizado (vide Quadros 5 e 6).

**Quadro 11.** Avaliação da qualidade metodológica dos relatos de casos segundo a ferramenta do Joanna Briggs Institute.

Autor	Ano	Características demográficas claramente descritas	História do paciente claramente descrita de forma progressiva	Condição clínica atual claramente descrita	Os testes de diagnóstico/ métodos de avaliação e resultados claramente descritos	Intervenções claramente descritas	Condição clínica pós-intervenção claramente descrita	Os eventos adversos ou danos identificados e descritos	Relato fornece aprendizado
Perea	2020	sim	pouco claro	pouco claro	não	sim	pouco claro	sim	pouco claro
Jelec	2019	sim	sim	sim	sim	sim	sim	pouco claro	sim
Drefus	2015	sim	sim	sim	sim	sim	sim	sim	sim

Fonte: Elaboração própria, segundo resultados das avaliações.

As séries de casos, em sua maioria, apresentaram problemas em algum dos critérios da ferramenta; metade dos estudos tiveram um relato pobre das informações demográficas dos pacientes, bem como informações clínicas; dois deles não apresentaram com clareza como se deu a inclusão dos casos no estudo. O Quadro 6 apresenta de forma detalhada todos os critérios avaliados.

**Quadro 12.** Avaliação da qualidade metodológica das séries de casos segundo a ferramenta do Joanna Briggs Institute.

Autor	Ano	Crêterios de ras para inclusão dos casos	A condi�o foi medida de forma padronizada	Foram usadas métodos válidos para a identifica�o de condi�o	Inclusão consecutiva	Indus�o completa de Participantes	Relato clero de demografia	Relato clero das informa�es clínicas	Os desfechos ou resultados claramente relatados	Relato clero sobre as informa�es demográficas dos locais / apresenta�o	A análise estatística apropriada
Muzielek	2021	sim	sim	sim	sim	sim	sim	sim	sim	sim	sim
Sterien	2020	sim	sim	sim	sim	sim	sim	pouco clero	sim	sim	sim
Cox	2020	sim	sim	pouco clero	sim	sim	não	não	sim	sim	sim
Landrum	2019	sim	sim	pouco clero	sim	sim	sim	pouco clero	sim	sim	sim
Persiani	2019	sim	sim	sim	pouco clero	sim	pouco clero	pouco clero	sim	não	não aplicável
Azzam	2018	não	sim	sim	sim	sim	sim	sim	sim	não	pouco clero
Frenzone	2017	sim	sim	sim	sim	sim	pouco clero	sim	pouco clero	sim	pouco clero
Grossman	2016	sim	sim	sim	sim	sim	sim	sim	sim	sim	sim
Lee	2015	pouco clero	sim	sim	sim	sim	pouco clero	sim	sim	sim	sim
Imajima	2015	sim	sim	sim	sim	sim	pouco clero	sim	sim	sim	pouco clero
Birke	2011	sim	sim	sim	sim	pouco clero	sim	sim	sim	sim	pouco clero
Ruck	2011	sim	sim	sim	pouco clero	sim	sim	pouco clero	sim	pouco clero	sim

Fonte: Elabora o própria, segundo resultados das avalia es.

## 8. SÍNTESE DOS RESULTADOS

O  nico estudo elegível encontrado e que responde   pergunta de pesquisa proposta foi o Spahn et al. 2019, por trazer compara es entre hastes telescópicas (extensível) de Fassier Duval e outros implantes não extensíveis. Entretanto, foram apresentados em caráter complementar evidências oriundas de séries de casos e relatos de casos que avaliaram a interven o de interesse sem qualquer comparador. Tal medida se deve a escassez de estudos comparativos e ainda, pelo fato da condi o estudada, osteogênese imperfeita, ser uma condi o rara, o que significa estudos com um “n” amostral pequeno e, conseqüentemente, propensão para menor precisão e confiabilidade.

### Estudo comparativo

O  nico estudo comparativo   brevemente descrito abaixo incluindo suas principais características e resultados.

#### Spahn, 2019 (15)

Estudo definido por seus autores como coorte retrospectiva, comparou o risco de falha das hastes FD vs. implantes est ticos em pacientes pediátricos com OI, atendidos em hospital quaternário nos EUA entre 1995 e 2015.

As informações sobre todos os membros inferiores submetidos à fixação intramedular para tratamento de fratura ou deformidade esquelética foram coletadas em prontuário. Cada paciente contribuiu para o banco de dados do estudo com até quatro implantes exclusivos em seus membros inferiores (dois femorais e dois tibiais), sendo excluídos os membros com menos de dois anos de acompanhamento contínuo; tratamento anterior em outra instituição ou documentação deficiente.

Os 21 pacientes selecionados corresponderam a 64 membros, sendo 26 com implantação de haste FD e 38 com implantes não extensíveis, os quais corresponderam: 24 hastes Rush (63%), 12 hastes flexíveis (32%) e dois pinos de Steinmann (5%).

Foram consideradas para avaliação apenas as cirurgias primárias de cada membro. O momento e o motivo da falha do implante foram as principais variáveis para a estimativa do desfecho de sobrevida do implante.

As estimativas da **sobrevida livre de revisão** foram maiores para as hastes FD: aos 12 meses foi de 96,2% (IC de 95%: 75,7 a 99,4); aos 24 meses 92,3% (IC de 95%: 72,6 a 98); aos 36 meses 92,3% (IC de 95%: 72,6 a 98) e aos 48 meses 88,1% (IC de 95%: 67,5 a 96). Foi estimada a sobrevida livre de revisão do conjunto de implantes não extensíveis, sem individualização, assim, o resultado aos 12 meses foi de 89,5% (IC de 95%: 74,3 a 95,9); aos 24 meses 60,5% (IC de 95%: 43,3 a 74); aos 36 meses 52,4% (IC de 95%: 35,5 a 66,8) e aos 48 meses 40,7% (IC de 95%: 24,9 a 56).

Os motivos da **falha das hastes** FD foram: flexão ou dobra do implante 1/26 (3,8%); soltura 2/26 (7,7%) e fratura 1/26 (3,8%). As falhas registradas dos implantes não extensíveis foram: proeminência do implante 2/38 (5,3%); migração de implante 4/38 (10,5%); flexão ou dobra do implante 12/38 (31,6%); soltura 5/38 (13,2%) e fratura 3/38 (7,9%).

Caracterizando a população do estudo, houve uma maior proporção de mulheres para os membros com hastes FD (92%) em relação aos que receberam os demais implantes (63%); entre os membros que receberam hastes FD, 12 foram tibiais e 14 femorais, enquanto entre os que receberam os implantes não extensíveis, 18 foram tibiais e 34 femorais; dos pacientes que iniciaram a terapia com bisfosfonatos antes do procedimento de implante, 58% dos membros com haste FD e 65% dos que receberam implantes não extensíveis estavam sob efeito deste tratamento; por fim, o tipo III da OI foi o mais prevalente (50% e 63%), tanto para as hastes FD quanto para os demais implantes.

Depois de ajustar para história cirúrgica, idade na cirurgia, sítio do implante (fêmur vs. tíbia) e sexo, o risco de falha do implante não extensível foi 13,2 vezes (IC de 95%: 2,5 a 70;  $p = 0,0024$ ) o risco de falha da haste FD. O sexo foi significativamente relacionado à falha do implante. No modelo multivariável da análise de regressão, o risco de falha do implante entre as mulheres foi 4,8 (IC de 95%: 1,4 a 16,7;  $p = 0,0125$ ) vezes o risco de falha do implante entre os homens.



As variáveis que não foram significativamente associadas a um risco aumentado de falha do implante foram a idade na cirurgia, a cirurgia anterior em outro membro e o sítio do implante (fêmur vs. tibia).

Para o desfecho taxa geral de cirurgia, os membros com implante não extensível apresentaram 7,8 (IC de 95%: 1,8 a 33,0;  $p = 0,0056$ ) vezes a taxa total de cirurgia dos membros com haste FD.

## **ESTUDOS COMPLEMENTARES NÃO COMPARATIVOS**

Nesta seção foram incluídos estudos observacionais (série de casos e relato de casos) que não responderam completamente à pergunta PICO, especialmente, devido ao desenho de estudo, mas podem ser úteis para complementar a evidência principal apresentada anteriormente. Cada um dos estudos não comparativos é brevemente descrito e apresentado em ordem decrescente do ano de publicação.

### **Estudos que avaliaram hastes extensíveis de Fassier Duval:**

#### **Musielak, 2021 (5)**

Série de casos retrospectiva, realizada na Polônia, entre os anos de 2010 e 2017, que incluiu 19 pacientes com OI (10 meninas e 9 meninos) com arqueamento grave de fêmur e tibia bilateral e idade média de 7,7 anos. A idade mediana dos pacientes no momento da cirurgia foi de 6,4 anos. O tempo médio de acompanhamento foi 4,4 anos. Do total de 19 crianças, 18 (94,74 %) foram classificadas com OI do tipo III e uma (5,26%) com OI do tipo I. Foram considerados 58 segmentos operados, 37 fêmures e 21 tibias, sendo que 38 haviam sido previamente estabilizados com fixação intramedular.

Após a implantação da haste FD, os pacientes foram divididos em dois grupos para análise: no primeiro grupo pacientes sem complicações pós-operatórias e no segundo grupo os que apresentaram complicações. Foram registradas complicações em 44,8% dos segmentos e coletado dados das seguintes variáveis: idade do paciente no momento da cirurgia; tempo de acompanhamento; diâmetro da haste FD; tratamento com bisfosfonatos e segmento tratado (tibia vs. fêmur).

As complicações mais comuns foram: migração do componente macho (obturador) ou componente fêmea (45,7% e 25,7%, respectivamente), fratura óssea com flexão da haste (8,6%) e deformidades rotacionais (8,6%).

As proporções de complicações observadas na migração do componente macho e fêmea foram de 16/37 segmentos e 9/21 segmentos.

Houve uma diferença estatisticamente significativa quanto a ocorrência de complicações relacionadas com a idade dos pacientes no momento da cirurgia ( $p = 0,04$ ). Pacientes operados quando menores de 5,48 anos



apresentaram prevalência de complicações de 75% em comparação com 33,3% dos operados quando maiores de 5,48 anos (OR = 2,25; IC de 95%: 1,35 a 3,76; p = 0,004).

Não houve diferença na ocorrência de complicações quanto ao tempo médio de acompanhamento, diâmetro da haste e tratamento com bisfosfonatos antes da cirurgia. O número de complicações entre o segmento femoral e tibial também não diferiu (p = 0,190).

Para o desfecho deambulação, após as implantações da haste, 13 das 19 crianças apresentaram capacidade de deambular de forma independente ou com dispositivos auxiliares; nas quais 7 delas tinham os quatro segmentos operados; 4 com dois segmentos operados; 2 com um segmento operado. O tempo médio de cura foi de seis meses. Em todos os casos, os sinais clínicos e radiológicos de cura iniciaram em 12 meses após a cirurgia.

#### **Perea, 2021(16)**

Relato de dois casos oriundos da Divisão de Cirurgia Ortopédica Pediátrica em Nova York, EUA.

O primeiro caso tratou-se de uma criança de 8 anos, do sexo feminino com OI tipo III, com histórico de tratamento com hastes de Rush femorais (não extensíveis) implantada aos 7 anos. A paciente recebeu hastes FD femorais e tibiais bilaterais e, após dois anos, foi observado um bom alinhamento e expansão das hastes. Aos 19 anos, cerca de 11 anos após cirurgia, a paciente ainda apresentava um bom alinhamento das hastes.

O segundo caso diz respeito a uma criança de 3 anos de idade, do sexo masculino, com OI tipo IV que apresentava arqueamento proeminente dos membros inferiores com fratura em um fêmur. O paciente foi submetido a tratamento bilateral com hastes FD femorais. Foi observado um bom alinhamento e uma expansão das hastes após quatro anos da cirurgia. Aos 13 anos, 10 anos após a cirurgia, o paciente ainda apresentava um bom alinhamento da haste.

Não houve complicações para os dois casos relatados.

#### **Jelec, 2019 (21)**

Relato de caso de uma menina de 11 anos de idade com OI do tipo III, confirmada por análise molecular (com diferentes mutações no gene da cadeia alfa 1 do colágeno tipo I) tratada no St Catherine Specialty Hospital na Croácia, com acompanhamento de dois anos. A criança apresentava Classificação Funcional da Ambulação (FAC) nível 1, ambulação não funcional; e possuía hastes intramedulares elásticas de titânio ESIN (Nancy) no fêmur e nas duas tíbias; tendo sido submetida à duas cirurgias para correção grave da angulação em membros inferiores, com um intervalo de cinco meses entre as cirurgias. Foi submetida a troca das hastes estáticas por hastes FD e implantada haste no segundo fêmur (n = 4 hastes; 2 tíbias, 2 fêmures).

Com dois meses de pós-operatório, as radiografias apresentaram bom eixo mecânico e posição correta de rosqueamento distal. Após sete meses de pós-operatório, a capacidade de deambulação, medida pela FAC, passou do nível 1 para nível 6 (caminha de forma independente ou, às vezes, com auxílio de muletas). Não foram registradas complicações durante o acompanhamento.

### **Cox, 2020 (17)**

Série de casos com coleta de dados prospectiva, incluiu 34 crianças com OI submetidas a implante de hastes FD em 72 segmentos de membros inferiores (27 tibiais e 45 fêmures) de dois centros de referência no Reino Unido, Bristol e Birmingham. A idade média na implantação foi de 4,8 anos (1,3 a 14,8 anos) para indivíduos que receberam hastes femorais e de 5,2 anos (2,0 a 13,8 anos) para hastes tibiais. O tempo de seguimento variou entre 1,5 e 11 anos.

Foi estimado o tempo de sobrevida das hastes, não encontrando diferença significativa deste desfecho entre hastes femorais e tibiais: (a) taxa de sobrevida em cinco anos: 63% (IC de 95%: 44% a 77%) para hastes femorais e 64% (IC de 95%: 36% a 82%) para hastes tibiais. (b) taxa de sobrevida em 10 anos: 35% (IC de 95%: 13% a 59%) para hastes femorais e 32% (IC de 95%: 8% a 60%) para tibiais.

No que se refere a complicações, 49 ossos longos (27 fêmures e 22 tibiais) apresentaram complicações.

Sofreram revisão com troca total dos componentes, 24 hastes (33%), 14 femorais e 10 tibiais, principalmente devido à flexão da haste.

A perda da fixação tibial distal foi observada em 17 (63%) das hastes tibiais, com um tempo médio de retirada de 26 meses (2,1 anos) variando de 2 a 66 meses (0,2 a 5,5 anos). Dois pacientes perderam a fixação proximal e voltaram para a revisão; duas pontas de hastes obturadoras migraram.

Quatro hastes femorais (5%) necessitaram de reoperação, mas não revisão, para reimplantar os componentes tubulares (fêmeas) que haviam migrado no sentido proximal devido à má fixação.

### **Sterian, 2020 (18)**

Série de casos retrospectiva, por análise documental de todos os pacientes com diagnóstico de OI que receberam haste FD no hospital “Grigore Alexandrescu”, Romênia, entre os anos de 2013 e 2020, incluindo 32 pacientes (21 feminino e 11 masculino) com idade entre 3 e 15 anos; destes, 17 (53,2%) tinham OI tipo I e 15 (46,8%) OI tipo III.

A taxa geral de revisão por paciente foi de 53,12% (17/32). Quando estratificada por tipo de OI, a taxa de revisão foi de 23,52% (4/17) para OI tipo I e de 76,47% (11/15) para OI tipo III. A taxa de revisão das hastes foi de 17,85% (5/28) para as femorais e 57,84% (11/19) para as tibiais. Considerou-se um paciente que foi submetido à revisão de haste femoral e tibial.

As complicações que levaram às revisões das hastes tibiais foram de 10/11 (90%) para soltura da extremidade distal do obturador (componente macho) e 1/11 (10%) para migração proximal do componente fêmea. As revisões das hastes femorais ocorreram por deslocamento proximal do componente fêmea 3/5 (60%) e apenas 1/5 (20%) paciente apresentou soltura distal do obturador da haste. Novamente, considerou-se o paciente que foi submetido à revisão de haste tibial e femoral.

Não foi encontrada correlação entre taxa de revisão e as variáveis idade, sexo, tipo de cirurgia (aberta ou percutâneo), diâmetro da haste em relação com o tamanho do osso e tratamentos adjuvantes.

#### **Landrum, 2019 (20)**

Série de casos com coleta de dados retrospectiva em prontuários de pacientes com OI atendidos no Scottish Rite Hospital, Texas, que receberam haste FD. Foram incluídos nove pacientes (sete do sexo feminino e dois do sexo masculino) com um total de 20 hastes; sendo nove no fêmur e 11 na tíbia com um tempo médio de acompanhamento por cerca de quatro anos (52,7 meses, variação entre 12 e 130 meses).

A Idade média no momento da intervenção cirúrgica foi de 6,7 anos (variação de 3,3 a 11,8 anos) e as indicações para a implantação de hastes foram: deformidade progressiva sem cirurgia anterior (20%), fratura (35%), falha de haste intramedular introduzida anteriormente (35%) e não união (10%).

Os desfechos avaliados foram a capacidade de deambulação e a taxa de revisão. Após o acompanhamento, 5/9 pacientes apresentaram capacidade de deambular no pós-operatório; 2/9 sem deambulação e 2/9 resultados não relatados no prontuário.

Para a incidência de revisão: 8/20 (40%) revisões foram registradas, quatro por fratura, três por perda de fixação na epífise com subsequente perda da capacidade telescópica desejada da haste e uma por proeminência do implante.

Ocorreram 12/20 (60%) falhas de implante: problemas na fixação na epífise distal com migração da haste proximal e perda da função telescópica, ocorrendo em 8/20 (40%, sendo sete hastes tibiais); 3/20 fraturas e 1/20 desalinhamento.

Ocorreram complicações intraoperatória em 6/20 (30%) casos; sendo duas migrações distais da epífise de fixação do componente macho da haste e quatro casos de dificuldade em cortar a porção proximal da haste tibial masculina na região do joelho, resultando na proeminência da haste dentro da articulação. Houve ainda um caso de fratura do fêmur durante a inserção da haste e uma projeção distal do fio guia através do pé.

#### **Azzam, 2018 (22)**

Série de casos com coleta de dados retrospectiva entre 2003 e 2010 com acompanhamento médio de cinco anos (variação de dois a oito anos), Centro Ortopédico de Nebraska. O objetivo proposto foi investigar os resultados do sistema de hastes FD, com ênfase nas complicações e nas reoperações, usadas em conjunto com outros aspectos dos cuidados de OI, incluindo terapia cíclica com bisfosfonatos.

O estudo incluiu 58 indivíduos (20 homens e 38 mulheres) com 179 hastes FD femorais e tibiais, idade média no momento da cirurgia inicial de 48 meses (variação de 13 meses a 16 anos). O índice de massa corporal médio era de 17 kg/m<sup>2</sup> (variação, 11 a 31 kg/m<sup>2</sup>) e os tipos de OI incluídos foram: OI tipo I (n = 9), OI tipo III (n = 29), OI tipo IV (n = 20).

As indicações para a cirurgia e a instalação da haste FD foram: deformidade significativa nos ossos longos (n = 26); fraturas agudas e subagudas (n = 20); deformidade progressiva com fraturas e dor apesar de tratamento anterior (n = 12); fixação de haste ou fio Kirschner (n = 4); haste rígida anterior (n = 2); haste Bailey-Dubow anterior (n = 2); haste FD anterior (n = 3); placa e construção de parafuso (n = 1).

Função motora e cirurgia de revisão corresponderam aos desfechos considerados. Após cirurgia, 30 pacientes estavam deambulando sem auxílio; 23 pacientes com auxílio e cinco pacientes ainda não conseguiam andar. A média para o *score* Brief Assessment of Motor Function (BAMF) no momento do último acompanhamento era 8 (variação de 4 a 10) e a mediana Funcional do Questionário de Gillette foi 7 (variação de 2 a 10).

Referente a taxa de revisão: 53% dos pacientes necessitaram de revisão com um tempo médio de 52 meses. Os motivos foram: crescimento do paciente com subsequente fratura e migração da haste FD resultando em não união ou união incompleta de 14,5% dos casos.

Complicações intraoperatórias ocorreram em 11 pacientes, incluindo o avanço intra-articular da extremidade distal da haste femoral em quatro pacientes.

### **Franzone, 2017 (23)**

Série de casos retrospectiva com coleta de dados em prontuários de todos os pacientes com OI que foram submetidos a realinhamento com haste intramedular no úmero ou no antebraço, entre outubro de 1994 e fevereiro de 2016, no Departamento de Cirurgia Ortopédica do hospital pediátrico Nemours/Alfred I. duPont, em Wilmington no estado de Delaware, nos Estados Unidos.

Os desfechos avaliados foram a taxa de revisão e a taxa de fratura da haste intramedular nesses dois sítios.

Foram coletados dados de 24 pacientes (10 masculino e 14 feminino), com idade média de 8,7 anos (3,1 a 19,2 anos). Destes, 21 foram classificados com OI tipo III (87,5%), dois com OI tipo I (8,3%) e um paciente foi classificado com

síndrome de Bruck (4,2%). Todos apresentavam deformidade progressiva e fraturas recorrentes no antebraço e úmero, causando interferência nas habilidades funcionais.

Os 24 pacientes receberam 45 intervenções, sendo 26 no úmero e 19 no antebraço. Dos 26 implantes umerais, 14 utilizaram fios de Kirschner ou de Steinmann; quatro utilizaram haste FD (macho e fêmea); cinco utilizaram o componente macho da haste FD, dois utilizaram hastes flexíveis e um paciente utilizou suporte de aloenxerto fibular. Os implantes intramedulares usados no antebraço incluíam fios de Kirschner ou hastes intramedulares flexíveis.

A taxa de reoperações foi de 15/45 (33,3%, oito úmeros e sete antebraços) em um período médio de 30,8 meses de pós-operatório (1 a 90 meses) durante um seguimento médio de 5,6 anos (DP = 3,8 anos). Um paciente realizou revisão eletiva para a remoção das hastes flexíveis do antebraço. A taxa de revisão cirúrgica foi de 9 (20%) dos segmentos ósseos em uma média de 44,4 meses de pós-operatório (6,4 a 90 meses).

A taxa média de fraturas ao ano antes dos procedimentos foi de 0,87 (DP = 0,47); após os procedimentos foi de 0,10 (DP = 0,16). Em um seguimento médio de 45,7 meses (14 a 68 meses). Nenhum úmero primariamente fixado por haste FD (completa ou parcial) teve necessidade de revisão.

#### **Grossman, 2016 (24)**

Série de casos retrospectiva com objetivo de relatar experiência do Children's Hospital and Medical Center, Nebraska, no tratamento de deformidades e fraturas do úmero em crianças com OI usando as hastes FD, no período de dezembro de 2005 e julho de 2013.

Foram incluídos 18 pacientes (sete homens e 11 mulheres) correspondendo a 35 procedimentos (30 hastes FD primária e cinco revisões) nos quais em cinco foi utilizado apenas o componente macho da haste FD.

No momento da cirurgia, a idade média era de 49 meses (17 a 122 meses). Quanto ao tipo de OI, 12/18 pacientes tinham OI tipo III e 6/18 OI tipo IV.

As indicações para cirurgia primária foram: (a) não união, 3/30 (10%); (b) má união, 1/30 (3,3%); (c) fratura/dor, 23/30 (76,7%), e (d) curvatura/dor, 3/30 (10%). As indicações para as cirurgias de revisão: (a) fratura com flexão do dispositivo por não união, 1/5 (20%); (b) trauma, 2/5 (40%), e (c) má união, 2/5 (40%).

Com um tempo médio de 35 meses (1 a 81; DP  $\pm$  29), necessitaram de revisão 12/35 (34,3%) úmeros. Não ocorreu revisões nos outros 23 úmeros (65,7%) em um tempo médio de acompanhamento de 43 meses (12 a 108; DP  $\pm$  27).

As complicações que exigiram revisão foram: migração, 3/35 (8,6%); migração com arqueamento, 3/35 (8,6%); falha do dispositivo, 3/35 (8,6%); não união, 2/35 (5,7%), e má união, 1/35 (2,9%). As migrações resultaram em

deformidade contínua, dor e comprometimento funcional. Por outro lado, 54,3% dos úmeros tiveram migração não clinicamente significativa. A insignificância clínica foi definida como ausência de aumento da dor ou aumento do comprometimento funcional ou fratura. Não houve complicações intraoperatórias.

#### **Drefus, 2015 (25)**

Um relato de caso com o objetivo de descrever a reabilitação e a progressão da mobilidade funcional de uma criança do sexo feminino com seis anos de idade, portadora de OI tipo IX, após osteotomias femorais e tíbias bilaterais com haste intramedular ao longo dos primeiros dois anos de pós-operatório. O caso foi relatado no Hospital de Cirurgia Especial, Reabilitação Pediátrica e Ortopedia de Nova York (EUA), e teve acompanhamento por dois anos.

Aos quatro anos de idade, a criança foi submetida à correção cirúrgica das deformidades em curvatura do fêmur e das tíbias bilaterais em dois estágios, com colocação de haste FD. Em ambas as intervenções a criança foi imobilizada com gesso e após oito semanas encaminhada à fisioterapia.

Para o desfecho mobilidade, foram utilizados teste e medidas, como o Gross Motor Function Measure - 88 (GMFM 88) que avalia a capacidade de testar a progressão da mobilidade funcional em cinco dimensões (rolar, sentar, engatinhar, ficar em pé e andar), a Avaliação Funcional Gillette para a progressão da marcha e o Questionnaire Ambulation Scale (FAQ) que é uma escala de 10 níveis relatada pelos pais, para descrever a capacidade de caminhar, desde a incapacidade de dar passos (0) até deambular em várias superfícies e correr.

Após o período de dois anos de acompanhamento e tratamento fisioterápico, a criança apresentou melhora significativa no escore Z da varredura na densitometria óssea de -2,9 para -0,7 no pós-operatório. O GMFM 88 de 36% nas categorias engatinhando/ajoelhada, 74% em pé e 50% nas categorias de caminhada, com uma mudança geral no escore GMFM total de 33% (de 54 para 87%), desde o estado pré-operatório.

No término do período, a criança tinha cognição, linguagem e aspectos sociais apropriados para a idade, alcançou mobilidade funcional independente em rolar, engatinhar, sentar-se, sentar-se para ficar em pé, equilíbrio em pé estático, ajoelhar-se para ficar em pé e subia um lance de escada.

#### **Lee, 2015 (26)**

Série de casos retrospectiva incluindo crianças com OI atendidas no Departamento de Cirurgia Ortopédica do Hospital Johns Hopkins, nos Estados Unidos, entre os anos de 1992 e 2010. Com tempo de seguimento de quatro anos, o estudo teve por objetivo caracterizar a flexão (dobra) de implantes como falha das hastes telescópicas.

O grupo composto por 12 crianças (seis meninas e seis meninos), correspondendo a 51 hastes telescópicas: 41 hastes FD e 10 hastes Bailey Dubow, com idade média de 3,1 anos (variação, 1,8 a 8,3 anos) no momento da cirurgia de



inserção da haste e idade média de 5,4 anos (variação, 1,8 a 10,9 anos) no momento da ocorrência do início da flexão da haste.

Os dados foram analisados com o teste de Mann-Whitney, com significância estatística fixada em  $p \leq 0,05$ . Das hastes FD, 30 foram implantadas no fêmur e 11 na tíbia.

Das 41 hastes FD implantadas, 13 (31,7%) apresentaram algum grau de flexão em diferentes pontos (na porção do componente macho ou do componente fêmea, ou mesmo na junção de ambos). Não houve diferença estatística entre os pontos de flexão.

Cerca de um terço das hastes femorais apresentaram flexão 10/30 (33,3%), enquanto as tibiais 3/11 (27%) um pouco menos deste valor.

No fêmur, o diâmetro médio das hastes que apresentaram flexão (10/30) foi de 4 mm (variação de 3,2 a 6,4 mm) e das que não dobraram (20/30) foi de 4,5 mm (variação de 3,2 a 6,0 mm). Na tíbia, o diâmetro médio das hastes que dobraram (3/11) foi de 3,7 mm (variação 3,2 a 4,0 mm) e das que não dobraram (8/11) foram de 3,8 mm (variação 3,2 a 4,8 mm).

Não houve diferença estatisticamente significativa no diâmetro entre os implantes femorais com e sem flexão ( $p = 0,37$ ). Os dados foram insuficientes para determinar a diferença estatística entre os diâmetros dos implantes tibiais que apresentaram ou não a complicação.

#### **Ruck, 2011 (4)**

Série de casos retrospectiva com coleta de dados em prontuário de todas as crianças com OI, submetidas a cirurgia ortopédica no fêmur com implante da haste FD, no período compreendido entre 2000-2007, em hospital pediátrico ortopédico na cidade de Montreal no Canadá.

Foram incluídas 60 crianças com idade média de quatro anos (1,2 a 11,8) (28 meninos e 32 meninas), todas em uso de bisfosfonatos (59 com pamidronato e uma criança em uso de zolendronato). Quanto ao tipo de OI: duas crianças tinham tipo I, 30 crianças tipo III, 27 tipo IV e uma criança tipo VI.

Foram consideradas 101 hastes (19 unilaterais e 41 hastes femorais bilaterais). As hastes FD femorais foram implantadas na idade média de quatro anos (DP = 2,3). O peso médio foi de 11,2Kg (DP = 4,6). Foram consideradas apenas as cirurgias primárias das hastes femorais, sem histórico de procedimentos anteriores. Na maioria dos casos, hastes não extensíveis tibiais também estavam presentes devido ao pequeno diâmetro desses ossos.

Os desfechos avaliados foram: amplitude de movimento ativa (ROM - *range of motion*) dos quadris e joelhos após quatro a cinco semanas do implante das hastes; deambulação com questionário de avaliação funcional da Gillette



(FAQ) - escala de dez níveis, relatada pelos pais; medida da função motora bruta (GMFM), consiste em 88 itens divididos em cinco dimensões que representam habilidades típicas obtidas por crianças aos cinco anos de idade; avaliação pediátrica de incapacidade (PEDI) medida descritiva de desempenho com domínios de autocuidado e mobilidade centrados no paciente. A pontuação do PEDI foi feita com uso de dispositivos auxiliares de mobilidade para refletir o verdadeiro desempenho da criança em seu ambiente. As crianças foram reavaliadas ao longo do período de três anos.

Foram analisados somente os desfechos das crianças cujas avaliações estavam disponíveis no período de pré-operatório e um ano após cirurgia.

Análises estatísticas descritivas foram conduzidas, as diferenças encontradas ao longo do tempo foram avaliadas usando *t-test*. Análises de regressão linear multivariada foram realizadas para cada desfecho a fim de determinar quais variáveis foram preditoras de mudanças no pré-operatório em um ano de seguimento.

Os resultados apresentaram aumento na pontuação média do FAQ de 2,0 para 5,8 um ano após a cirurgia, com melhoras estatisticamente significativas nos domínios rastejando, em pé, caminhando e correndo. Melhoras significativas também ocorreram em todos os domínios do GMFM e do PEDI após um ano.

Segundo os resultados da análise de regressão linear multivariada, maior peso e maior idade foram associados a escores mais baixos no domínio de autocuidado do PEDI. A OI tipo III em comparação com a OI tipo IV foi associada com melhoria no domínio de rastejamento do GMFM.

#### **Birke, 2011 (27)**

Série de casos retrospectiva de pacientes portadores de OI submetidos à cirurgia para correção de deformidade com haste FD. O estudo foi realizado no Hospital Infantil em Westmead (Sydney, Austrália) entre o período de junho de 2007 e novembro de 2008, com tempo de acompanhamento entre 1 e 2,4 anos.

Três grupos de pacientes foram identificados segundo a patologia: OI, raquitismo hipofosfatêmico e outras condições (pseudoartrose tibial congênita, neurofibromatose tipo 1 e síndrome do nevo epidérmico).

O grupo dos pacientes com OI foi composto por nove pacientes (15 hastes), sendo oito do sexo feminino e um do sexo masculino (uma haste). A idade variou entre 1,5 e 6 anos e os tipos de OI encontrados foram: tipo I, 2/15 (1,3%); tipo III, 9/15 (6%); tipo IV, 3/15 (2%), e tipo V, 1/15 (0,6%).

Seis de 15 hastes FD (40%) foram implantadas para correção de fraturas, nove de 15 hastes (60%) para correção da deformidade. Das 15 hastes FD, oito foram tibiais e sete femorais. Todos os pacientes com OI neste estudo foram tratados com bisfosfonatos (pamidronato e/ou ácido zoledrônico).

Onze das 15 hastes implantadas em pacientes portadores de OI tinham diâmetro de 3,2 mm e apenas quatro hastes (duas femorais e duas tibiais) tinham 4.0 mm.

O grupo de pacientes com OI teve uma taxa geral de complicações de 40% (seis de 15 casos), incluindo migração da haste e telescopagem limitada 5/15 (33,3%) e um caso de intrusão articular intra-operatória, sem sequelas.

Dois casos exigiram uma reoperação devido à migração da haste proximal 2/15 (13,3%).

#### **Estudos que avaliaram hastes não extensíveis:**

##### **Persiani, 2019 (19)**

Série de casos retrospectiva, por meio de análise de prontuário, com 36 pacientes acompanhados no Centro de Osteodistrofia Congênita da Universidade Sapienza de Roma, Itália. O objetivo foi avaliar o uso da haste elástica intramedular de titânio (TEN), única ou dupla, em crianças com OI tipo III com idade entre 2 e 10 anos para tratar fraturas de femorais secundárias a deformidades.

De acordo com a idade e o diâmetro medular, 24 pacientes foram submetidos a técnica de deslizamento com duas hastes TEN enquanto 12 receberam apenas uma haste. Até quatro meses antes da cirurgia, todos os pacientes estavam em uso de neridronato (2 mg/kg a cada três meses), por ao menos um ano.

Avaliações de acompanhamento radiológico foram realizadas em 21 dias, dois meses, seis meses, um ano e, subsequentemente, a cada ano durante cinco anos (60 meses). Os desfechos avaliados foram: dor, amplitude de movimento de joelho e quadril e quaisquer complicações capazes de levar a revisões de implante.

Em um tempo médio de dois meses, foi relatado sete casos de migração de haste não traumática (n = 1 para paciente com uma haste TEN e n = 6 em pacientes que implantaram duas hastes TEN); houve um caso de atraso de consolidação óssea em paciente que implantou somente uma haste. Após dois anos da cirurgia, 21 casos de novas fraturas foram relatados; destes, 18 foram devido a traumas de baixa intensidade e três por acidentes de carro.

Houve migração femoral associada a deformação das hastes em 10 pacientes com necessidade de revisão cirúrgica (sete tratados com uma TEN e três tratados com duas TEN). Osteólise cortical ocorreu em três pacientes tratados com duas hastes TEN, todos foram posteriormente revisados com hastes telescópicas. E por fim, dois pacientes tratados com duas hastes TEN apresentaram epifisiodese (fixação da placa de crescimento) de joelho.

Com cinco anos de pós-operatório, a taxa de revisão foi de 75%, principalmente devido à migração, osteólise, falha da lâmina da haste e fratura da haste. A análise da curva de sobrevivência de Kaplan-Meier mostrou um coeficiente HR = 0,25 (IC de 95%: -0,31 a 0,81) no quinto ano.

Os pacientes com maior percentual de complicações foram aqueles tratados com apenas uma haste TEN e idade maior que cinco anos, bem como os pacientes de menor idade tratados com duas hastes.

### **Imajima, 2015 (8)**

Série de casos sobre crianças com OI que foram submetidas a fixação intramedular utilizando fios de Kirschner entre 2002 e 2012 no Departamento de Cirurgia Ortopédica do Hospital Nacional de Osaka, Japão. O objetivo do estudo foi avaliar a sobrevida livre de revisão para fixação intramedular com fios de Kirschner femoral.

Foram coletados dados de 17 pacientes (nove masculinos e oito femininos), de idade média de 4,6 anos, em tratamento com bisfosfonatos. Desse total, 14 foram classificados com OI tipo I (82,4%) e 03 com OI tipo III (17,6%). O período médio de acompanhamento foi de 69 meses. A indicação para cirurgia primária foi fratura femoral recorrente com ou sem deformidade associada e a indicação para cirurgia de revisão foi uma fratura com um fio dobrado ou recortado, ou uma fratura deslocada.

A taxa de sobrevida livre de revisão em três anos foi 63%; em cinco anos 36%; com longevidade média dos fios de Kirschner de 3,6 anos (0,3 a 9,2 anos).

As complicações relatadas foram: 39 fraturas, nas quais 24 (62%) exigiram cirurgia e 15 (38%) não foram cirúrgicas. Quanto ao local da fratura, 31 (79%) ocorreram no sítio do implante; 8 (21%) ocorreram na ponta do fio e exigiram cirurgia. Houve uma maior incidência de fraturas em regiões femorais na extremidade do fio. Nenhuma fratura ocorreu em um local sem fio.

Observou-se associação entre a ocorrência de fraturas e a proporção do fio intramedular em relação ao comprimento femoral. A perda de suporte do arame teve associação com fraturas nas áreas de ponta do fio.

## **9. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA**

### **Certeza geral das evidências (GRADE)**

Foi utilizada a ferramenta *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE) para avaliar a qualidade geral da evidência e a confiança nos resultados dos desfechos apresentados pelo estudo comparativo: revisão cirúrgica por falha do implante e sobrevida do implante sem revisão, conforme mostra o Quadro 7.

**Quadro 13. Avaliação da confiança da evidência por meio da ferramenta GRADE.**

Avaliação da Evidência							No de pacientes		Efeito		Confiança	Importância
No dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Hastes telescópicas (extensíveis) Fassier Duval (FD)	Hastes intramedulares não extensíveis, fio de Kirschner ou fio de Steinmann	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		

 Revisão cirúrgica por falha<sup>d</sup> do implante (seguimento: 5 anos; avaliado com: Ocorrência de cirurgia com modificação ou substituição do implante)

1	estudo observacional	grave <sup>a</sup>	não grave	grave <sup>b</sup>	grave <sup>c</sup>	nenhum	4/26 (15.4%)	26/38 (68.4%)	RR 0.22 (0.09 para 0.57)	534 menos por 1.000 (de 623 menos para 294 menos)	⊕○○○ Muito baixa	IMPORTANTE
---	----------------------	--------------------	-----------	--------------------	--------------------	--------	--------------	---------------	--------------------------	---	---------------------	------------

Sobrevida do implante (seguimento: variação 1 anos para 4 anos; avaliado com: tempo decorrido e falha do implante)

1	estudo observacional	grave <sup>a,d</sup>	não grave	não grave	grave <sup>c,e</sup>	nenhum	Tx sobrevida das hastes FD em: 12 meses = 96,2% (75,7 a 99,4%) 24 meses = 92,3% (72,6 a 98%) 36 meses = 92,3% (72,6 a 98%) 48 meses = 88,1% (67,5 a 96%) Tx sobrevida dos implantes não extensíveis em: 12 meses = 89,5% (74,3 a 96%) 24 meses = 60,5% (43,3 a 74%) 36 meses = 52,4% (35,5 a 66,8%) 48 meses = 40,7% (25 a 56%)			⊕⊕○○ Baixa	IMPORTANTE
---	----------------------	----------------------	-----------	-----------	----------------------	--------	--	--	--	---------------	------------

**IC:** Intervalo de confiança; **RR:** Risco Relativo

- a. Estudo retrospectivo com busca de dados em prontuários com possibilidades de dados incompletos. Viés de seleção dos casos, excluiu membros com < de 2 anos de seguimento e aqueles tratados em outra instituição ou com pobre documentação.
- b. Domínio penalizado por evidência indireta, uma vez que o desfecho sobrevida livre de revisão cirúrgica é um desfecho de sobrevida livre de complicação
- c. Desfecho baseado em único estudo com n amostral pequeno.
- d. Desfechos medidos a partir da revisão cirúrgica. Falhas de implantes não revisados não foram computadas.
- e. O risco de falha do implante de hastes não extensíveis foi 13,2 vezes o risco de falha da haste FD, com muito amplo IC. RR: 13,2 (IC95% 2,5-69,6 p=0,0024)..

**Pergunta:** Hastes telescópicas (extensíveis) Fassier Duval (FD) comparado a hastes intramedulares não extensíveis, fio de Kirschner ou fio de Steinmann para Crianças (>2 anos) e adolescentes, em fase de crescimento, com diagnóstico de osteogênese imperfeita, submetidas à cirurgia ortopédica.

**Referência:** - Spahn et al. (2019)

## 10. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A tomada de decisão é um processo complexo, subjetivo e que depende da avaliação simultânea de diversos aspectos cujo resultado busca maximizar benefícios à saúde da população, e a manutenção da sustentabilidade do sistema. Na avaliação de tecnologias voltadas para doenças raras, o cenário se torna mais complexo e desafiador devido à baixa prevalência da doença que inviabiliza a realização de estudos com maior tamanho amostral e, conseqüentemente, maior poder estatístico para detectar diferenças significativas e desenhos robustos para avaliação da eficácia, a fim de minimizar riscos de vieses, trazendo maior capacidade de generalização dos resultados.

A evidência que fundamenta essa avaliação não respondeu integralmente à pergunta de pesquisa, pois não avaliou todos os desfechos de interesse. Além disso, os desfechos avaliados pelo estudo foram considerados substitutos, pois somente as falhas que conduziram à revisão cirúrgica foram consideradas, assim como a revisão cirúrgica foi considerada o desfecho final para estimativa de sobrevida do implante.

O desfecho revisão cirúrgica não é o mais recomendado para avaliar efetividade de implantes, uma vez que diversos fatores podem influenciá-lo, como: acesso aos serviços especializados; disponibilidade de implante; condições clínicas do paciente; além da disposição e expertise da equipe para casos complexos. Assim, tal desfecho pode superestimar a efetividade de qualquer dispositivo. A sobrevida livre de complicações permitiria mensurar as primeiras falhas, conduzindo ao monitoramento, sendo, portanto, mais adequado. Ou seja, apesar de explorar o desfecho de sobrevida das hastes telescópicas e das hastes não extensíveis, o estudo apenas considerou falhas que conduziram à revisão cirúrgica, também superestimando este efeito.

Desfechos centrados no paciente quanto à qualidade de vida, como os resultados de avaliações funcionais, mobilidade e deambulação, não foram explorados pelo estudo comparativo, deixando uma lacuna quanto a efetividade dos implantes no incremento destes resultados. Evidências de maior qualidade poderão modificar esta avaliação.

Desta forma, a evidência foi insuficiente para garantir maior eficácia da haste telescópica FD comparada aos implantes não extensíveis no tratamento da fratura e deformidade na OI. Ademais, a confiança foi avaliada como muito baixa nos resultados disponíveis até o momento. O balanço dos efeitos desejáveis e indesejáveis da tecnologia é incerto, podendo apontar para uma associação espúria devido à sobrecarga de vieses ou até mesmo devido ao acaso.

A abordagem não comparativa das séries e relato de casos descritos com os detalhes de uma evidência de mundo real, embora tenham apresentado resultados semelhantes entre as intervenções (hastes extensíveis e não extensíveis), o largo intervalo nos resultados dos desfechos explorados e o pequeno tamanho amostral de cada estudo, além da seleção dos casos, comprometem a confiança de que tais resultados possam ser representativos da real incidência dos desfechos e não sejam espúrios.

## REFERÊNCIAS

1. Brasil, Ministério da Saúde (MS), Secretaria de Atenção à Saúde. PORTARIA Nº 1.306, DE 22 DE NOVEMBRO DE 2013 Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Osteogênese Imperfeita. [Internet]. PORTARIA Nº 1.306 nov 22, 2013. Disponível em: [https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2013/prt1306\\_22\\_11\\_2013.html](https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2013/prt1306_22_11_2013.html)
2. Ralston SH, Gaston MS. Management of Osteogenesis Imperfecta. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:924.
3. Lafage-Proust M-H, Courtois I. The management of osteogenesis imperfecta in adults: state of the art. *Joint Bone Spine*. outubro de 2019;86(5):589–93.
4. Ruck J, Dahan-Oliel N, Montpetit K, Rauch F, Fassier F. Fassier-Duval femoral rodding in children with osteogenesis imperfecta receiving bisphosphonates: functional outcomes at one year. *J Child Orthop*. junho de 2011;5(3):217–24.
5. Musielak BJ, Woźniak Ł, Sułko J, Oberc A, Jóźwiak M. Problems, Complications, and Factors Predisposing to Failure of Fassier-Duval Rodding in Children With Osteogenesis Imperfecta: A Double-center Study. *Journal of Pediatric Orthopaedics* [Internet]. abril de 2021 [citado 1º de setembro de 2021];41(4):e347–52. Disponível em: <https://journals.lww.com/10.1097/BPO.0000000000001763>
6. Fassier A. Telescopic rodding in children: Technical progression from Dubow-Bailey to Fassier-Duval™. *Orthop Traumatol Surg Res*. 11 de dezembro de 2020;102759.
7. Behera P, Santoshi JA, Geevarughese NM, Meena UKK, Selvanayagam R. Dislodgement of Telescopic Nail from the Epiphysis: A Case Report with an Analysis of Probable Mechanism. *Cureus*. 28 de fevereiro de 2020;12(2):e7130.
8. Imajima Y, Kitano M, Ueda T. Intramedullary fixation using Kirschner wires in children with osteogenesis imperfecta. *J Pediatr Orthop* [Internet]. 2015 [citado 1º de janeiro de 6DC];35(4):431–4. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25105986/>
9. Zabor EC, Kaizer AM, Hobbs BP. Randomized Controlled Trials. *Chest* [Internet]. julho de 2020 [citado 5 de julho de 2021];158(1):S79–87. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0012369220304633>
10. Sharma N, Srivastav AK, Samuel AJ. Randomized clinical trial: gold standard of experimental designs - importance, advantages, disadvantages and prejudices. *Rev Pesq Fisio* [Internet]. 26 de agosto de 2020 [citado 5 de julho de 2021];10(3). Disponível em: <https://www5.bahiana.edu.br/index.php/fisioterapia/article/view/3039>
11. Mackowiak JI, Mack CD, Irwin DE, Zura R. Randomized Clinical Trial or Real-World Evidence: How Historical Events, Public Demand, and the Resulting Laws and Regulations Shaped the Body of Medical Evidence. *Journal of Orthopaedic Trauma* [Internet]. março de 2021 [citado 28 de junho de 2021];35(1):S17–21. Disponível em: <https://journals.lww.com/10.1097/BOT.0000000000002040>
12. Mack CD, Pavesio A, Kelly K, Irwin DE, Maislin G, Jones J, et al. Breaking Barriers: Studying Fracture Healing in the BONES Program. *Journal of Orthopaedic Trauma* [Internet]. março de 2021 [citado 29 de junho de 2021];35(1):S22–7. Disponível em: <https://journals.lww.com/10.1097/BOT.0000000000002035>
13. Fletcher RH, Fletcher SW, Fletcher GS. *Epidemiologia Clínica: Elementos Essenciais*. 5º ed. Artmed; 2014. 296 p.
14. Pacey V, Serong A, Kate Moss, Munns C, Andrew Biggin, Simm P, et al. The effectiveness of conservative and surgical interventions to improve the quality of life, functional ability and daily participation of individuals with Osteogenesis Imperfecta (OI). [Internet]. PROSPERO; 2020. Disponível em: [https://www.crd.york.ac.uk/prospere/display\\_record.php?ID=CRD42020146975](https://www.crd.york.ac.uk/prospere/display_record.php?ID=CRD42020146975)



15. Spahn KM, Mickel T, Carry PM, Brazell CJ, Whalen K, Georgopoulos G, et al. Fassier-Duval Rods are Associated With Superior Probability of Survival Compared With Static Implants in a Cohort of Children With Osteogenesis Imperfecta Deformities. *J Pediatr Orthop* [Internet]. 2019;39(5):e392–6. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30589679/>
16. Hidalgo Perea S, Green DW. Osteogenesis imperfecta: treatment and surgical management. *Curr Opin Pediatr*. 1º de fevereiro de 2021;33(1):74–8.
17. Cox I, Al Mouazzen L, Bleibleh S, Moldovan R, Bintcliffe F, Bache CE, et al. Combined two-centre experience of single-entry telescopic rods identifies characteristic modes of failure. *Bone Joint J*. agosto de 2020;102-B(8):1048–55.
18. Sterian AG, Ulici A. Revision Rates for Osteogenesis Imperfecta Patients Treated with Telescopic Nails. A follow-up Study After a 7-year Experience. *J Med Life* [Internet]. 2020 [citado 1º de janeiro de 2021];13(4):543–7. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33456604/>
19. Persiani P, Martini L, Ranaldi FM, Zambrano A, Celli M, Celli L, et al. Elastic intramedullary nailing of the femur fracture in patients affected by osteogenesis imperfecta type 3: Indications, limits and pitfalls. *Injury* [Internet]. 2019;50:S52–6. Disponível em: <https://dx.doi.org/10.1016/j.injury.2019.01.045>
20. Landrum M, Birch C, Richards BS. Challenges encountered using Fassier-Duvalrods in osteogenesis imperfect. *Current Orthopaedic Practice*. Vol 30 Number 4. 2019;
21. Jelec Z, Primorac D, Anticevic D. Personalized surgery approach in severe form of osteogenesis imperfecta type III: point of view. *J Pediatr Orthop B* [Internet]. fevereiro de 2019;28(5):505–8. Disponível em: <https://dx.doi.org/10.1097/BPB.0000000000000598>
22. Azzam KA, Rush ET, Burke BR, Nabower AM, Esposito PW. Mid-term Results of Femoral and Tibial Osteotomies and Fassier-Duval Nailing in Children With Osteogenesis Imperfecta. *J Pediatr Orthop* [Internet]. 2018;38(6):331–6. Disponível em: <https://dx.doi.org/10.1097/BPO.0000000000000824>
23. Franzone JM, Bober MB, Rogers KJ, McGreal CM, Kruse RW. Re-alignment and intramedullary rodding of the humerus and forearm in children with osteogenesis imperfecta: revision rate and effect on fracture rate. *J Child Orthop* [Internet]. 1º de junho de 2017 [citado 1º de setembro de 2021];11(3):185–90. Disponível em: <https://online.boneandjoint.org.uk/doi/10.1302/1863-2548.11.160214>
24. Grossman LS, Price AL, Rush ET, Goodwin JL, Wallace MJ, Esposito PW. Initial Experience With Percutaneous IM Rodding of the Humeri in Children With Osteogenesis Imperfecta. *J Pediatr Orthop* [Internet]. 2016 [citado 1º de janeiro de 2021];38(9):484–9. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27662385/>
25. Drefus LC, Cassady S, Raggio CL. Interdisciplinary Care Improves Functional Mobility in an Individual with Type IX Osteogenesis Imperfecta. *HSS Jnl* [Internet]. fevereiro de 2015 [citado 1º de setembro de 2021];11(1):84–9. Disponível em: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1007/s11420-014-9429-1>
26. Lee R, Jay, Paloski Michael D, D SP. Bent Telescopic Rods in Patients With Osteogenesis Imperfecta. *J Pediatr Orthop*. 2015;00(00):1–5.
27. Birke O, Davies N, Latimer M, Little DG, Bellemore M. Experience with the Fassier-Duval telescopic rod: first 24 consecutive cases with a minimum of 1-year follow-up. *J Pediatr Orthop* [Internet]. 2011 [citado 1º de janeiro de 2021];31(4):458–64. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21572286/>
28. Munn Z, Barker TH, Moola S, Tufanaru C, Stern C, McArthur A, et al. Methodological quality of case series studies: an introduction to the JBI critical appraisal tool. *JBI Evid Synth*. outubro de 2020;18(10):2127–33.



## Apêndice 1 - Protocolos e Diretrizes encontradas baseadas em revisões da literatura (evidência científica atualizada) e consenso de especialistas

AUTOR (coordenador)	ANO PUBLICAÇÃO	PAÍS	TÍTULO	FINANCIAMENTO/APOIO	METODOLOGIA
Marini, J.C	2020 (updated)	EUA	Osteogenesis Imperfecta (in NCBI Bookshelf)	National Library of Medicine, National Institutes of Health	Revisão de Literatura e Consenso de especialistas
Stuart H	2020	Reino Unido	Management of Osteogenesis Imperfecta	Universidade de Edinburgo	Revisão de Literatura
Steiner RD	2019 (updated)	EUA	COL1A1/2 Osteogenesis Imperfecta. (in NCBI Bookshelf)	National Library of Medicine Genetics Home Reference Osteogenesis Imperfecta Foundation Brittle Bone Society	Revisão de Literatura e Consenso de especialistas
Heinrich S	2019	Alemanha	Anaesthesia recommendations for <b>Osteogenesis imperfecta</b>	German Society of Anesthesiology and Intensive Care Medicine	Revisão de Literatura e Consenso de especialistas
Rush, ET	2019 (updated)	Conferência Internacional	Genetics of Osteogenesis Imperfecta Guidelines	13 <sup>a</sup> Conferência Internacional sobre OI	Revisão de Literatura e Consenso de especialistas
Simm PJ	2018	Austrália	Consensus guidelines on the use of bisphosphonate therapy in children and adolescents	Paediatrics and Child Health Division (The Royal Australasian College of Physicians)	Revisão de Literatura e Consenso de especialistas
Mueller B	2018	Conferência Internacional	Consensus statement on physical rehabilitation in children and adolescents with osteogenesis imperfecta	13 <sup>a</sup> Conferência Internacional sobre OI	Revisão de Literatura e Consenso de especialistas
Sociedade Brasileira de Pediatria	2018	Brasil	<b>Osteoporose em crianças e adolescentes</b>	Sociedade Brasileira de Pediatria	Revisão de Literatura cita PCDT 2013
Centre de référence Maladies Osseuses Constitutionnelles	2017	França	Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) Ostéogénèse imparfaite	Centre de Référence Maladies Osseuses Constitutionnelles Filière OSCAR	Revisão de Literatura e Consenso de especialistas
Orphanet	2008	a European database for rare diseases	Recomendações de cuidados pré-hospitalares de urgência Recomendações para os serviços de urgência hospitalares (tradução)	Orphanet/ Association de l'Ostéogénèse Imparfaite)	Revisão de Literatura e Consenso de especialistas

## Apêndice 2 – Relação dos estudos excluídos na fase de seleção.

AUTOR, ANO	TÍTULO	MOTIVO DA EXCLUSÃO
Balanescu, 2013	<i>Use of minimally invasive (percutaneous) Fassier-Duval telescopic rod on an 8 year old patient with Lobstein disease.</i>	Intervenção não corresponde ao PICO
Basse,2001	<i>Osteogenesis imperfecta. The effect of intramedullary nails in long tubular bones</i>	Desfechos não apresentados em função da intervenção recebida.
Behera,2019	<i>Dislodgement of Telescopic Nail from the Epiphysis: A Case Report with an Analysis of Probable Mechanism</i>	Intervenção não corresponde ao PICO
Bhaskar, 2019	<i>Results of Rodding and Impact on Ambulation and Refracture in Osteogenesis Imperfecta: Study of 21 Children</i>	Desfechos não apresentados em função da intervenção recebida.
Cho, 2010	<i>Fracture in long bones stabilised by telescopic intramedullary rods in patients with osteogenesis imperfecta</i>	Intervenção não corresponde ao PICO
Delniotis, 2019	<i>Surgical Treatment of Bilateral Tibia Deformity in a 9-Year-Old Child Suffering from Osteogenesis Imperfecta Type III: A Case Report.</i>	Intervenção não corresponde ao PICO
El-Adl, 2009	<i>Telescoping versus non-telescoping rods in the treatment of osteogenesis imperfecta</i>	Intervenção não corresponde ao PICO
Enright,2006	<i>Bone plating in patients with type III osteogenesis imperfecta: results and complications.</i>	Intervenção não corresponde ao PICO
Harrison,2004	<i>Osteogenesis imperfecta in Zimbabwe: a comparison between treatment with intramedullary rods of fixed-length and self-expanding rods.</i>	Não atende aos critérios de inclusão
Holmes, 2020	<i>Fassier-Duval Rod Failure: Is It Related to Positioning in the Distal Epiphysis?</i>	População não corresponde ao PICO
Husni, 2017	<i>Simultaneous Fracture Stabilization And Corrective Osteotomy In A Child With Osteogenesis Imperfecta</i>	Revisão narrativa
Morcos ,2019	<i>Treatment of Femur Neck Fracture in Children with Osteogenesis Imperfecta: Two Case Reports.</i>	Intervenção não corresponde ao PICO
Nicolao, 2021	<i>Use of the Sheffield telescopic intramedullary rod system for the management of osteogenesis imperfecta: clinical outcomes at an average follow-up of nineteen years.</i>	Intervenção não corresponde ao PICO
Panzica, 2004	<i>Combination of femoral fracture treatment and corrective osteotomy in a child with osteogenesis imperfecta</i>	Intervenção não corresponde ao PICO
Pogorelic, 2017	<i>Flexible intramedullary nailing for treatment of proximal humeral and humeral shaft fractures in children: A retrospective series of 118 cases.</i>	Não atende aos critérios de inclusão
Popkov, 2019	<i>Use of sliding transphyseal flexible intramedullary nailing in pediatric steogenesis imperfecta patients</i>	Intervenção não corresponde ao PICO
Popkov, 2020	<i>Combined technique of titanium telescopic rods and external fixation in osteogenesis imperfecta patients: First 12 consecutive cases.</i>	População não corresponde ao PICO
Rosemberg ,2018	<i>Effects of a telescopic intramedullary rod for treating patients with osteogenesis imperfecta of the femur</i>	Revisão narrativa
Saldanha, 2004	<i>Limb lengthening and correction of deformity in the lower limbs of children with osteogenesis imperfecta</i>	Intervenção não corresponde ao PICO
Sarikaya, 2019	<i>Using a corkscrew-tipped telescopic nail in the treatment of osteogenesis imperfecta: a biomechanical study and preliminary results of 17 consecutive cases</i>	Intervenção não corresponde ao PICO
Scollan, 2017	<i>The Outcomes of Nonelongating Intramedullary Fixation of the Lower Extremity for Pediatric Osteogenesis Imperfecta Patients: A Meta-analysis.</i>	Revisão narrativa
Shin, 2018	<i>Dual Interlocking Telescopic Rod Provides Effective Tibial Stabilization in Children With Osteogenesis Imperfecta</i>	Intervenção não corresponde ao PICO
Sterian, 2015	<i>Early telescopic rod osteosynthesis for Osteogenesis Imperfecta patients</i>	Intervenção não corresponde ao PICO
Sterian, 2015	<i>Osteosynthesis in Osteogenesis Imperfecta, telescopic versus non-telescopic mailing</i>	Intervenção não corresponde ao PICO
Vogt, 2014	<i>Experience with the Fassier-Duval telescopic rod in osteogenesis imperfecta (oi) and congenital tibial pseudarthrosis (ctp)</i>	Resumo de Congresso

## MATERIAL SUPLEMENTAR 2 - AVALIAÇÃO ECONÔMICA

### **Análise de Custo-Efetividade**

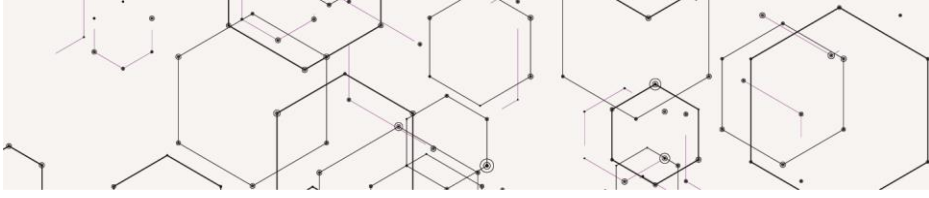
**Hastes telescópicas para correção de deformidades e prevenção de fraturas em crianças e adolescentes em fase de crescimento com osteogênese imperfeita**

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Resultados da avaliação econômica conduzida (caso-base). .....	27
Tabela 2. Impacto orçamentário incremental da incorporação da tecnologia em análise, considerando apenas custos com primeira cirurgia ortopédica. ....	28
Tabela 3. Informações - Patentes implantes de drenagem oftalmológica. ....	31
Tabela 1. Estimativa do custeio. ....	90
Tabela 2. Probabilidades de transição. ....	92
Tabela 3. Resultados da avaliação econômica conduzida (caso-base). ....	94
Tabela 1. Estimativa do custeio. ....	105
Tabela 2. Taxas de difusão adotadas na análise de impacto orçamentário para tecnologias em avaliação e disponíveis no SUS. ....	108
Tabela 3. Impacto orçamentário incremental da incorporação da tecnologia em análise, considerando apenas custos com primeira cirurgia ortopédica, incluindo custos de aquisição da tecnologia e realização de procedimentos SIGTAP. ....	109
Tabela 4. Impacto orçamentário incremental da incorporação da tecnologia em análise, considerando custos com primeira cirurgia e revisões. ....	110

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Imagem radiográfica de pós-operatório de realinhamento por haste FD no fêmur direito. ....	17
Figura 1. Modelo conceitual da avaliação de custo-efetividade. ....	92
Figura 2. Planos de custo-efetividade incremental e curvas de aceitabilidade de custo-efetividade, considerando PSA. ....	95
Figura 3. Gráficos de Tornado representando análises de sensibilidade unidirecionais para razão de custo-efetividade incremental para desfecho revisões de cirurgia ortopédica evitadas. ....	96
Figura 1. Estimativa da população elegível para 2022-2026 (caso-base). ....	107
Figura 2. Impacto orçamentário da incorporação de hastes FD, considerando apenas custos com primeira cirurgia, incluindo custos de aquisição da tecnologia e realização de procedimentos SIGTAP. ....	109
Figura 3. Gráficos de tornado para representação das análises de sensibilidade. ....	112



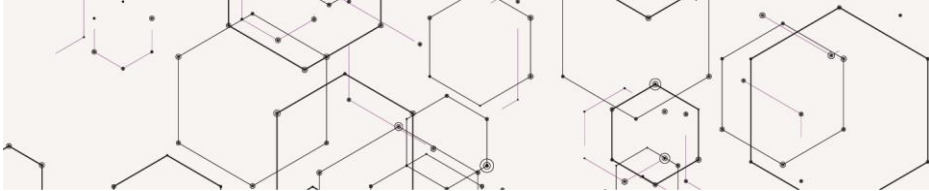
## SUMÁRIO

1. APRESENTAÇÃO .....	9
2. CONFLITO DE INTERESSES .....	9
3. RESUMO EXECUTIVO .....	10
4. CONTEXTO .....	13
4.1 Aspectos clínicos .....	14
4.2 Aspectos epidemiológicos .....	14
4.3 Tratamento recomendado .....	15
4.4 Histórico de desenvolvimento da tecnologia avaliada .....	16
5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA .....	18
5.1. Características gerais .....	18
Contraindicações .....	19
Cuidados e precauções .....	19
Advertências .....	20
Eventos adversos .....	20
5.2 Preço da tecnologia .....	20
6. Relevância do problema .....	21
7. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS .....	21
7.1. Efeitos desejáveis da tecnologia .....	22
7.2. Efeitos indesejáveis da tecnologia .....	23
7.3. Qualidade geral das evidências (GRADE) .....	24
7.4. Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis .....	26
8. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS .....	27
8.1. Avaliação econômica .....	27
8.2. Análise de impacto orçamentário .....	28
9. ACEITABILIDADE .....	29
10. IMPLEMENTAÇÃO E VIABILIDADE .....	29
11. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO .....	30
12. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS .....	31
13. PERSPECTIVA DO PACIENTE .....	32
14. CONSIDERAÇÕES FINAIS .....	33
15. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC .....	34
16. REFERÊNCIAS .....	35
MATERIAL SUPLEMENTAR 1 - SÍNTESE DE EVIDÊNCIAS .....	39
1. APRESENTAÇÃO .....	45
2. CONFLITO DE INTERESSES .....	45

3. RESUMO EXECUTIVO .....	46
4. CONTEXTO .....	48
4.1 Objetivo do parecer .....	48
4.2 Motivação para a elaboração do PTC .....	48
5. INTRODUÇÃO E PERGUNTA DE PESQUISA .....	48
5.1 População .....	49
5.2 Intervenção .....	50
5.3 Comparador .....	50
5.4 Desfechos .....	50
5.5 Tipos de estudo .....	51
6. BUSCA POR EVIDÊNCIAS .....	52
6.1 Termos de busca e bases de dados .....	52
6.2 Seleção de estudos .....	53
6.3 Caracterização dos estudos selecionados .....	54
7. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA .....	59
7.1 Análise do risco de viés de estudos observacionais com comparador .....	59
7.2 Análise do risco de viés de estudos observacionais sem comparador .....	60
8. SÍNTESE DOS RESULTADOS .....	61
Estudo comparativo .....	61
9. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA .....	73
Certeza geral das evidências (GRADE) .....	73
10. CONSIDERAÇÕES FINAIS .....	75
REFERÊNCIAS .....	76
MATERIAL SUPLEMENTAR 2 - AVALIAÇÃO ECONÔMICA .....	80
1. APRESENTAÇÃO .....	87
2. CONFLITO DE INTERESSES .....	87
3. INTRODUÇÃO .....	88
4. MÉTODOS .....	88
4.1. População .....	88
4.2. Perspectiva .....	89
4.3. Comparadores .....	89
4.4. Horizonte temporal .....	89
4.5. Taxa de desconto .....	89
4.6. Desfechos de saúde .....	89



4.7.	Estimativa de recursos e custos.....	90
4.8.	Pressupostos.....	91
4.9.	Modelo econômico.....	91
4.10.	Análise de sensibilidade.....	93
4.11.	Validação.....	93
5.	RESULTADOS.....	93
	Resultados determinísticos do caso-base.....	93
	Resultados das análises de sensibilidade.....	94
6.	CONCLUSÕES.....	97
7.	REFERÊNCIAS.....	98
	MATERIAL SUPLEMENTAR 3 – ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO.....	99
	SUMÁRIO.....	101
1.	APRESENTAÇÃO.....	102
2.	CONFLITO DE INTERESSE.....	102
3.	INTRODUÇÃO.....	103
4.	MÉTODOS.....	103
4.1.	Perspectiva.....	103
4.2.	Horizonte temporal.....	103
4.3.	Preço proposto para incorporação.....	103
4.4.	Custos de tratamento.....	104
4.5.	Pressupostos.....	105
4.6.	Análise de sensibilidade.....	105
4.7.	Validação.....	106
4.8.	População e taxa de difusão da tecnologia.....	106
5.	RESULTADOS.....	108
5.1.	Resultados determinísticos do caso-base.....	108
5.2.	Resultados das análises de sensibilidade determinística unidirecional e multidirecional.....	110
	Cenário alternativo 1 – Custos de primeira cirurgia e revisão de cirurgia ortopédica.....	110
	Cenário alternativo 2 – Preços obtidos por média.....	110
	Cenário alternativo 3 – População elegível 30% maior.....	110
	Análise de sensibilidade unidirecional – Gráfico de Tornado.....	111
6.	CONCLUSÕES.....	112



## 1. APRESENTAÇÃO

Esta avaliação econômica, demandada pela Secretaria de Ciência Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde do Ministério da Saúde (SCTIE/MS), foi elaborada pelo Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde (NATS) do Instituto Nacional de Traumatologia e Ortopedia (INTO), em colaboração com a Secretaria-Executiva da Conitec, em decorrência da atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Osteogênese Imperfeita do Ministério da Saúde, cujo objetivo foi avaliar a relação de custo-efetividade das hastes telescópicas (extensíveis), para correção de deformidades ósseas e prevenção de fraturas, em crianças e adolescentes em fase de crescimento com diagnóstico de osteogênese imperfeita, na perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS).

## 2. CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram que não possuem conflitos de interesses com a matéria.

### 3. INTRODUÇÃO

#### Antecedentes e objetivos

Essa avaliação tem por objetivo analisar a relação de custo-efetividade incremental (RCEI) do uso de hastes intramedulares telescópicas comparado a fios de Kirschner, fios de Steinmann e hastes flexíveis, na perspectiva do SUS. O desenho do estudo seguiu premissas das Diretrizes Metodológicas do Ministério da Saúde (1).

Para a análise, foi elaborado um modelo econômico (custo-efetividade) em Microsoft Office Excel® (Microsoft Corporation, Redmond, WA, EUA). Com a finalidade de aumentar a clareza e a transparência do estudo, os principais aspectos são sumarizados conforme o *checklist CHEERS Task Force Report* (2) (**Erro! Fonte de referência não encontrada.**).

**Quadro 14.** Características da avaliação econômica.

<b>População-alvo</b>	Crianças e adolescentes em fase de crescimento com osteogênese imperfeita
<b>Perspectiva de análise</b>	Sistema Único de Saúde
<b>Intervenção</b>	Hastes telescópicas (extensíveis) Fassier Duval
<b>Comparação</b>	Fios de Kirschner, fios de Steinmann e hastes flexíveis
<b>Horizonte temporal</b>	9 anos para análise de custo-efetividade
<b>Taxa de desconto</b>	5% para custo e efetividade
<b>Desfechos</b>	Revisão de cirurgia ortopédica evitada
<b>Estimativa de custos</b>	Custos médicos diretos (aquisição, acompanhamento multiprofissional, admissão hospitalar e osteotomia)
<b>Moeda</b>	Real (R\$)
<b>Modelo escolhido</b>	Modelo de estados transicionais do tipo cadeias de Markov
<b>Análise de sensibilidade</b>	Probabilística multidirecional (PSA), determinística multidirecional (OWSA) e determinística unidirecional.

Fonte: Elaboração própria.

### 4. MÉTODOS

#### 4.1. População

O modelo considerou uma coorte hipotética de crianças e adolescentes em fase de crescimento com osteogênese imperfeita e histórico de fratura e/ou deformidade. Apesar de a população a ser avaliada corresponder a crianças e adolescentes, a coorte de Spahn (2019) (3) considerada para identificação dos parâmetros de efetividade

incluiu população com idade média inicial de 5 anos. Portanto, essa é a idade hipotética inicial dos participantes incluídos na AE.

#### **4.2. Perspectiva**

A perspectiva adotada é a do Sistema Único de Saúde (SUS).

#### **4.3. Comparadores**

Os comparadores escolhidos para esta análise foram os Fios de Kirschner e de Steinmann e as hastes flexíveis.

#### **4.4. Horizonte temporal**

Apesar da característica crônica da osteogênese imperfeita, o modelo de custo-efetividade é apresentado considerando horizonte de nove anos (caso-base). Isso porque há muita incerteza sobre a efetividade de longo prazo das tecnologias, bem como porque quando meninos e meninas deixam de crescer, a utilização de hastes telescópicas não é mais necessária. Ciclos anuais foram considerados para estimativa de custos e efeitos.

#### **4.5. Taxa de desconto**

Taxa de desconto de 5% foi aplicada a cada ciclo para custos e efetividade (1).

#### **4.6. Desfechos de saúde**

Custos médicos diretos totais, revisões de cirurgia ortopédica evitadas e razão de custo-efetividade incremental (RCEI) para revisões evitadas foram considerados os desfechos primários dessa análise.

O desfecho sobrevida da haste para 12, 24, 36 e 48 meses foi utilizado para estimar a necessidade de revisão de cirurgia ortopédica. Assim, foi necessário assumir a suposição de que a sobrevida da haste definiria a necessidade de revisão de cirurgia ortopédica, por ser o único desfecho disponível comparativamente para as tecnologias, ainda que no mundo real haja variação no critério para revisão de cirurgia. Tendo em vista o horizonte curto de análise e que as tecnologias não são responsáveis por modificação da sobrevida do indivíduo, mortalidade específica para a tecnologia não foi considerada e sim mortalidade por todas as causas (4). Valores de utilidade específicos para os estados de saúde considerados no modelo, para a faixa etária e brasileiros não foram encontrados, de forma que uma análise de custo utilidade não foi realizada com o risco de agregar ainda mais incerteza ao modelo, caso valores de utilidade arbitrários fossem utilizados.

## 4.7. Estimativa de recursos e custos

Foram considerados custos diretos médicos para aquisição das tecnologias, osteotomia, acompanhamento e admissão hospitalar.

O preço de hastes telescópicas FD não é regulado e, portanto, foi considerada como fonte de informação o Portal de Compras do Governo Federal - ComprasNet (Catálogo de Materiais (CATMAT) e Serviços (CATSER)) e o Banco de Preços em Saúde. A busca no CATMAT/CATSER teve por objetivo a identificação do código BR para cada tamanho e diâmetro das hastes e dos fios.

Em posse dos códigos BR, foi realizada consulta nas atas de registro de preço de processo de licitação, por material/serviço por ano (2019, 2020 e 2021). Demais custos foram obtidos do Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM (SIGTAP) do SUS (5).

Os resultados de custos são apresentados na tabela abaixo, em que é possível identificar que tanto considerando menores preços, preços obtidos por média e maiores preços, as hastes telescópicas são os produtos de maior valor, seguidos por hastes flexíveis e Fios de Kirshner e de Steinmann.

**Tabela 4.** Estimativa do custeio.

Parâmetro	Preço unitário (R\$)			Quantidade por cirurgia	Distribuição	Fonte
	Aquisição	Menor valor	Valor médio			
Hastes telescópicas		11.898,19	17.527,53	23.156,86	1	Gama Compras Net (período 2019-2021) – Data da consulta: 14/09/2021
Hastes flexíveis		1.800,00	2.135,00	2.470,00	1	
Fios de Kirshner		7,14	10,56	250,00	1	
Fios de Steinmann		11,20	50,00	90,00	1	
Internação hospitalar para cirurgia ortopédica		-	1.590,93	-	1	Tabnet (período: 2019)
Consulta médica em atenção especializada		-	10,00	-	4 <sup>a</sup>	Não variado SIGTAP (5)
Consulta de profissionais de nível superior na atenção especializada		-	6,30	-	12 <sup>a</sup>	
Osteotomia de ossos longos		-	645,68	-	1	

a – Foram consideradas quatro consultas médicas ao ano para os anos em que não há cirurgia ou revisão de cirurgia. Entretanto, consulta com outros profissionais (por exemplo, fisioterapeuta) foram consideradas em todos os meses do modelo.

Fonte: Elaboração própria.

## 4.8. Pressupostos

Como todo modelo econômico, foram necessários assumir algumas suposições que podem representar limitações à validade externa da análise. Em resumo:

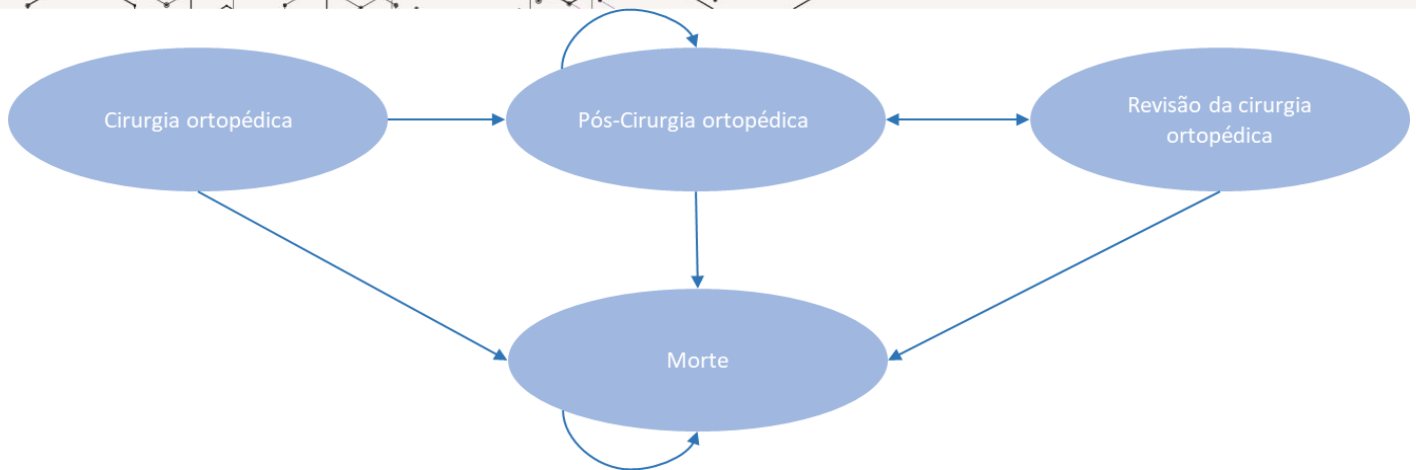
- Considera-se que pacientes que iniciam com uma opção (Hastes FD, Fios de Kirschner, Fios de Steinmann ou hastes flexíveis) seguem com ela até finalização do horizonte, não sendo possível a suposição de troca de opções. Esta suposição é comum a maioria dos estudos de modelagem econômica;
- As probabilidades de revisão de cirurgia ortopédica por tipo de implante são oriundas do único estudo comparativo identificado no PTC (3) e, portanto, representam valores médios únicos para os 3 tipos de implantes não extensíveis utilizados na população com idade média de 5 anos de idade. Assim, não há ajuste da efetividade em função de cada tipo de implante não extensível e da idade da população, pelo desconhecimento de como isso ocorre matematicamente;
- Em validação externa, é observado que a quantidade de implantes por paciente é variável, podendo um indivíduo apresentar de 1 a 6 implantes concomitantes ao totalizar todos os segmentos de ossos longos em múltiplas cirurgias, o que corresponde à expectativa de mundo real. Assim, foi considerado 1 implante por cirurgia, não sendo limitada a quantidade de cirurgias que um indivíduo possa fazer no horizonte temporal da análise. Essa quantidade é variada nas análises de sensibilidade.
- Não há restrições quanto à quantidade de revisões de cirurgia ortopédica podem ocorrer por implante.
- Uma vez que o ciclo do modelo é anual, não é possível dentro de um ano o paciente apresentar mais do que uma necessidade de revisão de cirurgia ortopédica.

## 4.9. Modelo econômico

Um modelo de estados transicionais do tipo cadeias de Markov foi escolhido para avaliação de custo-efetividade, uma vez que se trata de uma condição crônica e a evidência comparativa identificada sugere diferença de efetividade (sobrevida das hastes) para **hastes telescópicas** em relação aos comparadores.

O modelo da análise de custo-efetividade considerou quatro estados de saúde, a saber: i) cirurgia ortopédica; ii) pós-cirurgia ortopédica; iii) revisão da cirurgia ortopédica; e iv) morte por todas as causas (**Erro! Fonte de referência não encontrada.**).





**Figura 2.** Modelo conceitual da avaliação de custo-efetividade.

As probabilidades de revisão de cirurgia ortopédica foram inferidas a partir da taxa de sobrevida de hastes entre os grupos. Como o estudo de Spahn et al. 2019 (3) reportou apenas as taxas anuais para os quatro primeiros anos, foi necessário inserir no modelo suposição para demais anos do modelo, considerando comportamento linear (Tabela 2).

**Tabela 5.** Probabilidades de transição.

Hastes telescópicas		Distribuição	Fonte
Probabilidade de necessidade de revisão da cirurgia ortopédica no 1º ano	0,038	Beta	Spahn, 2019 (3)
Probabilidade de necessidade de revisão da cirurgia ortopédica no 2º ano	0,077		
Probabilidade de necessidade de revisão da cirurgia ortopédica no 3º ano	0,077		
Probabilidade de necessidade de revisão da cirurgia ortopédica no 4º ano	0,119		
Probabilidade de necessidade de revisão da cirurgia ortopédica no 5º ano	0,139		Suposição considerando comportamento linear
Probabilidade de necessidade de revisão da cirurgia ortopédica no 6º ano	0,163		
Probabilidade de necessidade de revisão da cirurgia ortopédica no 7º ano	0,187		
Probabilidade de necessidade de revisão da cirurgia ortopédica no 8º ano	0,211		
Probabilidade de necessidade de revisão da cirurgia ortopédica no 9º ano	0,236		
<b>Comparador</b>			
Probabilidade de necessidade de revisão da cirurgia ortopédica no 1º ano	0,105	Beta	Spahn, 2019 (3)
Probabilidade de necessidade de revisão da cirurgia ortopédica no 2º ano	0,395		
Probabilidade de necessidade de revisão da cirurgia ortopédica no 3º ano	0,476		
Probabilidade de necessidade de revisão da cirurgia ortopédica no 4º ano	0,593		
Probabilidade de necessidade de revisão da cirurgia ortopédica no 5º ano	0,779		Suposição considerando comportamento linear
Probabilidade de necessidade de revisão da cirurgia ortopédica no 6º ano	0,933		
Probabilidade de necessidade de revisão da cirurgia ortopédica no 7º ano	0,105		
Probabilidade de necessidade de revisão da cirurgia ortopédica no 8º ano	0,395		
Probabilidade de necessidade de revisão da cirurgia ortopédica no 9º ano	0,476		

Fonte: Elaboração própria.

#### 4.10. Análise de sensibilidade

Foram realizadas análises de sensibilidade probabilística (PSA, *probabilistic sensitivity analysis*), análises de sensibilidade determinísticas do tipo unidirecional (cenários) e multidirecional (Gráfico de Tornado).

Para a análise de sensibilidade probabilística multidirecional foram executadas 1000 simulações em que todos os parâmetros variaram, obedecendo um comportamento pré-estabelecido que respeita funções validadas na literatura. Foram consideradas as seguintes funções para representar comportamento das variáveis: distribuição beta para probabilidades de transição relacionadas a efetividade e a taxa de desconto e distribuição gama para preços e quantidade de materiais por cirurgia ou revisão de cirurgia. Custos oriundos do SIGTAP não foram variados na análise de sensibilidade. Para representação destes resultados, gráficos de dispersão representando os planos de custo-efetividade incrementais, bem como curvas de aceitabilidade de custo-efetividade (CEAC) são apresentados, acompanhados de análise narrativa. Para construção das CEAC, foi considerada a fórmula de *net monetary benefit* (NMB, isto é: benefício monetário líquido) com valores aleatórios de limiar de custo-efetividade.

As mesmas variáveis incluídas na PSA foram também consideradas na análise de sensibilidade determinística multidirecional com variação de  $\pm 25\%$  para valores de entrada, percentual que pode ser otimizado. Para representação destes resultados, gráficos de Tornado são apresentados acompanhados de análise narrativa. O modelo matemático e a macro utilizados para elaboração da análise multidirecional com representação de gráfico de Tornado é uma adaptação do modelo Microsoft Office Excel® gentilmente fornecido por Neuberger et al. (6)

#### 4.11. Validação

Seguindo diretrizes de boas práticas de modelagem (7,8), foi realizada validação interna dos dados, fazendo análises em duplicata para certificar que todas as equações haviam sido descritas corretamente, bem como validação externa do tipo dependente, a qual identifica se o modelo é capaz de reproduzir as informações utilizadas para a construção dele.

### 5. RESULTADOS

#### Resultados determinísticos do caso-base

Foi identificado que as **hastes FD** evitam 1,39 revisões de cirurgia por paciente em nove anos, mediante incremento de custo (i.e., custos médicos diretos totais) que variou de R\$ 12.412 a R\$ 18.017, a depender do

comparador. Dessa forma, a razão de custo-efetividade incremental (RCEI) foi da ordem de R\$ 11.600, em média, por revisão de cirurgia ortopédica evitada, como pode ser observado na Tabela 3.

**Tabela 6.** Resultados da avaliação econômica conduzida (caso-base).

Comparadores	Custos (R\$)	Revisão da cirurgia ortopédica	Custo por Revisão da cirurgia ortopédica (R\$)
Hastes telescópicas FD	25.778	0,78	32.891
Hastes fixas (Fios de KIRSCHNER)	7.761	2,17	3.575
Hastes fixas (Fios de STEINMANN)	7.774	2,17	3.581
Hastes flexíveis	13.320	2,17	6.136
			<b>RCEI (R\$)</b>
Incremental (Hastes FD - Fios de Kirschner)	18.017	1,39	12.990
Incremental (Hastes FD - Fios de Steinmann)	18.004	1,39	12.981
Incremental (Hastes FD - Hastes flexíveis)	12.412	1,39	8.949

Fonte: Elaboração própria.

## Resultados das análises de sensibilidade

As análises de sensibilidade probabilística corroboraram a análise determinística (caso-base), sugerindo pouca probabilidade de economia (pontos localizados abaixo do eixo x) e alta probabilidade de incremento de benefícios (pontos localizados à direita do eixo y), independente do comparador considerado, como pode ser visto na primeira coluna da figura a seguir.

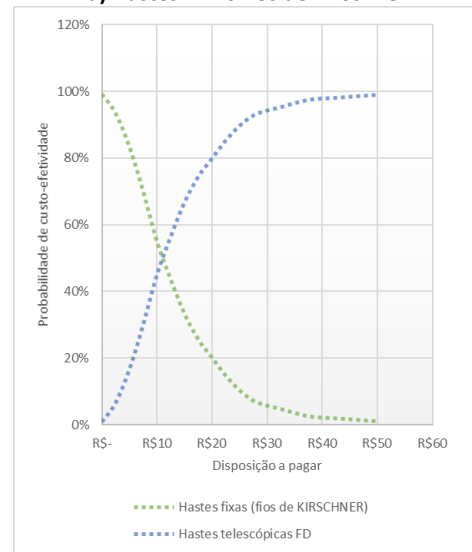
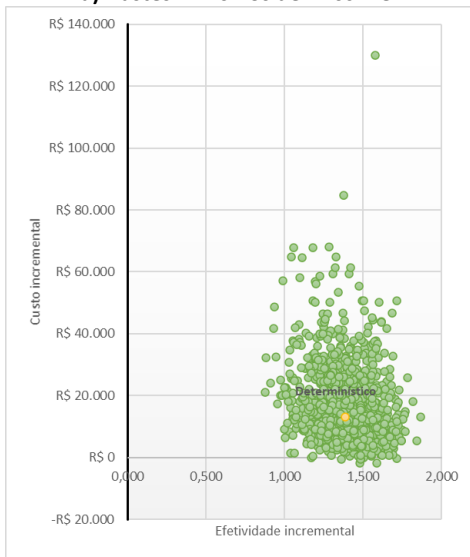
Com relação à probabilidade de haste FD ser custo-efetiva, as análises das curvas de aceitabilidade de custo-efetividade (CEAC) mostram que ao considerar 1 PIB *per capita* como limiar de custo-efetividade (valor mais recente divulgado pelo IBGE, 2018, R\$ 33.593,82), a probabilidade de haste FD ser custo-efetiva comparada a todos os comparadores é de aproximadamente 95%, como pode ser observado na segunda coluna da Figura 2, a seguir.

**PLANOS DE CUSTO-EFETIVIDADE**

**CURVAS DE ACEITABILIDADE DE CUSTO-EFETIVIDADE**

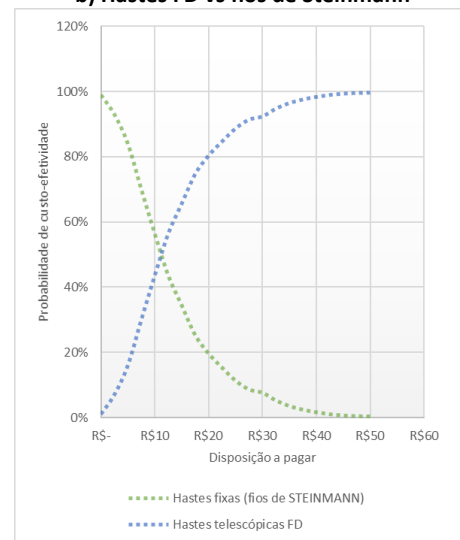
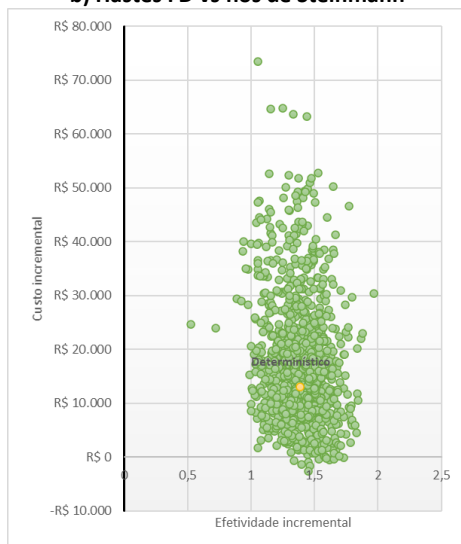
**a) Hastes FD vs fios de Kirschner**

**a) Hastes FD vs fios de Kirschner**



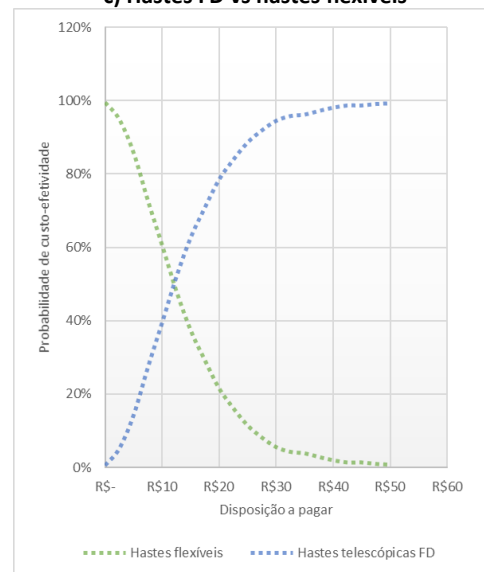
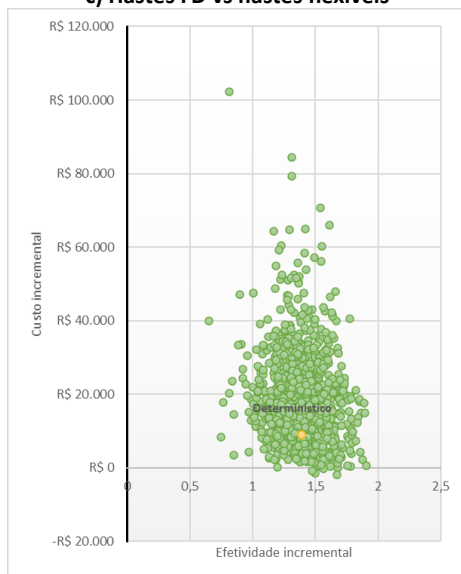
**b) Hastes FD vs fios de Steinmann**

**b) Hastes FD vs fios de Steinmann**



**c) Hastes FD vs hastes flexíveis**

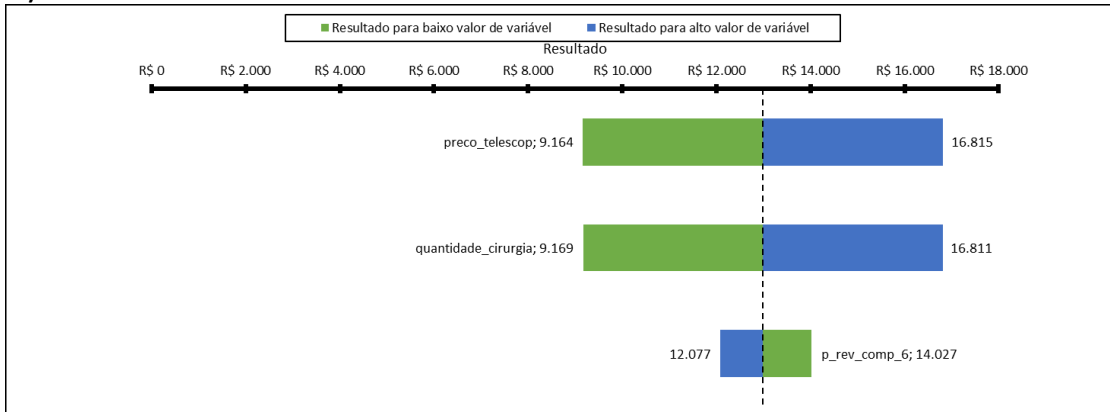
**c) Hastes FD vs hastes flexíveis**



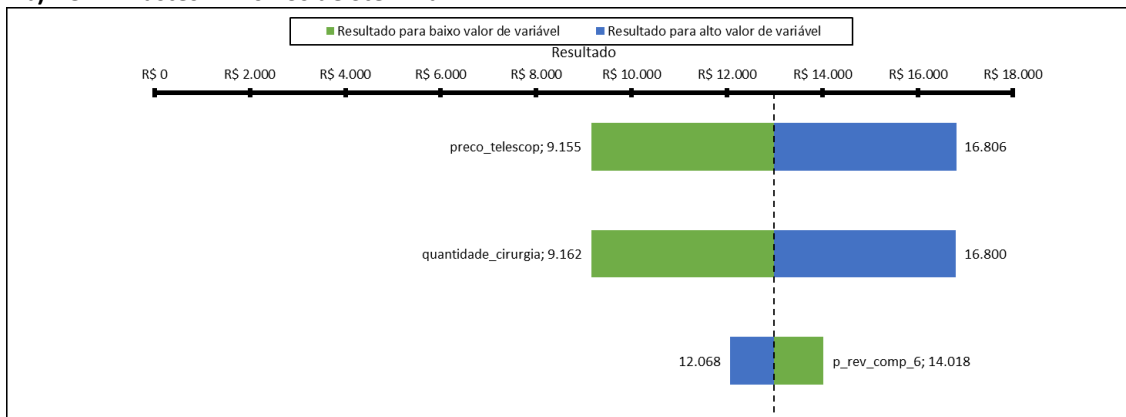
**Figura 3.** Planos de custo-efetividade incremental e curvas de aceitabilidade de custo-efetividade, considerando PSA.

Em análise de sensibilidade unidirecional, a RCEI variou de R\$ 9.164 a R\$ 16.815 (vs. Fios de Kirschner), de R\$ 9.155 a R\$ 16.806 (vs. Fios de Steinmann) e de R\$ 5.124 a R\$ 12.775 (vs. hastes flexíveis), o que pode ser observado nos gráficos de Tornado abaixo, sendo as variáveis que mais influenciaram o modelo o preço de hastes telescópicas e a quantidade utilizada por cirurgia.

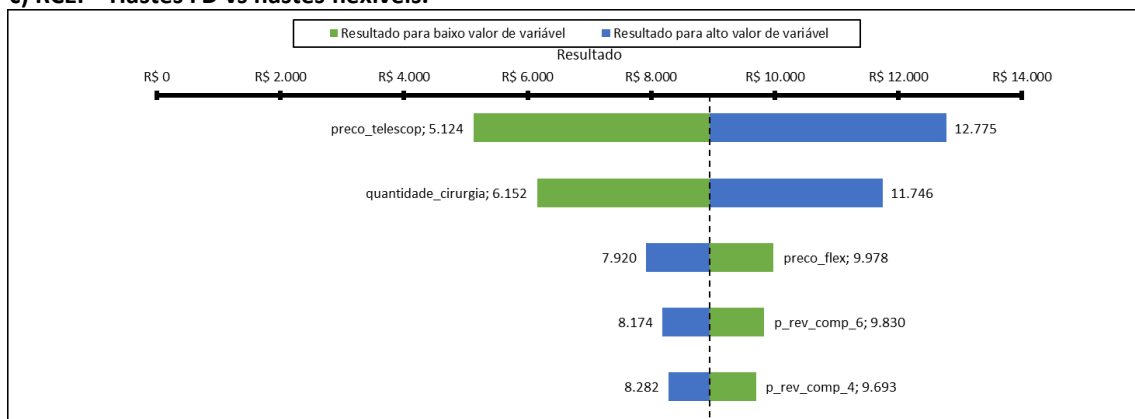
**a) RCEI – Hastes FD vs fios de Kirschner.**



**b) RCEI – Hastes FD vs fios de Steinmann.**



**c) RCEI – Hastes FD vs hastes flexíveis.**



**Figura 4.** Gráficos de Tornado representando análises de sensibilidade unidirecionais para razão de custo-efetividade incremental para desfecho revisões de cirurgia ortopédica evitadas.

Nas análises de cenários considerando preços obtidos por média, as hastes FD apresentaram RCEI que variou de R\$ 15.423 a R\$ 20.280, a depender do comparador; enquanto ao considerar maiores preços a RCEI variou de R\$ 21.897 a R\$ 27.338 por revisão de cirurgia evitada.

## 6. CONCLUSÕES

A avaliação econômica sugere benefício de hastes telescópicas FD em termos de revisão de cirurgia evitada, mediante investimento para cada revisão de cirurgia ortopédica evitada na comparação com as opções disponíveis no SUS (Fios de Kirschner, Fios de Steinmann e Hastes flexíveis). A incerteza relacionada aos preços teve reduzido impacto nas estimativas de eficiência.

Esta avaliação econômica apresenta algumas limitações: i) impossibilidade de identificar a eficiência dos tratamentos, considerando *switch*; ii) ausência de ajuste da eficácia em função da idade e, portanto, as estimativas para adolescentes apresentam grande incerteza, uma vez que a idade média inicial dos indivíduos incluídos no estudo considerado para povoar esse modelo foi de 5 anos de idade; iii) ausência de uma análise de custo-utilidade (resultados em QALY) pela ausência de parâmetros de utilidade para população brasileira ou, minimamente, crianças e adolescentes em fase de crescimento com osteogênese imperfeita; iv) impossibilidade de identificar a eficiência dos tratamentos segundo outros desfechos como fraturas, deformidades ou complicações evitadas, em função da ausência de evidência clínica comparativa para estes desfechos; v) os parâmetros de efetividade foram oriundos do único estudo comparativo identificado na revisão sistemática, que incluiu 21 pacientes e excluiu pacientes da análise com menos de dois anos de acompanhamento, entre outros vieses.

## 7. REFERÊNCIAS

1. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Diretrizes Metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica. 2ª edição. Brasília; 2014.
2. Husereau D, Drummond M, Petrou S, Carswell C, Moher D, Greenberg D, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS)—Explanation and Elaboration: A Report of the ISPOR Health Economic Evaluation Publication Guidelines Good Reporting Practices Task Force.
3. Spahn KM, Mickel T, Carry PM, Brazell CJ, Whalen K, Georgopoulos G, et al. Fassier-Duval Rods are Associated With Superior Probability of Survival Compared With Static Implants in a Cohort of Children With Osteogenesis Imperfecta Deformities. *Journal of Pediatric Orthopaedics*. maio de 2019;39(5):e392–6.
4. IBGE. Tábuas Completas de Mortalidade 2019 [Internet]. Tábua completa de mortalidade. 2019. Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9126-tabuas-completas-de-mortalidade.html?=&t=resultados>
5. Ministério da Saúde. SIGTAP - Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS [Internet]. Datasus. 2021. Disponível em: <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>
6. Neuberger EE, Carlson JJ, Veenstra DL. Cost-Effectiveness of Cannabidiol Adjunct Therapy versus Usual Care for the Treatment of Seizures in Lennox-Gastaut Syndrome. *PharmacoEconomics*. 26 de novembro de 2020;38(11):1237–45.
7. Eddy DM, Hollingworth W, Caro JJ, Tsevat J, McDonald KM, Wong JB, et al. Model transparency and validation: a report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force--7. *Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*. setembro de 2012;15(6):843–50.
8. Stout NK, Knudsen AB, Kong CY, McMahon PM, Gazelle GS. Calibration Methods Used in Cancer Simulation Models and Suggested Reporting Guidelines. *PharmacoEconomics*. julho de 2009;27(7):533–45.



## **MATERIAL SUPLEMENTAR 3 – ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO**

### **Análise de Impacto Orçamentário**

**Hastes telescópicas para correção de deformidades e prevenção de fraturas em crianças e adolescentes em fase de crescimento com Osteogênese Imperfeita**

Brasília – DF  
Dezembro de 2021

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Imagem radiográfica de pós-operatório de realinhamento por haste FD no fêmur direito. ....	17
Figura 1. Modelo conceitual da avaliação de custo-efetividade. ....	92
Figura 2. Planos de custo-efetividade incremental e curvas de aceitabilidade de custo-efetividade, considerando PSA. ....	95
Figura 3. Gráficos de Tornado representando análises de sensibilidade unidirecionais para razão de custo-efetividade incremental para desfecho revisões de cirurgia ortopédica evitadas. ....	96
Figura 1. Estimativa da população elegível para 2022-2026 (caso-base). ....	107
Figura 2. Impacto orçamentário da incorporação de hastes FD, considerando apenas custos com primeira cirurgia, incluindo custos de aquisição da tecnologia e realização de procedimentos SIGTAP. ....	109
Figura 3. Gráficos de tornado para representação das análises de sensibilidade. ....	112

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Resultados da avaliação econômica conduzida (caso-base). ....	27
Tabela 2. Impacto orçamentário incremental da incorporação da tecnologia em análise, considerando apenas custos com primeira cirurgia ortopédica. ....	28
Tabela 3. Informações - Patentes implantes de drenagem oftalmológica. ....	31
Tabela 1. Estimativa do custeio. ....	90
Tabela 2. Probabilidades de transição. ....	92
Tabela 3. Resultados da avaliação econômica conduzida (caso-base). ....	94
Tabela 1. Estimativa do custeio. ....	105
Tabela 2. Taxas de difusão adotadas na análise de impacto orçamentário para tecnologias em avaliação e disponíveis no SUS. ....	108
Tabela 3. Impacto orçamentário incremental da incorporação da tecnologia em análise, considerando apenas custos com primeira cirurgia ortopédica, incluindo custos de aquisição da tecnologia e realização de procedimentos SIGTAP. ....	109
Tabela 4. Impacto orçamentário incremental da incorporação da tecnologia em análise, considerando custos com primeira cirurgia e revisões. ....	110

## SUMÁRIO

1. APRESENTAÇÃO .....	9
2. CONFLITO DE INTERESSES .....	9
3. RESUMO EXECUTIVO .....	10
4. CONTEXTO .....	13
5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA .....	18
6. Relevância do problema .....	21
7. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS .....	21
8. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS .....	27
9. ACEITABILIDADE .....	29
10. IMPLEMENTAÇÃO E VIABILIDADE .....	29
11. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO .....	30
12. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS .....	31
13. PERSPECTIVA DO PACIENTE .....	32
14. CONSIDERAÇÕES FINAIS .....	33
15. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC .....	34
16. REFERÊNCIAS .....	35
1. APRESENTAÇÃO .....	45
2. CONFLITO DE INTERESSES .....	45
3. RESUMO EXECUTIVO .....	46
4. CONTEXTO .....	48
5. INTRODUÇÃO E PERGUNTA DE PESQUISA .....	48
6. BUSCA POR EVIDÊNCIAS .....	52
7. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA .....	59
8. SÍNTESE DOS RESULTADOS .....	61
9. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA .....	73
10. CONSIDERAÇÕES FINAIS .....	75
REFERÊNCIAS .....	76
1. APRESENTAÇÃO .....	87
2. CONFLITO DE INTERESSES .....	87
3. INTRODUÇÃO .....	88
4. MÉTODOS .....	88
5. RESULTADOS .....	93
6. CONCLUSÕES .....	97
7. REFERÊNCIAS .....	98
SUMÁRIO .....	101
1. APRESENTAÇÃO .....	102
2. CONFLITO DE INTERESSE .....	102
3. INTRODUÇÃO .....	103
4. MÉTODOS .....	103
5. RESULTADOS .....	108
6. CONCLUSÕES .....	112
7. REFERÊNCIAS .....	113

## 1. APRESENTAÇÃO

Esta análise de impacto orçamentário, demandada pela Secretaria de Ciência Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde do Ministério da Saúde (SCTIE/MS), foi elaborada pelo Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde (NATS) do Instituto Nacional de Traumatologia e Ortopedia (INTO), em colaboração com a Secretaria-Executiva da Conitec, em decorrência da atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Osteogênese Imperfeita do Ministério da Saúde, cujo objetivo foi avaliar o impacto orçamentário das hastes telescópicas (extensíveis), para correção de deformidades ósseas e prevenção de fraturas, em crianças e adolescentes em fase de crescimento com diagnóstico de OI, na perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS).

## 2. CONFLITO DE INTERESSE

Os autores declaram que não possuem conflitos de interesses com a matéria.

### 3. INTRODUÇÃO

Essa seção descreve a estimativa de impacto orçamentário da incorporação de **hastes telescópicas (extensíveis) do tipo Fassier Duval (FD)** como alternativa de tratamento a crianças e adolescentes em fase de crescimento com osteogênese imperfeita no âmbito do SUS, sendo considerado como comparador os Fios de Kirschner, Fios de Steinmann e Hastes flexíveis. O desenho do estudo seguiu premissas das Diretrizes Metodológicas do Ministério da Saúde (1).

Para a análise, foi elaborado um modelo do tipo planilha eletrônica em Microsoft Office Excel® (Microsoft Corporation, Redmond, WA, EUA). Com a finalidade de aumentar a clareza e a transparência do estudo, os principais aspectos são apresentados no Quadro 1, a seguir.

**Quadro 15.** Características da análise de impacto orçamentário (caso-base).

<b>População-alvo</b>	Crianças e adolescentes em fase de crescimento com osteogênese imperfeita
<b>Perspectiva de análise</b>	Sistema Único de Saúde
<b>Intervenção</b>	Hastes intramedulares telescópicas (extensíveis) FD
<b>Comparação</b>	Fios de Kirschner, fios de Steinmann e hastes flexíveis
<b>Horizonte temporal</b>	5 anos
<b>Taxa de desconto</b>	Não aplicável, como preconizado para análises de impacto orçamentário
<b>Estimativa de custos</b>	Custos diretos médicos (aquisição, acompanhamento multiprofissional, admissão hospitalar e osteotomia)
<b>Moeda</b>	Real (R\$)
<b>Análise de sensibilidade</b>	Determinística multidirecional (OWSA) e determinística unidirecional.

Fonte: Elaboração própria.

## 4. MÉTODOS

### 4.1. Perspectiva

Sistema Único de Saúde (SUS).

### 4.2. Horizonte temporal

O horizonte temporal definido foi de cinco anos.

### 4.3. Preço proposto para incorporação

O preço de hastes telescópicas FD não é regulado e, portanto, foi considerada como fonte de informação o Portal de Compras do Governo Federal - ComprasNet (Catálogo de Materiais (CATMAT) e Serviços (CATSER)) e no Banco

de Preços em Saúde. A busca no CATMAT/CATSER teve por objetivo a identificação do código BR para cada tamanho e diâmetro das hastes e dos fios.

Em posse dos códigos BR, foi realizada consulta nas atas de registro de preço de processo de licitação, por material/serviço por ano (2019, 2020 e 2021). No Quadro 2 são apresentados os preços identificados, segundo diâmetro, comprimento e solicitante.

**Quadro 16.** Preços de aquisição de hastes intramedulares telescopadas (extensíveis) FD em ata de registro de preços de processo de licitação

Código BR	Vencedor / marca da haste	Custo (R\$)	Diâmetro	Comprimento	Solicitante
423019	BIOSINTESE HOSPITALAR LTDA – MARCA: ORTOPHIX	12.142,34	3,2 mm	202 mm	INTO – MS
42020	BIOSINTESE HOSPITALAR LTDA – MARCA: ORTOPHIX	11.898,19	3,2 mm	194 mm	INTO – MS
423019	BIOSINTESE HOSPITALAR LTDA – MARCA: ORTOPHIX	23.156,86	3,2 mm	202 mm	HNMD – Marinha do Brasil

HNMD: Hospital Naval Marcilio Dias; INTO: Instituto Nacional de Traumatologia e Ortopedia, MS: Ministério da Saúde.

Fonte: Elaboração própria. Consulta realizada em 14/09/2021.

#### 4.4. Custos de tratamento

A análise principal considera estimativa conduzida na perspectiva do SUS, considerando apenas os custos diretos médicos com a aquisição de fios e hastes para primeira cirurgia ortopédica, em horizonte temporal de cinco anos (2022 a 2026). Em análise secundária é estimado o custo incluindo revisão de cirurgia ortopédica, o que depende de dados de efetividade das tecnologias (ver Tabela 4, em Material suplementar 2). Assim, essa análise secundária está sujeita a incerteza identificada no estudo de Spahn et al. (2019) (2).

Os custos considerados na análise são representados na Tabela 1, sendo os mesmos considerados na avaliação econômica.

**Tabela 7.** Estimativa do custeio.

Parâmetro	Preço unitário (R\$)			Quantidade por cirurgia	Distribuição	Fonte
	Menor valor	Valor médio	Maior valor			
Hastes telescópicas	11.898,19	17.527,53	23.156,86	1	Gama	Compras Net (período: 2019-2021), data da consulta: 14/09/2021
Hastes flexíveis	1.800,00	2.135,00	2.470,00	1		
Fios de Kirschner	7,14	10,56	250,00	1		
Fios de Steinmann	11,20	50,00	90,00	1		
	Custo unitário (R\$)			Quantidade por ano	Distribuição	Fonte
Internação hospitalar para cirurgia ortopédica	-	1.590,93	-	1	Não variado	Tabnet (período: 2019)
Consulta médica em atenção especializada	-	10,00	-	4 <sup>a</sup>		SIGTAP (3)
Consulta de profissionais de nível superior na atenção especializada	-	6,30	-	12 <sup>a</sup>		SIGTAP (3)
Osteotomia de ossos longos	-	645,68	-	1		SIGTAP (3)

a – Foram consideradas quatro consultas médicas ao ano para anos em que não há cirurgia ou revisão de cirurgia. Entretanto, consulta com outros profissionais (por exemplo, fisioterapeuta) foram consideradas em todos os meses do modelo.  
Fonte: Elaboração própria.

#### 4.5. Pressupostos

Como todo modelo econômico, foram necessárias assumir algumas suposições que podem representar limitações à análise. Em resumo:

- Considera-se que pacientes que iniciam um tratamento seguem com o mesmo tratamento até interrupção, não sendo possível a suposição de troca de tratamentos. Esta suposição é comum a maioria dos estudos de modelagem econômica;
- A definição da população elegível considera combinação de demanda aferida não representativa para o território nacional e projeção. Como cenário alternativo, foi considerada definição de população elegível que combina dados da literatura com suposição. Este cenário de indefinição do tamanho da população é comum às condições muito raras, sendo necessário o investimento de estudos governamentais e não governamentais para melhor dimensionamento da população.

#### 4.6. Análise de sensibilidade

Foram realizadas análises de sensibilidade determinísticas unidirecionais (cenários) e multidirecionais (representação de gráfico de Tornado).



Para análises de sensibilidade determinísticas unidirecionais (cenários alternativos) foram consideradas variações:

- Nos custos considerados (i.e., custos de aquisição para primeira cirurgia e de revisão, ao invés de apenas custos de primeira cirurgia considerado no caso-base);
- Nos preços das tecnologias (i.e., média ponderada ao invés de menores custos considerados no caso-base); e
- Na população elegível (suposição arbitrária de 30% a mais que a população elegível do caso-base pelo risco de demanda reprimida ou demanda subestimada).

O modelo matemático e a macro utilizados para elaboração da análise multivariada com representação de gráfico de Tornado é uma adaptação de modelo Microsoft Office Excel gentilmente fornecido por Neuberger et al. (4). As mesmas variáveis incluídas em PSA da avaliação econômica foram também consideradas em análise de sensibilidade determinística multidirecional com variação de  $\pm 25\%$ , definido arbitrariamente, para valores de entrada – percentual que pode ser otimizado.

#### 4.7. Validação

Seguindo diretrizes de boas práticas de modelagem (5,6), foi realizada validação interna dos dados, fazendo análises em duplicata para certificar que todas as equações haviam sido descritas corretamente, bem como validação externa do tipo dependente, a qual identifica se o modelo é capaz de reproduzir as informações utilizadas para a construção dele. A validação cruzada não foi possível, uma vez que não foram identificados modelos na literatura com pergunta semelhante.

#### 4.8. População e taxa de difusão da tecnologia

Para definição da **população elegível**, foi considerada uma análise principal, em que foi identificado, por demanda aferida, o número de crianças elegíveis com osteogênese imperfeita para cirurgia ortopédica em três centros brasileiros, os quais são referência no tratamento destas crianças, a saber: *Centro de referência em Osteogênese Imperfeita do Hospital de Clínicas de Porto Alegre; Ambulatório de Osteogênese Imperfeita da Universidade Federal da Bahia e Centro de Referência em Genética Médica do Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente do Instituto Nacional Fernandes Figueira.*

Outros centros foram consultados, entretanto, não forneceram as informações necessárias. A partir da informação fornecida por estes três centros, foi projetada a estimativa populacional para o território nacional, considerando estimativa epidemiológica do número de crianças com diagnóstico de osteogênese imperfeita. Essa abordagem tem o potencial de superestimar a população, uma vez que há considerável incerteza em dados de

literatura, ainda mais se considerar a indisponibilidade de dados de prevalência ou incidência nacionais. Além disso, a definição de acesso à cirurgia ortopédica foi feita em centros de referência. Portanto, indivíduos com osteogênese imperfeita, mas sem acessibilidade a esses centros, podem compor uma população de demanda reprimida não considerada nessa análise.

Na análise principal foi identificado que a média ponderada de pacientes elegíveis com osteogênese imperfeita para cirurgia ortopédica dentre aqueles com a condição em acompanhamento nos três centros foi de 22,2%. Assim, esse parâmetro médio foi aplicado à população estimada por literatura que deve apresentar o diagnóstico de osteogênese imperfeita, no Brasil, resultando em uma população média de 380 indivíduos elegíveis. A esse número foi aplicado percentual obtido também por demanda aferida do Instituto Nacional Fernandes Figueira de que, aproximadamente, um terço da população em acompanhamento nos últimos três anos é população do último ano (incidência). Dessa forma, a população elegível ao ano realizando cirurgia ortopédica (primeira ou revisão de cirurgia) para fraturas ou deformidades decorrentes da osteogênese imperfeita no Brasil foi estimada em, aproximadamente, 127 indivíduos, como pode ser observado no fluxograma abaixo (Figura 1), o que é plausível considerando que se trata de uma doença rara.

Estimativa da população elegível						Parâmetro ou fonte
2022	2023	2024	2025	2026		
População pediátrica no Brasil						IBGE
26.463.574	26.466.008	26.453.053	26.375.010	26.209.705		
População com osteogênese imperfeita						6,5 a cada 100 mil (Van Dijk)
1.720	1.720	1.719	1.714	1.704		
População com indicação de cirurgia ortopédica						22,2% obtido por demanda aferida
382	382	382	381	379		
Incidência anual da população com indicação de cirurgia ortopédica						33,3% obtida por demanda aferida
127	127	127	127	126		

Fonte: Elaboração Própria. Van Dijk e Silience (2014)

**Figura 5.** Estimativa da população elegível para 2022-2026 (caso-base).

A **taxa de difusão** representa a proporção de pacientes que efetivamente teria acesso à tecnologia dentro da população elegível. Uma vez que a análise considera hastes telescópicas FD como alternativa aos tratamentos

disponíveis no SUS (Fios de Kirschner, Fios de Steinmann e Hastes flexíveis), em nenhum cenário foi considerado que em cinco anos 100% da população elegível utilizaria hastes telescópicas FD, como pode ser observado na tabela a seguir. As proporções de utilização dos tratamentos disponíveis no SUS foram estimadas com base em opinião de especialista, entretanto, com baixo risco de impactar no modelo devido ao alto custo de hastes telescópicas FD.

**Tabela 8.** Taxas de difusão adotadas na análise de impacto orçamentário para tecnologias em avaliação e disponíveis no SUS.

<b>CENÁRIO ATUAL</b>	<b>2022</b>	<b>2023</b>	<b>2024</b>	<b>2025</b>	<b>2026</b>
Hastes telescópicas FD	0%	0%	0%	0%	0%
Hastes fixas (Fios de Kirschner)	20%	20%	20%	20%	20%
Hastes fixas (Fios de Steinmann)	20%	20%	20%	20%	20%
Hastes flexíveis	60%	60%	60%	60%	60%
	<b>100%</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>
<b>CENÁRIO PROPOSTO</b>	<b>2022</b>	<b>2023</b>	<b>2024</b>	<b>2025</b>	<b>2026</b>
Hastes telescópicas FD	20%	40%	60%	70%	70%
Hastes fixas (fios de Kirschner)	15%	10%	5%	5%	5%
Hastes fixas (fios de Steinmann)	15%	10%	5%	5%	5%
Hastes flexíveis	50%	40%	30%	20%	20%
	<b>100%</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>

Fonte: Elaboração própria.

## 5. RESULTADOS

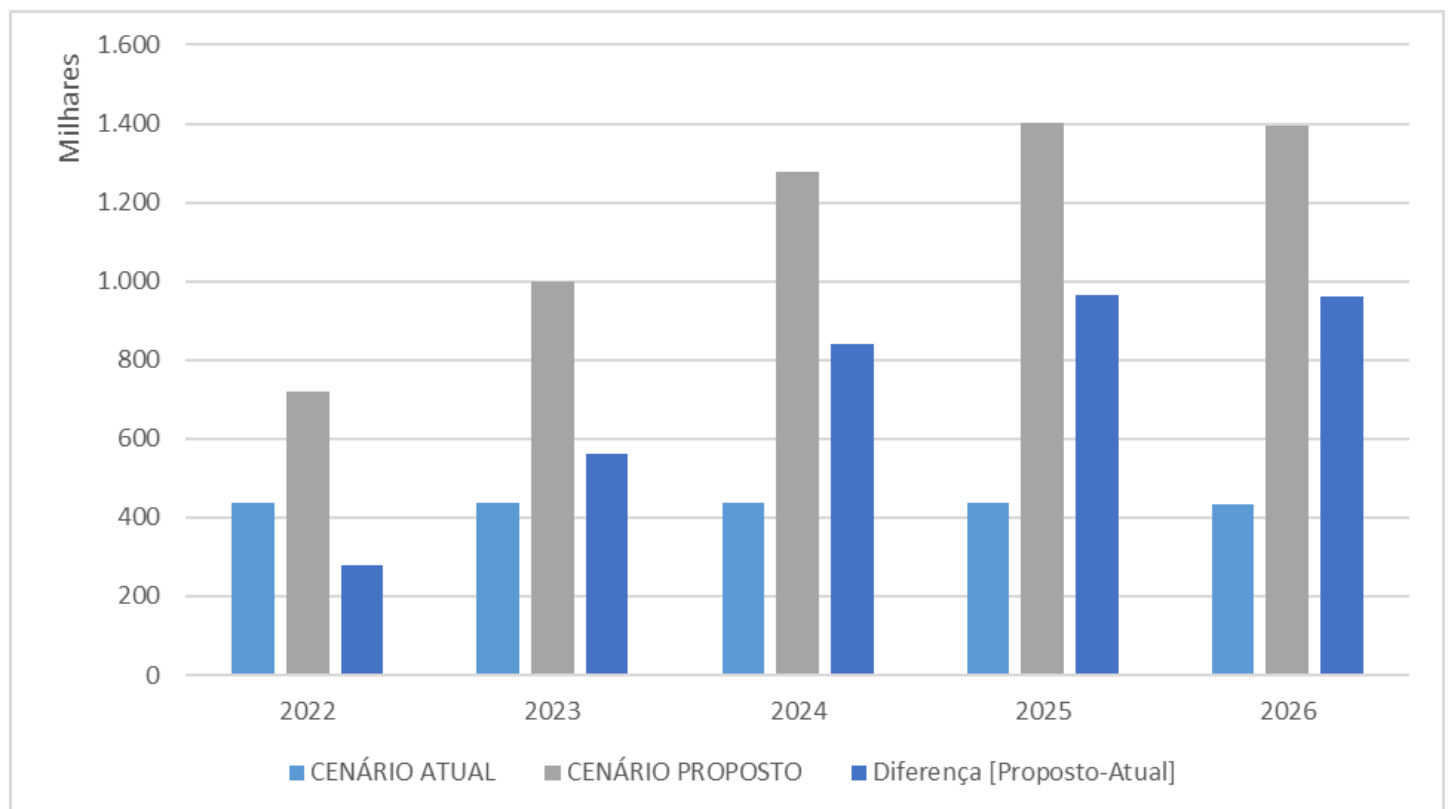
### 5.1. Resultados determinísticos do caso-base

Na análise em que apenas custos com primeira cirurgia ortopédica foram considerados (incluindo menores preços de aquisição das tecnologias e custos de procedimentos SIGTAP), no cenário atual (sem haste FD) o orçamento foi estimado em R\$ 2,2 milhões ao longo dos cinco anos e no cenário proposto (com haste FD) de R\$ 5,8 milhões, resultando em um impacto orçamentário incremental acumulado em cinco anos estimado em R\$ 3,6 milhões, conforme mostra a Tabela 8 e a Figura 6, a seguir.

**Tabela 9.** Impacto orçamentário incremental da incorporação da tecnologia em análise, considerando apenas custos com primeira cirurgia ortopédica, incluindo custos de aquisição da tecnologia e realização de procedimentos SIGTAP.

Cenários e tecnologias avaliadas	Custos (R\$)				
CENÁRIO ATUAL	2022	2023	2024	2025	2026
Hastes telescópicas FD (R\$)	0	0	0	0	0
Hastes fixas (fios de KIRSCHNER) (R\$)	60.152	60.157	60.128	59.951	59.575
Hastes fixas (fios de STEINMANN) (R\$)	60.255	60.261	60.231	60.054	59.677
Hastes flexíveis (R\$)	317.583	317.613	317.457	316.520	314.537
<b>TOTAL (R\$)</b>	<b>437.991</b>	<b>438.031</b>	<b>437.817</b>	<b>436.525</b>	<b>433.789</b>
CENÁRIO PROPOSTO	2022	2023	2024	2025	2026
Hastes telescópicas FD (R\$)	363.316	726.698	1.089.514	1.267.349	1.259.406
Hastes fixas (fios de KIRSCHNER) (R\$)	45.114	30.079	15.032	14.988	14.894
Hastes fixas (fios de STEINMANN) (R\$)	45.192	30.130	15.058	15.013	14.919
Hastes flexíveis (R\$)	264.653	211.742	158.729	105.507	104.846
<b>TOTAL (R\$)</b>	<b>718.274</b>	<b>998.649</b>	<b>1.278.332</b>	<b>1.402.857</b>	<b>1.394.065</b>
<b>Diferença [Proposto-Atual] (R\$)</b>	<b>280.283</b>	<b>560.618</b>	<b>840.516</b>	<b>966.332</b>	<b>960.276</b>

Fonte: Elaboração própria.



**Figura 6.** Impacto orçamentário da incorporação de hastas FD, considerando apenas custos com primeira cirurgia, incluindo custos de aquisição da tecnologia e realização de procedimentos SIGTAP.

## 5.2. Resultados das análises de sensibilidade determinística unidirecional e multidirecional

### Cenário alternativo 1 – Custos de primeira cirurgia e revisão de cirurgia ortopédica

Ao considerar os custos de aquisição da tecnologia e custos de procedimentos SIGTAP, de primeira cirurgia e de revisão de cirurgia, a efetividade de hastes telescópicas FD em evitar revisões na comparação com as demais opções terapêuticas é considerada. Nessa análise, o cenário atual é estimado em R\$ 2,9 milhões (sem hastes FD) e o cenário proposto em R\$ 6,5 milhões (com hastes FD), resultando em um impacto orçamentário acumulado de R\$ 3,6 milhões.

**Tabela 10.** Impacto orçamentário incremental da incorporação da tecnologia em análise, considerando custos com primeira cirurgia e revisões.

Cenários e tecnologias avaliadas	Custos				
	2022	2023	2024	2025	2026
<b>CENÁRIO ATUAL</b>					
Hastes telescópicas (R\$)	0	0	0	0	0
Hastes fixas (fios de KIRSCHNER) (R\$)	78.853	78.861	78.822	78.589	78.097
Hastes fixas (fios de STEINMANN) (R\$)	78.989	78.996	78.958	78.725	78.231
Hastes flexíveis (R\$)	414.947	414.985	414.782	413.558	410.966
<b>TOTAL (R\$)</b>	<b>571.873</b>	<b>571.925</b>	<b>571.645</b>	<b>569.959</b>	<b>566.387</b>
<b>CENÁRIO PROPOSTO</b>					
Hastes telescópicas (R\$)	391.049	782.170	1.172.681	1.364.092	1.355.542
Hastes fixas (fios de KIRSCHNER) (R\$)	59.140	39.430	19.705	19.647	19.524
Hastes fixas (fios de STEINMANN) (R\$)	59.242	39.498	19.739	19.681	19.558
Hastes flexíveis (R\$)	345.789	276.656	207.391	137.853	136.989
<b>TOTAL (R\$)</b>	<b>854.420</b>	<b>1.137.072</b>	<b>1.418.950</b>	<b>1.540.652</b>	<b>1.530.996</b>
<b>Diferença [Proposto-Atual] (R\$)</b>	<b>282.547</b>	<b>565.147</b>	<b>847.305</b>	<b>970.693</b>	<b>964.609</b>

Fonte: Elaboração própria.

### Cenário alternativo 2 – Preços obtidos por média

Ao considerar preços médio de aquisição da tecnologia e custos apenas com primeira cirurgia ortopédica, o impacto orçamentário é de R\$ 5,4 milhões. Mesmo ao considerar as economias com revisões de cirurgia evitadas com hastes FD, o impacto orçamentário acumulado de cinco anos permanece positivo em R\$ 5,6 milhões.

### Cenário alternativo 3 – População elegível 30% maior

Pelo risco de a população elegível estar subestimada ou por haver demanda reprimida, foi considerada suposição de que a população real pudesse ser 30% maior. Nesse caso, o impacto orçamentário acumulado em cinco anos, considerando apenas custos com primeira cirurgia (menor preço de aquisição), em detrimento de custos com revisão de cirurgia, foi estimado em R\$ 4,7 milhões.

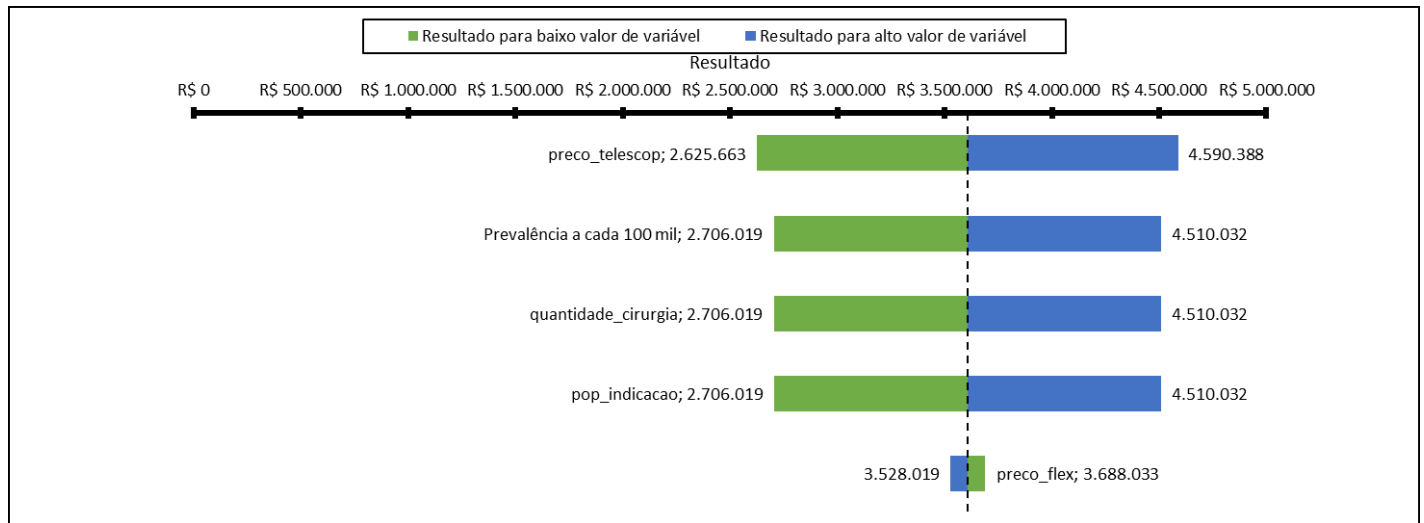
### Análise de sensibilidade unidirecional – Gráfico de Tornado

Levando em consideração as incertezas dos valores inseridos no modelo, os parâmetros que mais influenciaram no impacto orçamentário ao longo dos cinco anos estão representados nos Gráficos de Tornado abaixo.

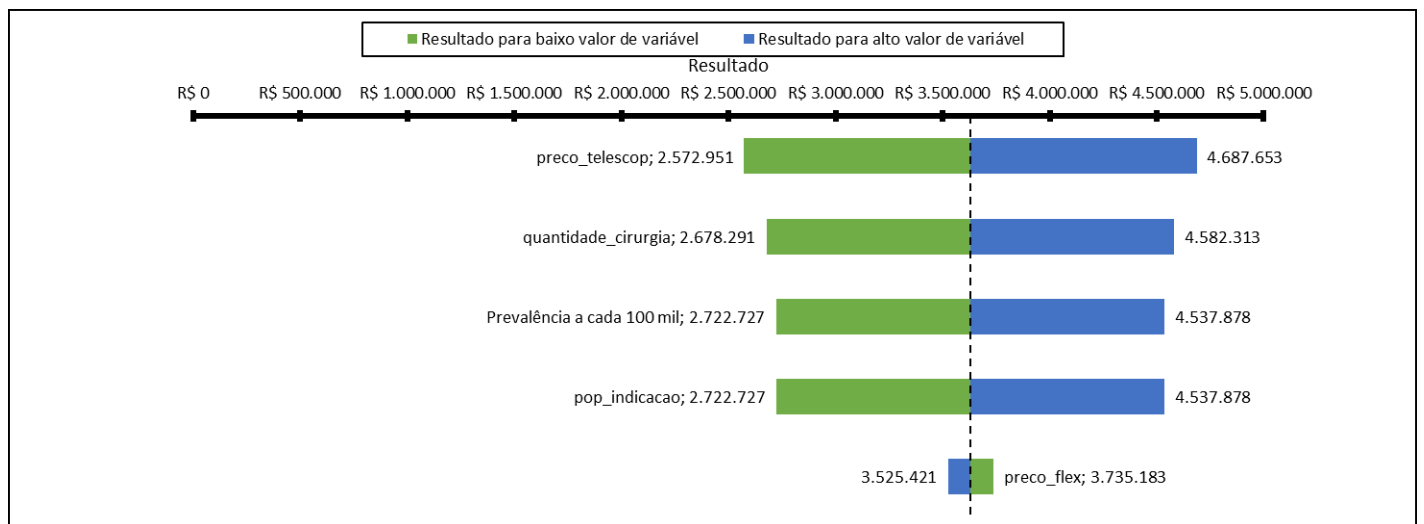
O impacto orçamentário acumulado em cinco anos variou de R\$ 2,63 milhões a R\$ 4,59 milhões para o cenário em que apenas custos com primeira cirurgia são considerados, sendo influenciado principalmente pelos preços de hastes telescópicas FD, a prevalência de osteogênese imperfeita, a quantidade de hastes utilizada por cirurgia e a proporção de indicação de cirurgia ortopédica (Figura 3a).

No cenário em que custos com revisões de cirurgia evitadas são também considerados, o incremento variou de R\$ 2,57 milhões a R\$ 4,69 milhões influenciado principalmente pelos preços de hastes telescópicas FD, quantidade de hastes utilizada por cirurgia, prevalência de osteogênese imperfeita e proporção de indicação de cirurgia ortopédica. Assim, percebe-se que, apesar destas variáveis impactarem em diferença do resultado, em nenhum dos extremos há mudança qualitativa do resultado (Figura 3b).

**a) Cenário em que apenas custos com primeira cirurgia ortopédica são considerados.**



**b) Cenário em que tanto custos com primeira cirurgia ortopédica quanto custos com revisões são considerados.**



**Figura 7.** Gráficos de tornado para representação das análises de sensibilidade.

## 6. CONCLUSÕES

O impacto orçamentário seria da ordem de R\$ 3,6 milhões para primeira cirurgia ortopédica de, aproximadamente, 126 pacientes ao ano ou 636 ao longo de cinco anos. No entanto, a análise está sujeita a incertezas relacionadas aos componentes de custos considerados, ao preço das tecnologias e a definição da população elegível.

Essa análise possui algumas limitações: i) a definição de população elegível, por demanda epidemiológica combinada à demanda aferida, apresentou importantes lacunas e, portanto, foi necessária a utilização de algumas premissas; ii) revisão de cirurgia evitada foi o desfecho de efetividade considerado para potencial economia de recursos, que está associado a alta incerteza em função do estudo de origem; iii) impossibilidade de identificar o impacto orçamentário da análise de cenário com custos evitados com fraturas ou complicações evitadas, em função da ausência de evidência clínica comparativa para estes desfechos.



## 7. REFERÊNCIAS

1. Brasil. Ministério da Saude. Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes Metodológicas: Análise de Impacto Orçamentário: Manual para o Sistema de Saúde do Brasil. Série A: Normas e Manuais Técnicos. 2012.
2. Spahn KM, Mickel T, Carry PM, Brazell CJ, Whalen K, Georgopoulos G, et al. Fassier-Duval Rods are Associated With Superior Probability of Survival Compared With Static Implants in a Cohort of Children With Osteogenesis Imperfecta Deformities. *J Pediatr Orthop* [Internet]. 2019;39(5):e392–6. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30589679/>
3. Ministério da Saúde. SIGTAP - Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS [Internet]. Datasus. 2021. Disponível em: <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>
4. Neuberger EE, Carlson JJ, Veenstra DL. Cost-Effectiveness of Cannabidiol Adjunct Therapy versus Usual Care for the Treatment of Seizures in Lennox-Gastaut Syndrome. *PharmacoEconomics*. 26 de novembro de 2020;38(11):1237–45.
5. Eddy DM, Hollingworth W, Caro JJ, Tsevat J, McDonald KM, Wong JB, et al. Model transparency and validation: a report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force--7. *Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*. setembro de 2012;15(6):843–50.
6. Stout NK, Knudsen AB, Kong CY, McMahon PM, Gazelle GS. Calibration Methods Used in Cancer Simulation Models and Suggested Reporting Guidelines. *PharmacoEconomics*. julho de 2009;27(7):533–45.
7. Van Dijk FS, Sillence DO. Osteogenesis imperfecta: Clinical diagnosis, nomenclature and severity assessment. *Am J Med Genet* [Internet]. junho de 2014 [citado 10 de outubro de 2021];164(6):1470–81. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ajmg.a.36545>

