



Universidade Nova de Lisboa

Escola Nacional de Saúde Pública

**Análise da Evolução de Utilização de Medicamentos para a  
Prevenção e Tratamento da Osteoporose em Portugal  
Continental entre 2007 e 2016**

Curso de Mestrado de Gestão da Saúde

**Joana Maria Dias Alves de Campos Fernandes**

**Setembro de 2017**



Universidade Nova de Lisboa

Escola Nacional de Saúde Pública

## **Análise da Evolução de Utilização de Medicamentos para a Prevenção e Tratamento da Osteoporose em Portugal Continental entre 2007 e 2016**

Dissertação apresentada para cumprimento dos requisitos necessários à obtenção do grau de Mestre em Gestão da Saúde, realizada sob a orientação científica da Professora Doutora Cláudia Furtado.

**Setembro de 2017**

# Pensamento

“It's the time you spent on your rose that makes it so important...”

(Antoine de Saint-Exupéry)

## Agradecimentos

À Professora Doutora Cláudia Furtado, por todo o apoio e orientação demonstrados ao longo da elaboração da dissertação.

Ao Infarmed e ao Centro de Informação do Medicamento e Produtos de Saúde pela cedência da base de dados e rapidez de resposta em todos os pedidos de esclarecimentos solicitados.

Ao corpo de docentes do XI Mestrado em Gestão da Saúde da Escola Nacional de Saúde Pública pelos conhecimentos transmitidos.

Por último, a todos os amigos e família que me apoiaram das mais diversas formas...

# Resumo

A osteoporose afeta aproximadamente 28 milhões de pessoas na União Europeia, dos quais 22 milhões são mulheres acima dos 50 anos e gera custos substanciais para a saúde e para a sociedade.

Os estudos de utilização de medicamentos podem fornecer *insights* sobre padrões de utilização, qualidade de utilização, determinantes do uso e da prescrição de medicamentos.

O objetivo geral deste estudo foi analisar a evolução da utilização e da despesa dos medicamentos indicados para a prevenção e tratamento da osteoporose em Portugal Continental.

O universo alvo foi o mercado total de medicamentos dispensados em regime de ambulatório à população abrangida pelo Serviço Nacional de Saúde no período compreendido entre janeiro de 2007 e dezembro de 2016. Através da base de dados cedida pelo Infarmed I.P, foram efetuados gráficos e tabelas que permitiram caracterizar o padrão da utilização e despesa destes medicamentos.

Verificou-se uma diminuição significativa na utilização (40,4%), mas também da despesa (61,6%) dos medicamentos que atuam no osso e metabolismo do cálcio. Este decréscimo verificou-se de forma similar noutros países europeus, sendo a classe dos bifosfonatos a que mais contribuiu para este efeito. Comparativamente aos padrões de utilização existentes noutros países, Portugal demonstrou seguir a mesma tendência para as classes estudadas.

Concluiu-se que o padrão de utilização e da despesa destes medicamentos representou uma tendência decrescente durante o período em estudo. A existência de assimetrias na utilização destes fármacos entre as diferentes regiões de saúde, sugere variações regionais na frequência da doença, na proporção de casos com diagnóstico e tratamento, nos determinantes das escolhas terapêuticas, características sociais e económicas bem como no acesso aos cuidados de saúde ou uma combinação destes.

## Palavras Chave

Osteoporose, Pós-menopausa, Estudo de Utilização de Medicamentos, Medicamentos Anti osteoporóticos.

## Abstract

Osteoporosis affects approximately 28 million people in the European Union, of which 22 million are women over the age of 50. Osteoporosis generates substantial costs for health and society.

Drug utilization studies can provide insights into patterns and quality of use, determinants of drug utilization and prescription.

The aim of this study was to analyze the evolution of the consumption and expenditure with drugs used for prevention and treatment of osteoporosis in continental Portugal.

The target was the total market medicines sold to the outpatient population covered by the National Health Service between January 2007 and December 2016. From the database provided by Infarmed IP., charts and tables were made to characterize the use and expenditure pattern of these drugs.

There was a significant decrease in use (40.4%), but also in expenditure (61.6%) of anti-osteoporotic drugs. This decrease was also observed in other European countries, being the bisphosphonates class the main contributor for this effect. Compared with patterns of use in other countries, Portugal has shown the same tendency.

We concluded that the pattern of use and expenditure of these drugs represented a decreasing trend during the study period. There are asymmetries in the use of these drugs among health regions, suggesting regional variations in the disease frequency, proportion of diagnosed and treated cases, determinants of therapeutic choices, social and economic characteristics and health care access or even a combination of some.

### **Keywords**

Osteoporosis, Postmenopause, Drug Utilization Study, Anti-osteoporotic Drugs

# Índice

Resumo.....	iii
Índice de Tabelas.....	vii
Índice de Gráficos.....	viii
Lista de Abreviaturas.....	ix
1 - Introdução.....	1
2 - Enquadramento Teórico .....	3
2.1 - Osteoporose.....	3
2.2 - Critérios de Diagnóstico para a Osteoporose .....	4
2.2.1 - Fatores de Risco e Ferramentas de Cálculo FRAX® para a Osteoporose .....	5
2.3 - Custos com Osteoporose e QALYs Perdidos .....	6
2.4 - Terapêutica Farmacológica Disponível na UE e em Portugal .....	8
2.4.1 - Eficácia e Mecanismos de Ação da Terapêutica Disponível.....	9
2.5 - Tratamento Não Farmacológico e Estratégias de Prevenção .....	13
2.6 - Orientações Clínicas nos EUA.....	14
2.7 - Orientações Clínicas na Europa.....	14
2.8 - Orientações Clínicas em Portugal .....	15
2.9 - Estudos de Utilização de Medicamentos .....	17
2.9.1 - Descrição do Padrão de Uso de Medicamentos .....	19
2.9.2 - Uso Racional do Medicamento .....	20
2.9.3 - Intervenções para Melhorar o Uso de Medicamentos – Follow Up .....	21
2.9.4 - Controlo de Qualidade do Uso de Medicamentos.....	21
2.9.5 - Decisões de Política do Medicamento .....	21
2.10 - Estudos de Utilização de Medicamentos na Osteoporose .....	22
2.10.1 - Classe dos Bifosfonatos.....	22
2.10.2 - Outras Classes Terapêuticas .....	26
2.10.3 - População Tratada e Lacunas de Tratamento.....	27
2.10.4 - Cumprimento de Guidelines .....	28
2.10.5 - Variações Regionais .....	29
2.10.6 - Medidas Políticas e Legislação para Redução de Despesa .....	30
3 - Objetivos .....	32
3.1 - Objetivos Gerais .....	32
3.2 - Objetivos específicos.....	32
4 - Material e Métodos.....	33
4.1 - Tipo de Estudo.....	33

4.2 - Universo Alvo .....	33
4.3 - Variáveis em Estudo .....	33
5 - Resultados .....	36
5.1. - Análise do Grupo Terapêutico .....	36
5.1.1 - Evolução da Utilização .....	36
5.2 - Análise da Classe dos Bifosfonatos .....	43
5.3 - Análise ao nível das Regiões de Saúde.....	48
6 - Discussão .....	51
6.1 – Evolução da Utilização.....	51
6.2 - Evolução da Despesa.....	55
6.3 - Análise da Classe dos Bifosfonatos .....	56
6.4 - Análise ao nível das Regiões de Saúde.....	60
7 - Conclusões .....	63
8 - Referências Bibliográficas .....	66
Anexos.....	70

# Índice de Tabelas

Tabela 1- Índice de T-score .....	5
Tabela 2 - Fatores de risco clínicos para a avaliação da probabilidade de fratura (incluídos no FRAX®)....	6
Tabela 3 - Ano da primeira introdução na Europa .....	9
Tabela 4 - Diferenças posológicas dos aminobifosfonatos disponíveis em Portugal .....	11
Tabela 5 - Sumário dos níveis de evidência terapêutica na redução do risco de fratura na OP pós-menopáusia.....	11
Tabela 6 - Evolução da Utilização (DHD) por Classe Terapêutica (janeiro/2007 a dezembro/2016).....	36
Tabela 7- Evolução da Despesa a PVP por Classe Terapêutica (janeiro/2007 a dezembro/2016) – Unidade em Euro .....	39
Tabela 8 - Evolução da Utilização (DHD) dos Bifosfonatos (janeiro/2007a dezembro/2016) .....	43
Tabela 9- Evolução da Despesa a PVP dos Bifosfonatos .....	45

# Índice de Gráficos

Gráfico 1- Evolução da Utilização Anual dos MAOMC (DHD) .....	37
Gráfico 2 - Evolução da Utilização Anual dos MAOMC (DHD) (Sem apresentação dos Bifosfonatos).....	38
Gráfico 3 - Evolução da Utilização- Venda de Embalagens dos MAOMC .....	38
Gráfico 4 - Evolução Anual da Despesa a PVP dos MAOMC.....	39
Gráfico 5- Evolução Anual dos Encargos para o SNS.....	40
Gráfico 6 - Evolução Anual dos Encargos para o Utente.....	41
Gráfico 7- Comparação entre os Totais Anuais de Encargos a PVP, encargos para o SNS e encargos para o Utente .....	41
Gráfico 8- Evolução do Custo Tratamento Dia dos MAOMC .....	42
Gráfico 9- Evolução do Custo tratamento Dia dos MAOMC (sem Paratormonas).....	42
Gráfico 10 - Evolução da Utilização (DHD) dos Bifosfonatos .....	44
Gráfico 11 - Peso Relativo dos Bifosfonatos (DDD).....	44
Gráfico 12 - Peso Relativo dos Bifosfonatos a PVP.....	45
Gráfico 13- Custo Tratamento Dia dos Bifosfonatos.....	46
Gráfico 14 - Custo Tratamento Dia dos Bifosfonatos (excluindo o Ácido Zoledrónico).....	46
Gráfico 15 - Despesa para o SNS com Bifosfonatos. ....	47
Gráfico 16 - Evolução da Utilização de MAOMC (DHD) por Região de Saúde .....	48
Gráfico 17 - Evolução da Utilização de Bifosfonatos por Região de Saúde.....	49
Gráfico 18 - Utilização de MAOMC e Índice de Envelhecimento .....	49
Gráfico 19- Utilização dos MAOMC e Poder de Compra <i>Per Capita</i> .....	50

# Lista de Abreviaturas

EMA - Agência Europeia do Medicamento

CTD - Custo Médio do Tratamento Diário

DDD - Dose Diária Definida

DEXA - Densitometria Óssea de Dupla Energia

DGS - Direção Geral de Saúde

DHD - DDD por 1000 habitantes/dia

DMO - Densidade Mineral Óssea

UE - União Europeia

EUA - Estados Unidos da América

EUM - Estudos de Utilização de Medicamentos

FDA - *Food and Drug Administration*

FRAX® - Fracture Risk Assessment

OC - Osteoclastos

OMS - Organização Mundial de Saúde

OP - Osteoporose

PTH - Paratormona

PVP - Preço de Venda ao Público

QALYs - *Quality-Adjusted Life Year*

SERM - Modulador Seletivo do Recetor do Estrogénio

SNS - Serviço Nacional de Saúde

# 1 - Introdução

A osteoporose (OP) é uma doença associada a um distúrbio esquelético sistémico caracterizado por baixa densidade e enfraquecimento da microvasculatura óssea (Schub, 2016). Estes fatores conduzem a um aumento da porosidade e conseqüente aumento da fragilidade óssea, apresentando como conseqüência clínica principal a ocorrência de fraturas (Hernlund *et al.*, 2013).

O diagnóstico precoce e a gestão combativa da doença são essenciais para evitar a dor e a incapacidade que resultam da perda óssea progressiva e das fraturas daí resultantes (Schub, 2016).

As fraturas da anca, coluna vertebral e do pulso, são consideradas o tipo de traumas mais graves, seguidos pela deformidade esquelética, instabilidade postural, insuficiência pulmonar e perda de independência funcional. Associados a estes fatores crescem a dor crónica, sofrimento substancial, depressão e aumento da morbidade podendo levar até à morte. Pressupõe-se deste modo a imposição de uma carga significativa tanto para o indivíduo como para a sociedade (Hernlund *et al.*, 2013; Schub, 2016).

Considerada um problema de saúde pública, a OP afeta centenas de milhões de pessoas em todo o mundo, sendo mais comum nas mulheres do que nos homens. A maior prevalência nas mulheres deve-se ao facto de possuírem menor massa óssea e devido ao efeito da redução do estrogénio na pós-menopausa (Hernlund *et al.*, 2013; Schub, 2016).

A morbidade, mortalidade e custos relacionados com a OP assim como das fraturas associadas, são considerados um dos encargos mais importantes enfrentados pelos sistemas de saúde e pela sociedade prevendo-se um aumento num futuro próximo (Marques *et al.*, 2016).

O impacto destes encargos tende a aumentar à medida que a esperança média de vida aumenta e as alterações de estilo de vida contribuem para o desenvolvimento de OP (Marques, Lourenço e Silva, 2015).

A evolução da terapêutica para a OP e a sua maior disponibilidade nos últimos anos, tem contribuído para a prevenção e tratamento desta doença. Neste contexto, os objetivos terapêuticos têm como alvo principal a redução do risco de fraturas osteoporóticas (Hernlund *et al.*, 2013).

Neste âmbito, os Estudos de Utilização de Medicamentos (EUM) constituem um instrumento importante para a avaliação dos sistemas de saúde (Kulkarni *et al.*, 2014). São considerados como poderosas ferramentas exploratórias para averiguar o papel dos medicamentos na sociedade, criando bases sociomédicas e de economia da saúde. Contribuem desta forma para facilitar a tomada de decisões ao nível dos sistemas de saúde (Kulkarni *et al.*, 2014).

É importante perceber que o uso inadequado de medicamentos representa um perigo potencial para os doentes e uma despesa desnecessária. Deste modo entende-se a necessidade de uma análise periódica do padrão de utilização dos medicamentos para assegurar um tratamento mais seguro e eficaz (Kulkarni *et al.*, 2014; Dhali *et al.*, 2016).

Os EUM fornecem ainda conhecimento sobre a eficiência do uso dos medicamentos, isto é, se um determinado medicamento proporciona “*value for money*” nele investido, contribuindo para a definição de prioridades na alocação racional de orçamentos nos diversos níveis de cuidados em saúde (WHO, 2003).

Os EUM aplicados aos medicamentos utilizados na prevenção e tratamento da OP têm como objetivo contribuir para aumentar o conhecimento da doença nas populações, nomeadamente, acerca das opções terapêuticas disponíveis e quais as mais utilizadas, à cobertura da população e à identificação de lacunas de tratamento. Em termos de gestão e economia poderão contribuir para o conhecimento da despesa assim como para a melhoria de políticas de saúde.

Neste contexto, com este estudo pretende-se efetuar uma análise da evolução do consumo de medicamentos indicados na prevenção e tratamento da OP em Portugal Continental na última década, referente aos padrões de prescrição, de utilização e evolução da despesa com medicamentos para a prevenção e tratamento da OP.

## 2 - Enquadramento Teórico

### 2.1 - Osteoporose

Em 1994, a Organização Mundial de Saúde (OMS) definiu OP como uma "doença caracterizada por baixa massa óssea e deterioração da microarquitetura do tecido ósseo, conduzindo a maior fragilidade óssea e consequente aumento do risco de fratura" (WHO, 1994).

Uma definição posterior do *National Institutes of Health - Consensus Development Panel* sobre OP, define a OP como um distúrbio esquelético caracterizado pelo compromisso da resistência óssea, predispondo para um risco aumentado de fratura (Kanis et al., 1994).

Apesar da importância desta condição em todo o mundo, existem poucas estimativas da epidemiologia global da OP. Vários estudos quantificam a carga global da OP através do número atual e previsto de fraturas da anca (Johnell e Kanis, 2004).

A OP causa mais de 8,9 milhões de fraturas anualmente em todo o mundo, aproximadamente 1.000 por hora. As taxas de fraturas são mais elevadas no ocidente e apesar da mais baixa densidade populacional, cerca de um terço de todas as fraturas osteoporóticas ocorrem na Europa (Johnell e Kanis, 2006).

Estima-se que, no mundo, uma em cada três mulheres e um em cada cinco homens com mais de 50 anos irá experienciar pelo menos uma fratura osteoporótica na vida (Hernlund et al., 2013).

De acordo com a *National Osteoporosis Foundation*, sabe-se que nos Estados Unidos da América (EUA) cerca de 9.9 milhões de pessoas sofrem de OP e mais de 34 milhões apresentam baixa densidade óssea, apresentando um risco elevado de desenvolver OP. Estima-se que metade das mulheres em pós-menopausa sofram pelo menos uma fratura relacionada com a OP durante a vida. Destas, 25% desenvolverão deformidade vertebral e 15% fratura da anca. Anualmente ocorrem aproximadamente 1,5 milhão de fraturas osteoporóticas, das quais 700.000 são vertebrais, 300.000 da anca e 200.000 do pulso. Estima-se que 15% das fraturas vertebrais e 20-40% das fraturas da anca conduzam à necessidade de cuidados crónicos e/ou a uma morte prematura (Bethel, 2016).

A prevalência da OP na União Europeia (UE) foi estimada em 27,6 milhões em 2010, sendo que destes, 22 milhões são mulheres e os restantes 5,6 milhões são homens acima dos 50 anos, o que se reflete numa prevalência quatro vezes superior nas mulheres do que nos homens. Esta prevalência aumenta progressivamente com a idade, verificando-se que a população feminina na faixa etária de 75-79 é a que apresenta maior valor, com aproximadamente 3.9 milhões (Hernlund *et al.*, 2013).

Em Portugal, para o ano de 2010, foram estimados 593 620 casos de OP, sendo que 475 882 são mulheres e 117 738 homens. Estes números representam uma prevalência de 5.6% para o total da população, 22% para mulheres com 50 ou mais anos e 6.7% para homens com 50 ou mais anos. Como o significado clínico da OP reside nas fraturas que ocorrem como consequência do aumento da fragilidade óssea é importante referir a incidência de fraturas osteoporóticas. Registou-se para a população acima dos 50 anos uma incidência de fraturas osteoporóticas da anca na ordem dos 408 e 139 por 100,000 habitantes, por ano, para mulheres e homens respetivamente (Hernlund *et al.*, 2013).

## 2.2 - Critérios de Diagnóstico para a Osteoporose

Clinicamente, a resistência óssea é estimada pela avaliação não invasiva da Densidade Mineral Óssea (DMO) por Densitometria Óssea de Dupla Energia (Dual-Energy X-Ray Absortiometry, DEXA). A DEXA pode avaliar a densidade óssea em vários locais, os mais comuns são a coluna lombar, o colo do fémur (anca total) e o rádio distal (se não for possível efetuar medições centrais). A DEXA do esqueleto central, coluna lombar e anca, é o método mais preciso para avaliação da DMO (Tavares *et al.*, 2007).

Diversos estudos afirmam que a baixa DMO encontra-se entre os fatores de risco mais importantes, sendo considerada um importante preditor para a fratura óssea. A OMS defende o diagnóstico clínico da OP baseado no valor da DMO e na existência de fraturas (Kanis *et al.*, 1994).

Para os referidos critérios de diagnóstico, a DMO é transformada em “T-score”, um valor correspondente à diferença, em desvios-padrão, entre o pico de massa óssea e a DMO do examinado (Tabela 1). Assim, um “T-score” igual ou inferior a 2,5 desvios-padrão relativamente ao valor padrão define OP, valores no intervalo -2,5 e -1 traduzem osteopenia e valores iguais ou acima de -1 são considerados normais. (Kanis *et al.*, 2000; WHO, 1994). O “T-score” é considerado particularmente importante nas mulheres pós-menopáusicas (Tavares *et al.*, 2007; WHO, 1994).

Tabela 1- Índice de T-score

<b>Classificação da OMS da densidade mineral óssea T-score</b>	
<b>Classificação</b>	<b>T- score</b>
<b>Normal</b>	≥ -1
<b>Osteopenia</b>	entre -1 e -2,5
<b>OP</b>	≤ -2,5
<b>OP severa</b>	≤ -2,5 com fratura de fragilidade

Adaptado de WHO, 1994.

### 2.2.1 - Fatores de Risco e Ferramentas de Cálculo FRAX® para a Osteoporose

A Direção Geral de Saúde (DGS) recomenda a avaliação criteriosa da existência de fatores de risco para a OP de todas as mulheres pós-menopáusicas e homens com idade superior a 50 anos (DGS, 2008).

Os fatores de risco para o desenvolvimento de OP encontram-se categorizados em fatores de risco *major* e *minor*. São fatores de risco *major* para desenvolvimento de OP, idade superior a 65 anos; fratura vertebral prévia; fratura de fragilidade depois dos 40 anos; história de fratura da anca num dos progenitores; terapêutica corticoide sistémica com mais de 3 meses de duração; menopausa precoce (<40 anos); hipogonadismo; hiperparatiroidismo primário e propensão aumentada para quedas (DGS, 2008).

São considerados fatores de risco *minor* a presença de artrite reumatoide; história de hipertiroidismo clínico; terapêutica crónica com antiepiléticos; baixo aporte de cálcio na dieta; tabagismo; consumo excessivo de cafeína (>2 chávenas por dia); consumo excessivo de bebidas alcoólicas; índice de massa corporal menor do que 19 kg/m<sup>2</sup>; perda de peso superior a 10% relativamente ao peso do indivíduo aos 25 anos; terapêutica crónica com heparina e imobilização prolongada (DGS, 2008).

A avaliação clínica tem como objetivo não só determinar a massa óssea, mas também identificar indivíduos com elevado risco de fratura. Deste modo surgiu a necessidade de desenvolver um instrumento de decisão que incluísse, para além do valor da DMO, os fatores clínicos de risco (Tavares *et al.*, 2007).

A OMS, em colaboração com o *Center for Metabolic Bone Diseases* em Sheffield, no Reino Unido, desenvolveu um algoritmo denominado FRAX® (Fracture Risk

Assessment), publicado em 2008. Este algoritmo integra o peso relativo dos fatores de risco clínicos para fratura e o valor da DMO ou o equivalente do T-score (introdução opcional). Entra ainda em consideração com um fator de ponderação referente a valores epidemiológicos da fratura osteoporótica e da mortalidade da população do País em questão. Deste modo calcula-se o risco absoluto de fratura de cada doente, ou seja, a probabilidade individual de cada doente vir a sofrer uma fratura osteoporótica *major* ou da anca, nos próximos 10 anos de vida (Hernlund *et al.*, 2013; WHO, 2007).

Em 2013 a ferramenta FRAX® foi calibrada e adaptada à população portuguesa tendo por base dados epidemiológicos nacionais (número de fraturas osteoporóticas, taxa de mortalidade e incidências), com o objetivo de estimar corretamente a probabilidade de ocorrência de fraturas osteoporóticas em Portugal (Marques *et al.*, 2013).

Tabela 2 - Fatores de risco clínicos para a avaliação da probabilidade de fratura (incluídos no FRAX®)

<b>Idade</b>	<b>≥ 65 anos</b>
<b>Índice de Massa Corporal baixo</b>	< 19Kg/m <sup>2</sup>
<b>Fratura de fragilidade prévia</b>	Depois dos 40 anos
<b>Historial parental de fratura do fémur proximal</b>	Pai ou Mãe
<b>Consumo regular de bebidas alcoólicas</b>	>3 Unidades/dia
<b>Tabagismo</b>	Atual
<b>Osteoporose secundária</b>	Corticoterapia; Artrite reumatoide, hipogonadismo não tratado, doença intestinal inflamatória, imobilização prolongada; transplante de órgão, diabetes tipo 1, doenças da tiroide; doença pulmonar obstrutiva crónica.

Adaptado de DGS, 2011.

### 2.3 - Custos com Osteoporose e QALYs Perdidos

As fraturas osteoporóticas representam uma carga importante para os sistemas de saúde e para a sociedade. O impacto tende a aumentar à medida que a esperança média de vida aumenta e as mudanças de estilo de vida predispõem para a OP. Este impacto significativo deve-se principalmente a custos relacionados com o tratamento imediato e à gestão das suas consequências a longo prazo, em termos de deficiências adquiridas, comorbilidades e mortalidade (Marques, Lourenço e Silva, 2015).

Estima-se que com o aumento do número de fraturas a nível mundial, os custos anuais, diretos e indiretos, com fraturas da anca, aumentem de 34,8 mil milhões de dólares em

1990 para cerca de 131 mil milhões de dólares em 2050 (Marques, Lourenço e Silva, 2015).

Na UE para o ano de 2010, o custo da OP, incluindo intervenções farmacológicas, foi estimado em 37 mil milhões de euros, sendo que 66% desse custo está relacionado com o tratamento de fraturas osteoporóticas, 5% em prevenção farmacológica e 30% em cuidados de longa duração. Em termos da tipologia de fratura, excluindo o custo de prevenção farmacológica, as fraturas da anca representaram 54% dos custos, "outras fraturas" representaram 39% e as fraturas vertebrais e do antebraço representaram 5% e 1%, respetivamente (Hernlund *et al.*, 2013).

Estes encargos com aumento prospetivo impõem a necessidade de uma avaliação cuidadosa da relação custo-eficácia para as diferentes estratégias de intervenção. É importante que essas estratégias sejam adaptadas à realidade epidemiológica e económica alvo, pois podem ser bastante diversas dependendo da área geográfica em questão (Marques, Lourenço e Silva, 2015).

Para o ano de 2010, o custo total com a OP em Portugal representou um gasto de 577 milhões de euros em 19.000 milhões de euros relativos a gastos totais com saúde, representando cerca de 3% (Hernlund *et al.*, 2013).

Tendo em conta a ocorrência de 11.124 fraturas da anca no ano de 2011 em Portugal Continental, o custo total para o primeiro ano de tratamento foi estimado em 149 milhões de euros, acrescendo 66 milhões de euros referentes ao segundo ano de cuidados necessários prestar. Os custos médicos diretos, custos não médicos diretos e custos indiretos representam aproximadamente 28,4%, 70,2% e 1,4% desse valor, respetivamente. Ao todo, o custo das fraturas osteoporóticas da anca pode ser estimado em aproximadamente 216 milhões de euros por ano (Marques, Lourenço e Silva, 2015).

O impacto da OP na saúde pode ser medido em QALYs (*Quality-adjusted life year*) perdidos. O QALY é uma medida de resultado multidimensional frequentemente utilizado na análise económica da saúde. Incorpora a qualidade (relacionada com saúde) e a quantidade (duração) de vida. Os QALYs são obtidos a partir da multiplicação entre a duração de vida (anos) com um utilitário de saúde entre 0 (morte) e 1 (saúde perfeita) (Kobelt, 2013).

Na UE, no ano de 2010, o número estimado de anos de vida perdidos devido a fraturas osteoporóticas foi de aproximadamente 26.300. O peso total para a saúde medido em termos de QALYs perdidos foi estimada em 1.180.000, sendo que, a maioria destes QALYs perdidos são consequência de fraturas anteriores. De salientar que as mulheres perdem duas vezes mais QALYs que os homens. Atribuindo aos QALYs o valor de 2 x

PIB (Produto Interno Bruto), a estimativa total dos QALYs perdidos no ano de 2010 foi estimado em 60,4 mil milhões de euros (Hernlund *et al.*, 2013).

Prevê-se que o número de QALYs perdidos anualmente devido a fraturas aumente de 1,2 milhões de euros em 2010 para 1,4 milhões em 2025, correspondendo a um aumento de 20%. O custo total, incluindo os valores de QALYs perdidos (estimado em  $2 \times$  PIB *per capita*) na UE 27 (27 estados membros), aumentará de 98 mil milhões de euros em 2010 para 121 mil milhões de euros em 2025, correspondendo a um aumento de 22% em 15 anos (Hernlund *et al.*, 2013).

Em Portugal, para o ano de 2010, estimou-se a perda de 17.915 QALYs. O valor dos QALYs perdidos devido a fraturas osteoporóticas (estimado em  $2 \times$  PIB-2010/ *capita per* QALY) rondaram os 580 milhões de euros, significando cerca de 54 milhões *per capita* (Hernlund *et al.*, 2013).

## 2.4 - Terapêutica Farmacológica Disponível na UE e em Portugal

Existem várias opções farmacológicas disponíveis na UE para o tratamento da OP. Dos agentes indicados para o tratamento da OP, os Bifosfonatos foram o primeiro grupo de fármacos a ser autorizado a sua introdução no mercado pela Agência Europeia do Medicamento (EMA) em 1995, seguido pelo Modulador Seletivo do Recetor do Estrogénio (SERM) Raloxifeno em 1998. Na década de 2000, Bifosfonatos adicionais, bem como novos fármacos tornaram-se disponíveis, nomeadamente, hormonas paratiroideias (Teriparatida), Ranelato de Estrôncio e anticorpos monoclonais como o Denosumab (Tabela 3).

Entretanto as patentes do Alendronato e Risedronato expiraram e as formulações em forma de medicamento genérico tornaram-se disponíveis na Europa em 2006 e 2010 respetivamente (Hernlund *et al.*, 2013).

Tabela 3 - Ano da primeira introdução na Europa

<b>Medicamento</b>	<b>Ano</b>
<i>Bifosfonatos</i>	
<b>Alendronato</b>	1995
<b>Etidronato</b>	1980
<b>Ibandronato</b>	2005
<b>Risedronato</b>	2000
<b>Ácido Zoledrónico</b>	2005
<i>SERMs</i>	
<b>Raloxifeno</b>	1998
<i>Hormonas Paratiroide</i>	
<b>Teriparatida</b>	2003
<b>PTH (1-84)</b>	2006
<i>Ranelato de Estrôncio</i>	
	2004
<i>Anticorpos</i>	
<b>Denosumab</b>	2010

Adaptado de Hernlund *et al.*, 2013.

Existem, no mercado Português, diversos fármacos com indicação para o tratamento da OP em ambulatório, com distintos mecanismos de ação. À semelhança da UE, para além do cálcio e da vitamina D, os fármacos disponíveis para o tratamento da OP e redução do risco de fraturas osteoporóticas são: Bifosfonatos, SERMs, Ranelato de Estrôncio, Paratormona e Denosumab (DGS, 2011; Rocha *et al.*, 2006)

Foi publicado um parecer pela EMA, relativamente à Terapêutica Hormonal de Substituição (THS), que considera desfavorável o balanço benefício-risco do uso da THS na prevenção da OP por longos períodos de tempo, em mulheres com risco acrescido de fraturas. A THS deverá ser utilizada apenas na prevenção da OP nos casos de intolerância ou contra-indicação das outras terapêuticas disponíveis (Alves e Furtado, 2007; Tavares *et al.*, 2007).

## 2.4.1 - Eficácia e Mecanismos de Ação da Terapêutica Disponível

### Cálcio e Vitamina D

O Cálcio e a Vitamina D são, normalmente, administrados em associação na prevenção da OP e a sua administração é aconselhada sempre que o aporte na alimentação se verifique insuficiente (Alves e Furtado, 2007).

A utilização de suplementos de Cálcio e Vitamina D na terapêutica da OP pós-menopáusia representam algumas considerações:

Relativamente ao Cálcio, não existe evidência científica que a sua administração isolada em doentes com OP tenha eficácia antifraturária demonstrada. No entanto, estudos demonstram eficácia na administração concomitante com Vitamina D, assim como com outros fármacos anti-osteoporóticos estudados. A necessidade diária da população adulta em Cálcio elementar estima-se em cerca de 1000 mg/dia até aos 50 anos e de 1300 mg/dia depois dos 50 anos. Admite-se ainda que a maioria da população adulta portuguesa não atinja a ingestão mínima recomendável. De salientar que as quantidades referidas deverão ser ingeridas, quer na população em geral, quer na população osteoporótica, inclusivamente durante o tratamento da OP (DGS, 2011).

No que se refere à Vitamina D, níveis adequados estão relacionados com melhor saúde óssea, melhor saúde global e aumento da sobrevivência. Sendo que, doses até 5000 UI/dia de Vitamina D demonstraram ausência de toxicidade e a sua associação com o Cálcio poderá ter eficácia antifraturária (DGS, 2011).

### **Bifosfonatos**

Os Bifosfonatos são fármacos inibidores da reabsorção osteoclástica (atividade antirreabsortiva) e possuem uma estrutura química formada por duas moléculas de fosfato unidas a um átomo de carbono. São análogos sintéticos dos pirofosfatos inorgânicos cujo átomo central é de oxigénio em vez de carbono e podem-se classificar de acordo com a sua estrutura, dependendo se possuem, ou não, um grupo com uma ou mais moléculas de azoto, designando-se respetivamente de Aminobifosfonatos e Bifosfonatos não nitrogenados. Atualmente os mais utilizados são os Aminobifosfonatos, nomeadamente o Alendronato ou Ácido Alendrónico, isolado ou em associação com Colecalciferol, Risedronato, Ibandronato e Zoledronato (Alves e Furtado, 2007; DGS, 2011).

A tabela 4 resume as características posológicas dos quatro Aminobifosfonatos disponíveis.

Tabela 4 - Diferenças posológicas dos aminobifosfonatos disponíveis em Portugal

<b>DCI</b>	<b>Diário</b>	<b>Semanal</b>	<b>Mensal</b>	<b>Anual</b>
<b>Alendronato (oral)</b>	10mg	70mg*	-	-
<b>Risedronato (oral)</b>	5 mg	35mg	-	-
<b>Ibandronato (oral)</b>	-	-	150mg	-
<b>Zoledronato (IV)</b>	-	-	-	5 mg

\*Apresentações com Bifosfonatos simples ou em associação com 2800 ou 5600 UI de Vitamina D. Adaptado de DGS, 2011.

Além destas diferenças, os Aminobifosfonatos apresentam também algumas disparidades no que respeita ao grau de evidência da eficácia na redução do risco fraturário (Tabela 5).

Tabela 5 - Sumário dos níveis de evidência terapêutica na redução do risco de fratura na OP pós-menopáusia.

<i>Fármaco</i>	Redução de risco fraturário		
	Vertebral	Não vertebral	Fémur proximal
<b>Alendronato</b>	A	A	A
<b>Risedronato</b>	A	A	A
<b>Ibandronato</b>	A	A*	SAA
<b>Zoledronato</b>	A	A	A
<b>Raloxifeno</b>	A	SAA	SAA
<b>Calcitonina</b>	A	SAA	B
<b>Ranelato de Estrôncio</b>	A	A	A*
<b>Teriparatida</b>	A	A	SAA
<b>PHT Recombinante Humana 1-84</b>	A	SAA	SAA
<b>Denosumab</b>	A	A	A
<b>Calcitriol</b>	A	B	SAA
<b>TSH</b>	A	A	A

Adaptado de DGS, 2011.

\*Apenas em subgrupos de doentes (análises post hoc); SAA: Sem avaliação adequada (ausência de efeito demonstrado por ausência de potência adequada nos estudos).

## Raloxifeno

O Raloxifeno é o único SERM aprovado com indicação na prevenção e tratamento da OP pós-menopáusia. Diversos estudos demonstraram que atua como agonista dos estrogénios no metabolismo ósseo e lipídico e como antagonista no tecido mamário (Alves e Furtado, 2007). Apresenta eficácia clínica demonstrada, na dose de 60 mg/dia,

oral, para a redução do risco de fratura vertebral em mulheres com OP pós-menopáusia (DGS, 2011).

### **Calcitonina**

A Calcitonina foi um dos primeiros fármacos antirreabsortivos utilizados no tratamento da OP pós-menopáusia. Trata-se de um fármaco eficaz para aumentar, embora pouco, a massa óssea e reduzir o risco de fraturas vertebrais. A Calcitonina é uma hormona polipeptídica produzida pelas células C ou parafoliculares da tiroide e está diretamente envolvida na regulação da absorção óssea, na manutenção do balanço do cálcio e na homeostase (Alves e Furtado, 2007; DGS, 2011). Existem diversas formas sintéticas e recombinantes da Calcitonina humana, nomeadamente de porco, enguia e salmão. Esta última, 40 vezes mais potente que a humana, inibe a reabsorção óssea com um mecanismo de ação parcialmente desconhecido, no entanto, sabe-se que diminui o número de osteoclastos (OC) e inibe a sua atividade reabsortiva, pelo menos em parte, através da redução das microvilosidades da membrana dos OC (DGS, 2011).

Este medicamento encontrava-se disponível no mercado português, mas, no início do ano de 2013 foram suspensas as Autorizações de Introdução no Mercado (AIM) das formulações de Calcitonina, pela decisão do Comité Científico de Medicamento de Uso Humano (CHMP) da EMA. A suspensão e retirada do mercado Europeu ocorreu após diversos estudos terem demonstrado um aumento significativo do risco de cancro para utilização prolongada de Calcitonina, no entanto, esta ainda continua a ser comercializada nos EUA sob prescrição específica (European Commission, 2013; Tabatabaei-Malazy *et al.*, 2017).

### **Ranelato de Estrôncio**

O Ranelato de Estrôncio, composto por um esqueleto de ácido ranélico associado a dois átomos de estrôncio, foi aprovado, em 2004, pela EMA para o tratamento da OP pós-menopáusia severa em mulheres com alto risco de sofrer de fraturas vertebrais e da anca que não tolerem outros agentes farmacológicos e OP em homens com alto risco de fratura (Tabatabaei-Malazy *et al.*, 2017). A dose diária recomendada é de 2g em toma oral afastada das refeições ou qualquer ingestão alimentar. O Ranelato de Estrôncio é o primeiro fármaco com duplo efeito sobre a remodelação óssea, pois reduz a reabsorção (antirreabsortivo) e aumenta a formação óssea (osteoformador) (DGS, 2011).

## **Paratormonas**

A Paratormona (PTH) é o único fármaco anabólico que atua na massa óssea aprovado para o tratamento da OP pós-menopáusia. Existem duas formas de PTH terapêutica comercializadas, a Teriparatida ou PTH 1-34 e a Hormona Paratiroideia PTH 1-84. O mecanismo de ação da PTH não está totalmente esclarecido, no entanto, sabe-se que possui uma ação direta de ativação sobre os osteoblastos, aumentando o seu número e conseqüentemente a estimulação a formação óssea. A dose recomendada de Teriparatida é de 20 µg/dia em injeção subcutânea ou intramuscular durante um período máximo de 18 meses. A dose recomendada de Hormona Paratiroideia PTH 1-84 é de 100 µg/dia subcutânea ou intramuscular durante o máximo de 24 meses consecutivos (Alves e Furtado, 2007; DGS, 2011). Esta última, foi retirada do mercado europeu em 2014 a pedido do titular de AIM por motivos comerciais (EMA, 2014).

## **Denosumab**

O Denosumab é um anticorpo monoclonal humanizado com grande afinidade e especificidade para o ligando RANK, aprovado para o tratamento da OP pós-menopáusia, constituindo um tratamento biológico inovador. O Denosumab evita a interação do ligando RANK/RANK da superfície dos OC induzindo um bloqueio das vias de sinalização celular da reabsorção óssea mediada pelos OC, inibe assim vários aspectos da diferenciação e função osteoclástica (fusão, ligação ao osso, ativação e sobrevivência). O Denosumab demonstra constituir uma opção de tratamento alternativa de primeira linha da OP pós-menopáusia em caso de falência e/ou intolerância do tratamento com Bifosfonatos (DGS, 2011). Por ser um medicamento de uso exclusivo hospitalar não irá ser desenvolvido neste trabalho.

## **2.5 - Tratamento Não Farmacológico e Estratégias de Prevenção**

Para a prevenção primária da OP é recomendado a prática regular de exercício físico, uma alimentação equilibrada com aporte de cálcio e vitamina D de acordo com as doses diárias recomendadas, evitar o tabagismo e o consumo exagerado de bebidas alcoólicas (DGS, 2011).

O exercício melhora a qualidade de vida das pessoas com OP, particularmente nos domínios da função física e da dor, melhorando a força e o equilíbrio muscular. Embora as evidências sejam limitadas, alguns estudos demonstraram que programas de caminhada moderada a vigorosa reduzem o risco de fraturas da anca. Da mesma forma,

exercícios que envolvam o treino da resistência, apropriado para a idade do indivíduo e capacidade funcional, são recomendados para indivíduos com OP ou com risco de desenvolver (Papaioannou *et al.*, 2010).

A prevenção de quedas é um fator preponderante na prevenção de fraturas. Exercícios que melhorem o equilíbrio e treino da marcha devem ser considerados para indivíduos com risco de quedas. Em indivíduos institucionalizados, com risco elevado de fratura do fêmur proximal pode ser ponderado a utilização de protetores da anca (Papaioannou *et al.*, 2010).

## 2.6 - Orientações Clínicas nos EUA

As *guidelines* para a prática clínica com objetivo de diagnóstico e tratamento da OP pós-menopáusia da *American Association of Clinical Endocrinologists*, definem critérios para a implementação da terapêutica farmacológica, assim como, a adequação dos medicamentos. São candidatos a terapêutica farmacológica, indivíduos com história de fratura prévia da anca ou coluna vertebral; doentes sem história de fraturas com um T-score de -2,5 ou inferior; indivíduos com T-score entre -1,0 e -2,5 se o FRAX® indicar que a probabilidade de fratura osteoporótica *major* é igual ou superior a 20% ou probabilidade de fratura da anca ser igual ou superior a 3% (Watts *et al.*, 2010).

É recomendado, ainda, o uso de medicamentos com eficácia anti osteoporótica comprovada, nomeadamente: o Alendronato, Risedronato, Ácido zoledrónico e Denosumab como primeira linha de terapêutica; o Ibandronato como agente de segunda linha; o Raloxifeno como agente de segunda ou terceira linha e a Calcitonina como terapêutica de última linha (Watts *et al.*, 2010).

A Teriparatida é recomendada para doentes com risco de fratura muito elevado ou nos quais a terapêutica com Bifosfonatos não foi efetiva (Watts *et al.*, 2010).

## 2.7 - Orientações Clínicas na Europa

Como principais intervenções farmacológicas, os medicamentos mais utilizados na Europa são o Raloxifeno, os Bifosfonatos, nomeadamente o Alendronato, Ibandronato, Risedronato e Ácido Zoledrónico, agentes derivados da hormona paratiroide, o Denosumab e o Ranelato de Estrôncio. Todos eles têm demonstrado a redução do risco de fraturas vertebrais, não vertebrais e, em alguns casos, demonstraram especificamente a diminuição do risco de fratura da anca (Kanis *et al.*, 2013).

As recomendações Francesas para o tratamento farmacológico da OP pós-menopáusia baseiam-se na análise cuidada de cada caso específico. A escolha do tratamento deve ainda ponderar os efeitos benéficos ou adversos, contraindicações específicas dos medicamentos e restrições de tratamento. Deve ser adequado à idade do doente, à preexistência de fraturas osteoporóticas assim como o seu grau de severidade, o risco e tipo de fratura (vertebral e/ou das extremidades). Têm ainda um papel preponderante a prevenção farmacológica, a prevenção de quedas e as condições de comparticipação e reembolso (Briot *et al.*, 2012)

Estão recomendados para uma primeira abordagem terapêutica os Bifosfonatos, Ácido zoledrónico, Alendronato e Risedronato. O Ibandronato encontra-se mais indicado para indivíduos que apresentem um baixo risco de fratura periférica, idade  $\leq 70$  anos ou ausência dos seguintes fatores de risco: T-score  $\leq -3$ , risco elevado de quedas e antecedentes de fratura não-vertebral. O Denosumab representa opção terapêutica seguinte relativamente aos Bifosfonatos. O Raloxifeno é considerado terapêutica de segunda linha e encontra-se reservado para indivíduos com baixo risco de fratura (idade  $\leq 70$  anos ou ausência dos seguintes fatores de risco: T-score  $\leq -3$ , elevado risco de quedas e antecedentes de fratura não vertebral. O Ranelato de Estrôncio representa, também, terapêutica de segunda linha, assim como a Teriparatida em presença de pelo menos duas fraturas vertebrais. A terapêutica hormonal de substituição está reservada à existência de distúrbios hormonais e menopausa recente associados a fratura *minor* ou intolerância ou falha de outros tratamentos (Briot *et al.*, 2012)

## 2.8 - Orientações Clínicas em Portugal

A Norma emitida pela DGS em 2011 referente ao “Tratamento Farmacológico da OP Pós-menopáusia” orienta para uma correta identificação dos indivíduos a tratar farmacologicamente assim como a terapêutica mais indicada para cada caso, os seus custos e evidência terapêutica.

Na tomada de decisão da instituição terapêutica devem ser ponderados os fatores de risco incluídos na ferramenta de avaliação de risco de fratura FRAX® (idade, valor da DMO, IMC, fratura de fragilidade prévia, história familiar de fratura do fémur proximal, corticoterapia prolongada, consumo de bebidas alcoólicas, tabagismo atual, artrite reumatoide, outras causas de OP secundária) e uma cuidada avaliação individual (DGS, 2011).

De uma forma geral, em mulheres pós-menopáusicas que apresentem fratura prévia por fragilidade óssea, com fatores de risco clínicos para OP e T-score a partir de  $T \leq -1,5$  deve ser instituída terapêutica antirreabsortiva (DGS, 2011).

Como terapêutica de primeira linha são preconizados os Aminobifosfonatos (fármacos antirreabsortivos) pois, diversos estudos, ensaios clínicos e meta-análises têm confirmado a sua eficácia antifraturária (DGS, 2011). Os Bifosfonatos orais em regime diário (Alendronato, Risedronato e Ibandronato), semanal (Alendronato e Risedronato) ou mensal (Ibandronato) demonstraram eficácia na redução de fraturas vertebrais. O Alendronato, o Risedronato e o Ibandronato (em subgrupos de risco), diminuíram o risco de fraturas não-vertebrais, incluindo a anca (Tavares *et al.*, 2007).

Em mulheres pós-menopáusicas com múltiplas fraturas vertebrais ( $\geq 3$ ) considera-se que a Teriparatida é melhor opção terapêutica previamente aos antirreabsortivos (DGS, 2011).

Como referido anteriormente, a terapêutica THS não deve ser considerada terapêutica de primeira linha no tratamento da OP pós-menopáusica, no entanto, este tratamento pode justificar-se caso existam efeitos benéficos extra-esqueléticos (sintomas vasomotores ou menopausa precoce antes dos 40 anos). Não esquecendo o facto de que a avaliação deve ser individualizada, ponderando o rácio risco/benefício e a duração do tratamento não deve exceder os 5 anos (Tavares *et al.*, 2007).

O Raloxifeno, terapêutica de segunda linha, demonstrou eficácia na prevenção de fraturas vertebrais, mas não em localizações não-vertebrais. Apresenta efeitos benéficos extra-ósseos que, individualmente, podem ser levados em consideração na escolha desta terapêutica (Tavares *et al.*, 2007).

O Ranelato de Estrôncio está indicado na redução as fraturas vertebrais e, em idosos com DMO diminuída ao nível do fémur, reduz fraturas não vertebrais, incluindo as da anca. A eficácia e segurança da associação de fármacos antirreabsortivos na terapêutica da OP não está ainda demonstrada (Tavares *et al.*, 2007).

Quanto à Calcitonina, por ser considerado um fármaco pouco eficaz, a sua utilização estava limitada a casos de toxicidade, intolerância ou contra-indicação para o uso de outros fármacos mais eficazes. Tem utilidade em períodos agudos pós-fratura associados a dor óssea, pois está demonstrado o seu efeito antiálgico e antifraturário ao nível do osso trabecular (DGS, 2011; Tavares *et al.*, 2007). Como referido anteriormente foi retirada do mercado Português no ano de 2013, no entanto, ainda consta das normas de orientação clínica vigentes.

Idealmente, como abordado no ponto da terapêutica farmacológica disponível em Portugal, toda a terapêutica anti osteoporótica, deve ser acompanhada de cálcio e vitamina D em suplementação (DGS, 2011).

De salientar que, a utilização de outros fármacos anti osteoporóticos, para além dos Aminobifosfonatos, depende da idade da mulher, da gravidade da OP, da falência da terapêutica prévia, falta de adesão terapêutica e do perfil dos efeitos secundários. A opção terapêutica antirreabsortiva deve obedecer a critérios de efetividade, implicando a justificação das escolhas diferentes das preconizadas, sempre que se considere ser a melhor alternativa para o doente. Caso contrário deve-se privilegiar a opção terapêutica de igual eficácia e menor custo, salvaguardando sempre as orientações de boas práticas clínicas (DGS, 2011).

## 2.9 - Estudos de Utilização de Medicamentos

O desenvolvimento da investigação sobre a utilização de medicamentos foi desencadeado por diversas iniciativas na Europa em finais dos anos 60. Trabalhos pioneiros alertaram para a importância da comparação do uso de medicamentos entre diferentes países. Daí surgiu a primeira reunião organizada pela OMS sobre "O consumo de medicamentos" decorreu em Oslo, em 1969 e culminou na constituição do Grupo Europeu de Investigação da Utilização de Medicamentos da OMS - DURG. Foi identificada ainda a necessidade de resposta a diversas questões, nomeadamente, porque são prescritos os medicamentos; quem são os prescritores; para quem os prescritores prescrevem; os doentes tomam os seus medicamentos corretamente e quais os benefícios e riscos dos medicamentos (WHO, 2003).

Os EUM foram definidos, em 1977, pela OMS, como "marketing, distribuição, prescrição e uso de medicamentos numa sociedade, com especial ênfase nos resultados clínicos, sociais e económicos". Desde então, várias definições têm sido usadas, sendo importante compreender as inter-relações dos diferentes domínios (WHO, 2003).

De uma forma geral, a pesquisa sobre a utilização de medicamentos pode ser dividida em estudos analíticos e descritivos. Os primeiros tentam relacionar dados acerca da utilização de fármacos com a morbidade, resultados de tratamento e qualidade de cuidados prestados, com o objetivo final de avaliar a racionalidade da terapêutica medicamentosa. Os estudos descritivos, têm como objetivo a descrição dos padrões de utilização de medicamentos e identificar problemas que mereçam estudos mais

detalhados. É neste tipo de estudo que nos vamos basear para o desenvolvimento deste trabalho (WHO, 2003).

Os EUM são considerados uma parte essencial da farmacoepidemiologia, uma vez que descrevem a dimensão, a natureza e os determinantes da exposição a medicamentos. De uma forma geral os EUM utilizam fontes de informação focadas no medicamento (ex.: dados de vendas e de prescrição), e a epidemiologia implica a existência de populações definidas nas quais o uso de medicamentos pode ser expresso em termos de incidência e prevalência. Os EUM podem fornecer *insights* sobre padrões de utilização, qualidade de utilização, determinantes do uso e da prescrição de medicamentos e resultados de utilização de medicamentos que passamos a explicar com mais detalhe (WHO, 2003).

- Os padrões de utilização abrangem, a extensão e os perfis do uso dos medicamentos, as tendências no consumo e os custos ao longo do tempo (WHO, 2003).
- A qualidade de utilização é determinada através de auditorias comparativas entre o uso real do medicamento e as *guidelines* de prescrição nacional ou formulários locais. Os índices de qualidade do uso de medicamentos podem incluir; a escolha do medicamento, o custo do medicamento, a dosagem, a perceção de interações medicamentosas e reações adversas a medicamentos, assim como a proporção de doentes que estão cientes, ou não, dos custos e benefícios do tratamento (WHO, 2003).
- São considerados determinantes do uso, as características do utilizador (parâmetros sociodemográficos, comportamento relativamente aos fármacos), características do prescritor (especialidade, tipo de escola, influência nas decisões terapêuticas) e características do fármaco (propriedades terapêuticas e acessibilidade) (WHO, 2003).

Os resultados da utilização de medicamentos retratam-se nos resultados em saúde (benefícios e efeitos adversos) e em consequências económicas. Os EUM fornecem ainda uma visão sobre a eficiência do uso do medicamento, isto é, se uma determinada terapêutica proporciona “*value for money*” e a utilização dos seus resultados contribuem para o estabelecimento de prioridades para a alocação racional de recursos para os cuidados em saúde (WHO, 2003).

Como principal objetivo, os EUM tentam proporcionar bases para um uso racional dos medicamentos na população. Para isto é necessário obter conhecimento sobre como os medicamentos são prescritos e utilizados, passando por uma prescrição bem

documentada, numa dose ótima, conjuntamente com uma informação correta e a preços acessíveis.

Para analisar a utilização foi desenvolvida uma unidade de medida, a Dose Diária Definida (DDD). A DDD é a dose média de manutenção presumida por dia para um fármaco utilizado para a sua principal indicação em adultos (WHO, 2003).

De salientar que a DDD é uma unidade de medida e não corresponde necessariamente à dose diária prescrita ou recomendada. As doses definidas para doentes de forma individual ou para grupos de doentes diferem frequentemente da DDD, uma vez que se baseiam em características individuais (idade e peso) e considerações farmacocinéticas. Na maioria das vezes a definição da DDD é baseada na revisão de informações disponíveis sobre as doses utilizadas em vários países para determinado fármaco. A DDD pode até ser uma dose prescrita com pouca frequência, por resultar de uma média entre as duas ou mais dose usadas mais frequentemente (WHO, 2003).

Os valores relativos à utilização de fármacos devem, idealmente, ser apresentados em DDDs por 1000 habitantes por dia ou, quando o medicamento é usado por doentes internados é considerado, como DDDs por 100 dias de internamento (WHO, 2003).

No caso dos anti-infecciosos (ou outros fármacos normalmente utilizados por curtos períodos de tempo), considera-se mais adequado apresentar os valores em DDD por habitante por ano (WHO, 2003).

### **2.9.1 - Descrição do Padrão de Uso de Medicamentos**

Os EUM contribuem, da seguinte forma, para aumentar a nossa compreensão de como os medicamentos são usados.

- Estimar o número de indivíduos expostos a medicamentos específicos dentro de um determinado período de tempo e fazer referência a todos os utilizadores de medicamentos, independentemente de quando iniciaram a toma (prevalência), ou apenas aos que iniciaram o uso do medicamento dentro de um período selecionado (incidência).
- Descrever a extensão do uso num determinado momento e/ou numa determinada área (país, região, comunidade ou hospital). Estas descrições são mais significativas quando fazem parte integrante de um sistema de avaliação contínua.

- Estimar, tendo por base dados epidemiológicos sobre determinada doença, até que ponto os fármacos são corretamente utilizados, utilizados em excesso ou subutilizados.
- Determinar o padrão ou perfil do uso de medicamentos e de medicamentos seus alternativos, utilizados para o tratamento de condições específicas.
- Comparar os padrões de uso de medicamentos observados, para o tratamento de uma determinada doença, e as recomendações ou *guidelines* atuais.
- Transmissão de dados obtidos a partir dos EUM aos prescritores. Este ato é particularmente útil na medida em que a comparação entre a prescrição de fármacos efetuada por um indivíduo em particular e o "*gold standard*" ou as melhores práticas clínicas pode ser efetuada, assim como com as prescrições médias no país, região ou área relevante.
- Relação entre o número de casos reportados relativos a problemas ou reações adversas a medicamentos e o número de indivíduos expostos ao fármaco, para avaliação da potencial magnitude do problema.
- Possibilidade de detecção se uma reação adversa é mais comum numa determinada faixa etária, em determinadas condições ou numa determinada dose.
- Melhorar a informação disponível acerca das indicações terapêuticas, contraindicações e dosagens adequadas, como contributo para uma utilização mais segura do medicamento (WHO, 2003).

### **2.9.2 - Uso Racional do Medicamento**

Os EUM têm a capacidade de gerar hipóteses a serem estudadas em futuras investigações contribuindo para evitar o uso prolongado de medicamentos de forma irracional. Podemos estudar e comparar:

- Os padrões de utilização de medicamentos e os custos entre diferentes regiões. Diferenças geográficas e alterações no uso de medicamentos podem ter implicações médicas, sociais e económicas tanto para o doente como para a sociedade, ao longo do tempo. Devem, por esse motivo, ser identificadas, estudadas, explicadas e, se necessário, corrigidas (WHO, 2003).
- Os padrões observados na utilização de medicamentos e as recomendações (*guidelines*) mais atuais para o tratamento de uma determinada doença. As hipóteses geradas contribuem no sentido de determinar se existem discrepâncias relativamente à prática ideal e avaliar a necessidade de

intervenções pedagógicas ou se as *guidelines* devem ser revistas à luz da prática atual. Estas hipóteses devem ser aplicadas quando se verifica tanto o uso reduzido como o uso excessivo de determinados medicamentos (WHO, 2003).

### **2.9.3 - Intervenções para Melhorar o Uso de Medicamentos – Follow Up**

Os EUM realizados permitem-nos avaliar se as intervenções destinadas a melhorar o padrão de utilização do medicamento surtiram o impacto desejado. Devem ser monitorizados e avaliados:

- Os efeitos das medidas tomadas para melhorar os padrões indesejáveis de consumo de medicamentos (ex: fornecimento de formulários regionais ou locais, campanhas de informação e políticas de regulamentação).
- O impacto das mudanças regulamentares ou mudanças nos sistemas de participação e reembolso de medicamentos.
- A afetação do padrão de utilização de medicamentos promovido pelas atividades informativas da indústria farmacêutica e educacionais da sociedade (WHO, 2003).

### **2.9.4 - Controlo de Qualidade do Uso de Medicamentos**

A utilização de medicamentos deve ser controlada de acordo com um ciclo de controlo de qualidade que possua um modelo sistemático para melhoria contínua. Os componentes do modelo devem passar pelo planeamento, (análise da situação atual e estabelecimento de um plano de melhoria), implementação do plano a pequena escala, avaliação para verificar se os resultados expectáveis estão a ser alcançados e por fim a implementação do plano a larga escala (WHO, 2003).

### **2.9.5 - Decisões de Política do Medicamento**

Os sistemas de saúde tendem a ser objeto de revisões permanentes, no entanto as tomadas de decisão políticas estão ainda muito orientadas para políticas de afetação de recursos. No sentido de mudança de paradigma, a utilização de medicamentos é cada vez mais uma preocupação *major* nas tomadas de decisão, contribuindo de forma relevante para a união entre a indústria farmacêutica e a comunidade médica (Rychlik *et al.*, 2005).

Os estudos que têm sido desenvolvidos sobre resultados e eficácia em saúde enfatizam a responsabilização dos sistemas de prestação de cuidados de saúde, centrando-se principalmente nos resultados em saúde a médio e longo prazo e intervenções preventivas. Contudo, com o aumento dos custos e as crescentes preocupações com a qualidade dos cuidados de saúde, é essencial possuir medidas de resultado adequadas para avaliar a qualidade, a necessidade e a eficácia dos mesmos (Rychlik *et al.*, 2005).

As questões levantadas e as respostas obtidas durante a pesquisa sobre a utilização de medicamentos contribuem para iniciar e modificar políticas de saúde assim como políticas do uso racional do medicamento tanto a nível nacional como local (WHO, 2003).

## 2.10 - Estudos de Utilização de Medicamentos na Osteoporose

Ao longo dos últimos anos têm sido desenvolvidos diversos estudos na Europa com enfoque na comparação entre países membros, em termos de utilização e despesa para medicamentos indicados na prevenção e tratamento da OP, assim como comparação entre orientações clínicas e lacunas terapêuticas.

Um EUM para prevenção e tratamento da OP na UE, publicado em 2013, afirma que durante o período de estudo (2001 a 2011), globalmente, o consumo de medicamentos para o tratamento da OP aumentou, no entanto, registou uma pequena diminuição nos últimos dois anos. Em termos de volume, a despesa diminuiu mais do que as DDDs, principalmente devido aos preços decrescentes dos medicamentos genéricos disponíveis (Hernlund *et al.*, 2013).

Um outro estudo levado a cabo nos Países Bálticos entre 2010 e 2014 reflete um consumo estável de medicamentos anti-osteoporóticos, no entanto, enfatiza alguma diferença entre países na escolha das substâncias ativas usadas. A estabilização do consumo, refletida, é apontada como provável consequência da recessão económica que se fez sentir na Europa, pois esta influencia a capacidade de aquisição e consequentemente uso de medicamentos (Laius *et al.*, 2016).

### 2.10.1 - Classe dos Bifosfonatos

Um EUM anti-osteoporóticos realizado na UE, afirma que, em termos de utilização, os Bifosfonatos são a classe farmacoterapêutica mais utilizada. Desta classe, o Alendronato é o fármaco mais prescrito, representa quase metade das DDD utilizadas

para o tratamento da OP na UE e cerca de um quarto do valor total das vendas (Hernlund *et al.*, 2013). Em termos de despesa, esta diminuiu, principalmente devido ao preço decrescente das formulações genéricas dos Bifosfonatos disponíveis (Hernlund *et al.*, 2013).

No período compreendido entre 2001 e 2011 foi verificada uma diminuição de utilização de Bifosfonatos. Esta diminuição pode ser explicada, em parte, pela preconização de orientações clínicas muito rígidas, como as existentes no Reino Unido, que restringem o acesso a medicamentos de segunda linha mais onerosos para além do Alendronato genérico, até que a DMO seja menor, o paciente seja mais velho ou desenvolva mais fatores de risco clínicos (Hernlund *et al.*, 2013). Os investigadores sugerem ainda que um dos fatores que possa ter contribuído para esta diminuição se deva ao facto que muitos médicos e doentes estarem mais alerta para os efeitos secundários, raros, mas graves dos Bifosfonatos. (Hernlund *et al.*, 2013).

Devido a reportes cada vez mais frequentes, ao longo dos anos, têm vindo a ser estudados os efeitos secundários, raros, mas graves, associados à toma de Bifosfonatos por longos períodos de tempo. Estes reportes têm culminado mesmo na publicação de alertas de segurança. Um estudo foi levado a cabo nos EUA com o objetivo de avaliar o impacto dos avisos de segurança emitidos pela *Food and Drug Administration* (FDA) na utilização dos Bifosfonatos após fratura da anca. Durante o período de estudo foram emitidos diversos avisos relacionados com o risco potencial de Bifosfonatos, nomeadamente osteonecrose do maxilar em 2005, fibrilhação auricular em 2007 e fratura atípica do fémur em 2010. Verificaram que, antes da emissão do aviso de segurança em 2007, tinha havido um aumento de 4% no uso de Bifosfonatos por cada trimestre do ano e que após este aviso ocorreu uma diminuição de 4% no uso de Bifosfonatos a cada trimestre nos anos seguintes. Após o alerta de 2010, a probabilidade do uso de Bifosfonatos continuou a decrescer em 4% por trimestre. Concluíram que a utilização de Bifosfonatos diminuiu de 15% entre os medicamentos que atuam no osso e metabolismo do cálcio em 2004 para 3% no último trimestre de 2013 (Kim *et al.*, 2016).

Devido aos reportes crescentes relativos a efeitos secundários graves associados à toma de Bifosfonatos a EMA recomendou a realização de mais estudos para identificar os fatores que aumentam o risco e quais as medidas necessárias para minimizá-lo. Acrescentou ainda que estes riscos devem ser comunicados de forma clara aos profissionais de saúde e aos seus doentes (EMA, 2009).

Em 2011, na sequência de mais notificações, a EMA concluiu que os benefícios dos Bifosfonatos continuam a superar aos seus riscos, no entanto, foram adicionadas advertências de prescrição à informação disponibilizada por todos os medicamentos que contêm Bifosfonatos (EMA, 2011).

Apesar de tudo, a classe dos Bifosfonatos continua a ser a mais prescrita e com o melhor risco-benefício para o tratamento da OP. Brown *et al.* realizaram um estudo para avaliar a eficácia e riscos da terapêutica com Bifosfonatos para o tratamento da OP. Verificaram que a prescrição de Bifosfonatos em doentes com alto risco de fratura os benefícios antifraturários superaram consideravelmente o potencial dos riscos, ressaltando a reavaliação da necessidade da terapêutica continua em doentes que a efetuam de forma prolongada, 3 a 5 anos (Brown *et al.*, 2014).

Vamos analisar agora, de forma individual, cada substância ativa constituinte desta classe terapêutica.

### **Ácido Alendrónico**

A tendência geral na Europa, em termos de utilização de Alendronato foi de aumento desde 2001 até 2008, seguindo-se de uma estabilização e uma pequena diminuição a partir de 2011. Esta tendência pode ser justificada pela introdução do seu equivalente genérico a partir de 2005 o que gera menos incentivos para a comercialização do produto ou a existência de melhores alternativas disponíveis. Esta última parece pouco provável, dado o contínuo domínio do Alendronato no mercado mesmo com a contração geral. No entanto, existem algumas evidências de que as formulações genéricas estão associadas a uma maior frequência de efeitos adversos, podendo contribuir para um declínio da sua utilização (Hernlund *et al.*, 2013).

### **Ácido Alendrónico e Colecalciferol**

Um estudo realizado em Portugal, publicado pelo Infarmed em 2007, descreveu um aumento da utilização associação de Ácido Alendrónico + Colecalciferol para o período em estudo. Esta associação, aprovada pela EMA em 2005 e comparticipada em Portugal a partir de março de 2006, atingiu rapidamente 35% da quota de mercado na classe dos Bifosfonatos em 2007, enquanto o Ácido Alendrónico isolado passou de uma quota de 87% no 1º trimestre de 2003 para 40% em igual período (Alves e Furtado, 2007). Diversos estudos demonstraram que a associação Ácido Alendrónico e vitamina D aumentam os níveis de vitamina D e previnem a perda de tecido ósseo. Num estudo

foi verificado que, após 15 semanas de toma do medicamento, o número de mulheres com níveis baixos de vitamina D era inferior no grupo medicado com a associação (11 %) em comparação com as do grupo medicado com Ácido Alendróico isoladamente (32 %) (EMA, 2015).

### **Ácido Zoledrónico**

O Ácido Zoledrónico tem demonstrado uma crescente utilização na Europa. Estudos referem que ocorreu um aumento na utilização desde a sua aprovação para o tratamento da OP em 2005. As regiões da Europa onde se verificam os maiores níveis de utilização deste fármaco são a Europa Ocidental e Europa Oriental. Pelo contrário a Europa do Norte e Europa do Sul representam os menores valores. O país que registou a utilização mais elevada foi a Bélgica, seguida pela Eslováquia. Dos Países da Europa do Sul, Portugal foi o que registou a utilização mais elevada, no entanto, sempre com valores muito baixos de DDD (Hernlund *et al.*, 2013).

### **Ácido Ibandrónico**

Desde a sua aprovação para o tratamento da OP, na Europa, em 2005, e a sua posterior introdução no mercado Português no ano de 2006, o Ácido Ibandrónico tem demonstrado um aumento de utilização. Os países que registam maior utilização são os pertencentes à Europa do Sul, onde se inclui o nosso País. Em Portugal foi registada uma crescente utilização desde 2006 até ao ano de 2010, a partir do qual se tem verificado um decréscimo (Hernlund *et al.*, 2013).

### **Risedronato de Sódio**

Segundo Hernlund *et al.* a média da utilização do Risedronato na Europa aumentou rapidamente entre 2001 e 2006, mantendo-se constante até 2010. No entanto, nos últimos anos do estudo observaram já uma tendência descendente bastante evidente. Os Países que registaram a maior Utilização durante o período de estudo foram Espanha, Eslováquia e a Grécia. No caso de Portugal verificou-se um crescimento muito acentuado até 2006 seguido de uma diminuição substancial da utilização até 2011(Hernlund *et al.*, 2013).

## 2.10.2 - Outras Classes Terapêuticas

No que se refere à Calcitonina de Salmão, as Autorizações de Introdução no Mercado (AIM) das formulações intranasais foram suspensas no ano de 2013. Esta suspensão ocorreu após diversos estudos terem demonstrado um aumento significativo do risco de cancro para utilização prolongada de Calcitonina, tendo culminado na emissão da decisão do CHMP da EMA a retirada do medicamento do mercado Europeu (European Commission, 2013).

O Raloxifeno segundo as orientações clínicas em vigor nos EUA e restantes países da Europa, ocupa um lugar na terapêutica de segunda linha. Está indicado desta forma pela demonstração de eficácia na prevenção de fraturas vertebrais e efeitos benéficos extra-ósseos, no entanto, está associado a um aumento do risco de acidentes vasculares, tromboembolismos e ao agravamento de sintomas vasomotores pós-menopáusicos (Tabatabaei-Malazy *et al.*, 2017). Num estudo realizado na Europa, verificou-se um decréscimo contínuo da utilização de Raloxifeno a partir de 2005, pois estudos demonstraram um aumento do risco de desenvolvimento de eventos tromboembólicos comparativamente a controlos (Hernlund *et al.*, 2013).

Um estudo realizado, ao nível da Europa, por Hernlund *et al.* revelou para o Ranelato de Estrôncio, um aumento da sua utilização nos anos subsequentes à sua introdução no mercado em 2004. Este, verificou ainda, que Portugal a partir de 2008 foi o país europeu que apresentou o aumento de utilização mais significativo deste medicamento (Hernlund *et al.*, 2013). Mais tarde, em 2013, o CHMP da EMA recomendou a restrição do seu uso devido a estudos de avaliação de risco-benefício e ao parecer emitido pelo Comité de Avaliação de Risco de Farmacovigilância (PRAC). Após a avaliação de estudos que demonstraram o risco aumentado de enfarte agudo do miocárdio, sem aumento da mortalidade, o CHMP recomendou a sua utilização apenas para o tratamento de OP grave em mulheres pós-menopáusicas que não tolerem outros agentes farmacológicos ou em homens com alto risco de fratura. Medidas adicionais, incluindo restrições de prescrição em doentes com doença cardíaca ou circulatória conhecida, foram ainda recomendadas, para minimizar os riscos cardíacos do fármaco (EMA, 2013; Tabatabaei-Malazy *et al.*, 2017).

Quanto à Teriparatida, a sua autorização de introdução no mercado foi concedida pela Comissão Europeia em toda a UE em 10 de Junho de 2003 e a Hormona Paratiroideia 1-84 foi introduzida na Europa em 2006. No entanto, por motivos comerciais alegados pelos titulares da AIM esta última foi retirada do mercado europeu, a pedido dos titulares, em 2014 (EMA, 2014). Os análogos de Paratormona não são recomendados como

medicamentos de primeira linha para o tratamento da OP, de entre outros motivos, destaca-se o elevado custo associado, a via de administração subcutânea e a especificidade das indicações terapêuticas e de prescrição (Tabatabaei-Malazy *et al.*, 2017). Um estudo de Hernlund *et al.* revelou que, embora tenha havido um aumento constante na utilização de Teriparatida, desde a sua introdução no mercado, os valores absolutos permaneceram sempre baixos. Ainda no mesmo estudo, dos países pertencentes à Europa do Sul, os que registaram consumos mais elevados foram a Grécia e a Espanha, sendo que Portugal foi o que apresentou a utilização mais reduzida. (Hernlund *et al.*, 2013).

No que se refere à Vitamina D e associação de compostos de Cálcio e Vitamina D, as recomendações terapêuticas para a utilização destes fármacos são principalmente como coadjuvante da terapêutica anti-osteoporótica ou quando o aporte na alimentação se verifique insuficiente (Alves e Furtado, 2007; DGS, 2011; Watts *et al.*, 2010). Uma meta-análise concluiu que a utilização de Cálcio e Vitamina D sob a forma de suplemento, revelou resultados estatisticamente significativos associados à redução do risco de fraturas totais em 15% e fraturas da anca em 30%. Desta forma, pode representar um contributo para a diminuição do encargo, em termos de saúde pública, que as fraturas osteoporóticas acarretam (Weaver *et al.*, 2016).

### **2.10.3 - População Tratada e Lacunas de Tratamento**

No que concerne à cobertura da população pelo tratamento anti-osteoporótico tem-se registado uma diminuição nos últimos anos. Um estudo realizado registou um aumento até 2008, seguido de uma estabilização e depois uma diminuição nos anos subsequentes. Esta diminuição da cobertura da população pode dever-se em parte, ao contributo do desenvolvimento de ferramentas para estabelecer limiares de intervenção no tratamento da OP com base no custo-efetividade (Hernlund *et al.*, 2013).

Para identificar os indivíduos elegíveis para tratamento, é necessário definir um limiar de intervenção. O advento do FRAX® em 2008 forneceu uma ferramenta clínica para calcular a probabilidade de fratura que pode ser aplicada no desenvolvimento de limiares de intervenção. Os limiares de probabilidade de fratura diferem de país para país, essencialmente devido às diferenças no risco de fratura entre mulheres e homens e na prevalência dos fatores de risco nos países respetivos (Hernlund *et al.*, 2013). Em 2013 a ferramenta FRAX® foi calibrada e adaptada à população portuguesa tendo por base dados epidemiológicos nacionais (Marques *et al.*, 2013).

Em Portugal, a proporção de indivíduos com idade superior a 50 anos tratados para a OP aumentou de 2,22% em 2001 para 8,65% em 2008, tendo diminuído posteriormente para 7,12% em 2011. Em termos de lacunas de tratamento, estas, foram estimadas em 24 % para homens e 37 % para mulheres (Svedbom *et al.*, 2013).

Para calcular as lacunas de tratamento, uma aproximação pode ser feita através da estimativa da proporção de indivíduos elegíveis para tratamento, mas que não receberam tratamento. As lacunas variam entre países, estando de acordo com as diferenças no volume de vendas de medicamentos anti-osteoporóticos e risco de fratura. No estudo de Hernlund *et al.*, verificaram-se assimetrias na cobertura da população entre países, sendo a Irlanda a que apresentou a maior proporção de cobertura seguida pela Espanha. A Roménia e os Países Bálticos foram os que apresentaram as proporções mais baixas de cobertura da população com tratamento, logo as maiores lacunas no tratamento para a OP (Hernlund *et al.*, 2013).

Um relatório realizado, também a nível Europeu, compilou diversos relatórios específicos em cada um dos países da EU em termos de epidemiologia, carga e tratamento da OP. Salientamos alguns Países que por diversas características se poderiam assemelhar a Portugal. Foi reportado que em França, a proporção de indivíduos (homens e mulheres) com idade superior a 50 anos tratados para a OP aumentou de 1,21% em 2001 para 7,18% em 2008 tendo decrescido seguidamente para 6,30% em 2011. As lacunas de tratamento foram estimadas em 26 % para homens e 43 % para mulheres. Em Espanha a percentagem de indivíduos tratados aumentou de 2,74% em 2001 para 9,56% em 2009, mas posteriormente diminuiu para 8,51% em 2011. As lacunas de tratamento foram estimadas em 20 % para homens e 25 % para mulheres. No Reino Unido, contrariamente aos restantes países da Europa, verificou-se um aumento de 1.11 % em 2001 para 5.5 % em 2011 na percentagem de indivíduos tratados e as lacunas de tratamento em homens e mulheres foram estimadas em -34% e 54%, respetivamente (Svedbom *et al.*, 2013).

#### **2.10.4 - Cumprimento de Guidelines**

No que se refere a guidelines e cumprimento de orientações clínicas foi desenvolvido um estudo na Europa denominado POSSIBLE EU (*Prospective Observational Study Investigating Bone Loss Experience in Europe*). Este estudo fornece informações interessantes sobre a forma de como o tratamento da OP é administrado na prática clínica. Demonstrou que apenas 52% dos doentes em estudo foram avaliados por DEXA, desses 68% apresentaram OP e 32% osteopenia. Verificaram ainda grandes

assimetrias entre países, como por exemplo, na proporção de pacientes com OP (T-score <-2,5), na existência de fratura prévia e/ou terapia com glucocorticoides, com 55% para Espanha e 83% para o Reino Unido. Estas assimetrias demonstram que a OP é administrada de forma diferente na prática clínica comparada com diretrizes nacionais e os clínicos parecem entrar em consideração com fatores de risco pouco recomendados na decisão do tratamento. No entanto, em países como o Reino Unido, onde se verificam orientações clínicas mais restritas existe uma maior proporção de doentes com diagnóstico de OP e alto risco de fratura com base na DMO (Roux *et al.*, 2011).

Não obstante aos avanços científicos, particularmente no diagnóstico da OP, avaliação do risco de fratura (FRAX®), desenvolvimento de intervenções que reduzem o risco de fraturas e elaboração de diretrizes para a prática clínica, permanecem a existência de práticas imperfeitas nos cuidados de saúde, nomeadamente, na identificação, para tratamento, de indivíduos com alto risco de fratura que permanece reduzida. Um estudo realizado no Canadá sobre radiografia de emergência identificou que apenas 55% das fraturas vertebrais eram mencionadas no relatório de radiologia e pacientes com fraturas de fragilidade, menos de 20% recebem terapêutica para reduzir fraturas futuras durante no ano seguinte (Hernlund *et al.*, 2013).

### **2.10.5 - Variações Regionais**

Um estudo que avaliou a diferenças entre ao EUA, Canadá, Austrália, Europa do Norte e Europa do Sul, em termos de tratamento da OP demonstrou que a utilização de medicamentos anti-osteoporóticos foi inferior no norte da Europa (16%) e superior nos EUA e Austrália (32%). Entre as mulheres diagnosticadas com OP, a percentagem de casos tratados foi inferior na Europa (45-52% versus 62-65% nas outras regiões) e que entre 48% (EUA e Europa do Sul) e 68% (Europa do Norte) de mulheres com idade ≥65 anos com história de fratura da anca não receberam tratamento. Concluíram deste modo que a probabilidade de tratamento para a OP é diferente entre regiões, não pode ser explicada apenas pela variação dos fatores de risco, e ainda, que muitas mulheres com risco de fratura não recebem profilaxia (Díez-Pérez *et al.*, 2011).

Um outro estudo desenvolvido em Ontário, teve como objetivo observar as diferenças de utilização entre áreas Urbanas e Rurais relativamente a formulações orais de Bifosfonatos (Alendronato + Vitamina D e Risedronato), tendo verificado um nível de utilização significativamente mais baixo destas formulações nas regiões rurais comparativamente com as regiões urbanas (Jandoc *et al.*, 2016).

Em Portugal, um estudo com o objetivo de avaliar tendências e variações geográficas na utilização de medicamentos para a prevenção e tratamento da OP concluíram que existem diferenças a nível regional no padrão de utilização. Foi sugerido que estas assimetrias poderiam ser devido a diferenças regionais na frequência da doença e do seu conhecimento pelas mulheres, diferenças na proporção de casos diagnosticados e tratados, diferentes características sociais e económicas, diferenças nos determinantes das escolhas terapêuticas, que estarão muito para além do limite de protocolos e linhas de orientação clínica ou, mais provavelmente, uma combinação de todos estes fatores. Estas diferenças podem ainda sugerir necessidades não satisfeitas relativamente ao diagnóstico e tratamento da OP. (Rocha *et al.*, 2006).

Em 2007 o Infarmed publicou um estudo de utilização de medicamentos para a prevenção e tratamento da OP, que contemplava a avaliação da variação de utilização ao nível das Regiões de Saúde. Concluíram que existia uma elevada variabilidade entre regiões na utilização destes fármacos sendo a Região de Lisboa e Vale do Tejo onde se verificou o nível de utilização mais elevado, seguida do Algarve. A Região do Alentejo, comparativamente às restantes regiões, apresentou um nível de utilização bastante inferior. Como fatores explicativos desta variabilidade sugeriram a existência de diferenças no acesso aos cuidados de saúde, na sensibilização dos médicos para a problemática da OP, e no poder de compra da população (Alves e Furtado, 2007).

#### **2.10.6 - Medidas Políticas e Legislação para Redução de Despesa**

Com a recente crise económica, o Governo Português solicitou ajuda internacional em abril de 2011 da qual surgiu um memorando de entendimento sobre as condicionalidades de política económica. A área da saúde foi particularmente contemplada com a necessidade de aumentar a eficiência e eficácia do sistema nacional de saúde, uma utilização mais racional dos serviços e controlo de despesas para gerar poupanças adicionais na área dos medicamentos. As medidas relacionadas com a Política do Medicamento incidem na redução da despesa pública, prescrição eletrónica e alteração na dispensa e utilização do medicamento no sistema de saúde português (Governo de Portugal, 2011). A partir deste memorando, com visão para o seu cumprimento têm sido implementadas medidas que visam principalmente a redução da despesa com medicamentos.

Nos anos de 2009 e 2016 foram efetuadas campanhas de promoção do consumo de genéricos que demonstraram um efeito positivo. Dados do Infarmed indicam que, no período de janeiro a junho de 2016, o peso dos medicamentos genéricos, em termos de

quota do mercado, chegam perto dos 50% contribuindo de forma importante para a redução da despesa (Infarmed, 2016).

Nos últimos anos tem ainda sido publicada legislação com o mesmo intuito de redução da despesa, nomeadamente na revisão das margens de comercialização, formação de preço dos medicamentos genéricos, escalões de comparticipação e sistema de preços de referência.

Devido ao impacto elevado que a OP e as suas consequências representam ao nível da mortalidade, morbilidade e crescimento da despesa, nomeadamente com medicamentos, este estudo pretende efetuar uma análise da evolução da utilização e da despesa dos medicamentos indicados na prevenção e tratamento da OP em Portugal Continental, na última década.

Pretendemos ainda aumentar o conhecimento na área de utilização destes medicamentos traçando um perfil de utilização, consumo e despesa. Os resultados obtidos poderão contribuir como base para a avaliação de políticas de saúde já implementadas e o desenvolvimento de novas políticas.

# 3 - Objetivos

## 3.1 - Objetivos Gerais

Com este estudo pretende-se:

Analisar a evolução da utilização dos medicamentos indicados para a prevenção e tratamento da OP em Portugal Continental.

Analisar a evolução da despesa com medicamentos indicados para a prevenção e tratamento da OP em Portugal Continental.

## 3.2 - Objetivos específicos

- Analisar a utilização de medicamentos que atuam no osso e metabolismo do cálcio, comparticipados e dispensados em regime de ambulatório aos utentes do Serviço Nacional de Saúde (SNS), entre janeiro de 2007 e dezembro de 2016, em Portugal Continental;
- Caracterizar o padrão e a evolução da utilização destes medicamentos;
- Analisar a utilização e respetiva evolução destes medicamentos ao nível das diferentes regiões de saúde;
- Analisar a evolução da despesa a PVP, despesa para o SNS e para o utente destes medicamentos;
- Analisar a evolução do custo médio de tratamento diário com estes fármacos;
- Analisar o efeito da introdução de novos medicamentos e medicamentos genéricos nos padrões de utilização e despesa geral;
- Comparar os níveis de utilização com outros países.

## 4 - Material e Métodos

### 4.1 - Tipo de Estudo

Estudo transversal, retrospectivo e de âmbito descritivo.

### 4.2 - Universo Alvo

O universo alvo corresponde aos medicamentos comparticipados e dispensados em regime de ambulatório à população abrangida pelo SNS no período de 1 de janeiro de 2007 a 31 de dezembro de 2016.

Estão incluídos os medicamentos prescritos e dispensados em regime de ambulatório aos utentes do SNS e subsistemas públicos, durante o período do estudo definido. Neste universo não estão incluídos os medicamentos utilizados em meio hospitalar.

Os dados foram obtidos a partir de uma base de dados facultada pelo Infarmed I.P, sendo referentes a vendas efetuadas nas farmácias comunitárias de Portugal Continental.

A população anual abrangida pelo SNS e para cada ano considerado no estudo é a população residente em Portugal Continental durante o período em estudo.

### 4.3 - Variáveis em Estudo

**Os dados analisados são expressos nas seguintes variáveis:**

- DDD de um fármaco, como referido anteriormente, corresponde à dose média diária de manutenção do fármaco, em adultos, para a sua indicação principal, por uma determinada via de administração e expressa em quantidade de substância ativa. Sendo considerada uma unidade técnica de medida e de comparação, não reflete necessariamente a dose média prescrita no nosso País.
- DDD por 1000 habitantes/dia (DHD), corresponde à dose diária definida por 1000 habitantes por dia. Indica a proporção da população que diariamente recebe

tratamento com um determinado medicamento numa determinada dose média, para medicamentos administrados cronicamente. A DHD calcula-se a partir da expressão:

$$DHD = \frac{\text{Quantidade de fármaco vendido durante um ano medido de DDD} * 1000}{365 \text{ dias} * \text{população}}$$

(WHO, 2003)

Considerando a idade média de 50 anos para o início da menopausa (Kanis *et al.*, 2013), considerou-se como população alvo desta terapêutica, mulheres com mais de 50 anos residentes em Portugal Continental, desagregadas pelas 5 Regiões de Saúde.

- Preço de Venda ao Público (PVP)

A despesa a PVP inclui o encargo para o SNS e para o utente.

- Custo médio do tratamento diário (CTD)

Comparação entre o custo médio das terapêuticas e os diferentes fármacos ou subgrupos terapêuticos utilizados para a mesma indicação. É calculado através da fórmula apresenta:

$$CTD = \frac{PVP}{DDD}$$

- Variação no PVP ( $\Delta$  PVP)

Taxa de crescimento da despesa a PVP por subgrupo terapêutico, classe terapêutica ou substância ativa:

$$\Delta PVP_{0,t}(\%) = \frac{PVP_t - PVP_0}{PVP_0} * 100$$

- Variação na DHD ( $\Delta$  DHD)

Taxa de crescimento da utilização a DHD por subgrupo terapêutico, classe terapêutica ou substância ativa:

$$\Delta DHD_{0,t}(\%) = \frac{DHD_t - DHD_0}{DHD_0} * 100$$

### Limitações da Base de Dados

- Nos dados apresentados foi excluído da Classe das Vitaminas D o Colecalciferol, com a formulação 0,5 mg/ml solução oral, por possuir outras indicações terapêuticas importantes que não o tratamento e prevenção da OP, nomeadamente, prevenção do raquitismo e osteomalacia em recém-nascidos prematuros crianças e adultos, prevenção de deficiência em vitamina D em crianças e adultos com risco reconhecido; prevenção de deficiência em vitamina D em crianças e adultos com mal absorção, por exemplo, devido a doenças crónicas intestinais, cirrose biliar do fígado e ressecção gastrointestinal extensa.
- Para o cálculo de DHD e CTD foram excluídas as seguintes substâncias ativas: Calcifediol, associação fixa Carbonato de Cálcio+Colecalciferol e associação fixa de Fosfato Tricálcico+Colecalciferol, por não ter sido atribuída uma DDD pela OMS.

## 5 - Resultados

O presente capítulo pretende apresentar, de uma forma sistemática, os resultados obtidos através da análise da base de dados disponibilizada.

Para a análise da utilização dos medicamentos que atuam no osso e metabolismo do cálcio (MAOMC) foi considerada como população alvo desta terapêutica, mulheres com mais de 50 anos, uma vez que a idade média para início da menopausa ronda os 50 anos e residentes em Portugal continental.

### 5.1. - Análise do Grupo Terapêutico

#### 5.1.1 - Evolução da Utilização

Os MAOMC apresentaram, entre janeiro de 2007 e dezembro de 2016, um decréscimo de 40,4% na utilização, expressa em DHD.

Analisando a evolução da utilização pelas diferentes classes terapêuticas verifica-se um decréscimo da utilização de Calcitonina de salmão até à suspensão da sua comercialização em meados de 2013, assim como do Raloxifeno e o Ranelato de Estrôncio com -69,7% e -61,1% respetivamente. De salientar que estes dois últimos fármacos representam apenas 5,1% e 3,9%, respetivamente, do total da utilização dos MAOMC para o ano de 2016.

Quanto à classe terapêutica mais amplamente utilizada, a dos Bifosfonatos, observa-se um decréscimo de utilização de 35,6%, sendo que representa a maior fatia, com 87,6% da utilização dos MAOMC no ano de 2016 (Anexo 2.3).

Tabela 6 - Evolução da Utilização (DHD) por Classe Terapêutica (janeiro/2007 a dezembro/2016)

DCI	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	Δ DHD (2007-2016)
Bifosfonatos	68,68	71,82	71,52	69,26	63,92	57,35	53,83	50,96	48,06	44,23	-35,6%
Calcitonina de salmão	2,12	1,87	1,57	1,24	0,94	0,76	0,11	0,00	0,00	0,00	-100,0%
Paratormonas	0,00	0,03	0,06	0,07	0,07	0,09	0,11	0,16	0,19	0,20	48555,3%
Raloxifeno	8,41	7,48	6,77	6,28	5,67	4,80	4,38	3,76	3,12	2,55	-69,7%
Ranelato de estrôncio	5,06	7,48	10,24	10,57	11,26	11,28	10,36	5,56	2,88	1,97	-61,1%
Vitamina D*	0,44	0,49	0,54	0,60	0,71	0,76	0,93	1,00	1,13	1,55	251,7%
TOTAL	84,72	89,16	90,69	88,02	82,57	75,04	69,74	61,44	55,38	50,49	-40,4%

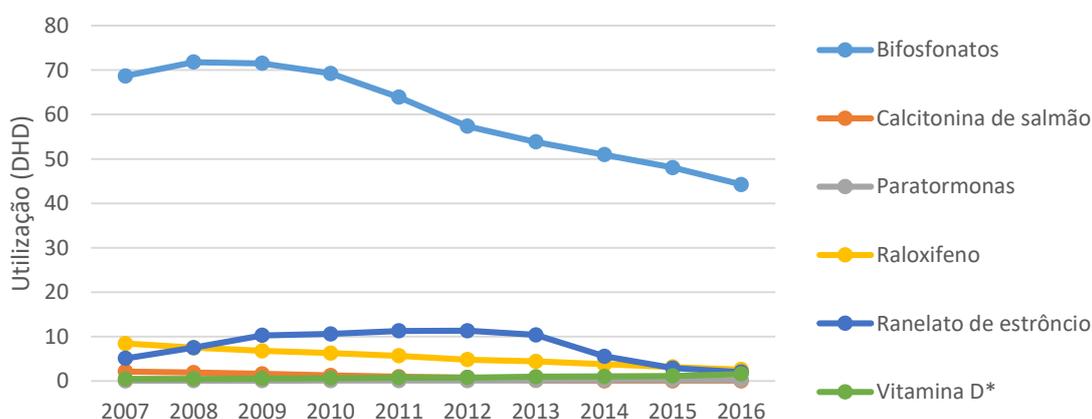
\* Exclui: Calcifediol, Carbonato de Cálcio+Colecalciferol, Fosfato Tricálcico+Colecalciferol e Colecalciferol 0,5 mg/ml solução oral.

As Paratormonas, onde se incluem a Teriparatida e a Hormona Paratiroideia, apresentam uma variação na DHD de 48 555,5%. No entanto, estas hormonas representam apenas 0,4% da utilização de MAOMC em 2016 (Anexo 2.3). Esta elevada percentagem apresentada na variação da DHD deve-se ao facto de em 2007 o valor da DHD ser quase residual 0,0000406 (Anexo 2.2).

Verifica-se ainda um aumento do consumo de Vitamina D na ordem dos 251% entre os anos de estudo, representando 3,1% do consumo de MAOMC em 2016 (Anexo 2.3).

De salientar que na classe das Vitaminas D foram excluídas as substâncias ativas; Calcifediol, Carbonato de Cálcio+Colecalciferol e Fosfato Tricálcico+Colecalciferol por motivos de indisponibilidade de dados para DDD (não atribuição pela OMS).

Gráfico 1- Evolução da Utilização Anual dos MAOMC (DHD)

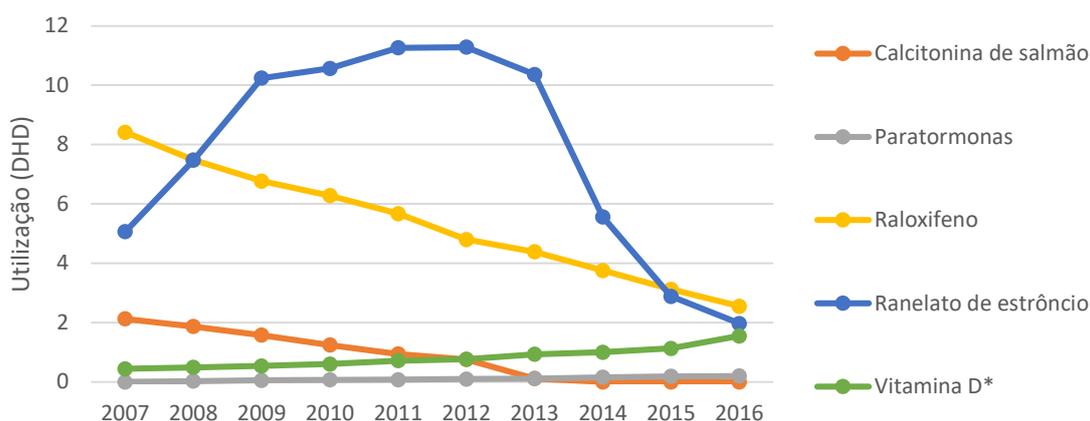


\* Exclui: Calcifediol, Carbonato de Cálcio+Colecalciferol, Fosfato Tricálcico+Colecalciferol e Colecalciferol 0,5 mg/ml solução oral.

No período em análise, essencialmente a partir dos últimos 7-8 anos, verifica-se um decréscimo da utilização geral dos MAOMC. Ocorreu uma diminuição importante na utilização dos Bifosfonatos, salientando os anos de 2009 (início do decréscimo) e 2011 com uma diminuição mais acentuada, no entanto, continuam a ser a classe terapêutica mais utilizada (Gráfico 1).

O Ranelato de Estrôncio teve um crescimento significativo de 2007 a 2009 e um crescimento mais lento até 2012, após este período verifica-se uma queda acentuada, atingindo em 2016 valores de DHD mais baixos que o Raloxifeno. Contrariamente a este padrão a classe das Vitaminas D apresenta um crescimento lento, mas sustentado ao longo dos anos em estudo (Gráfico 2).

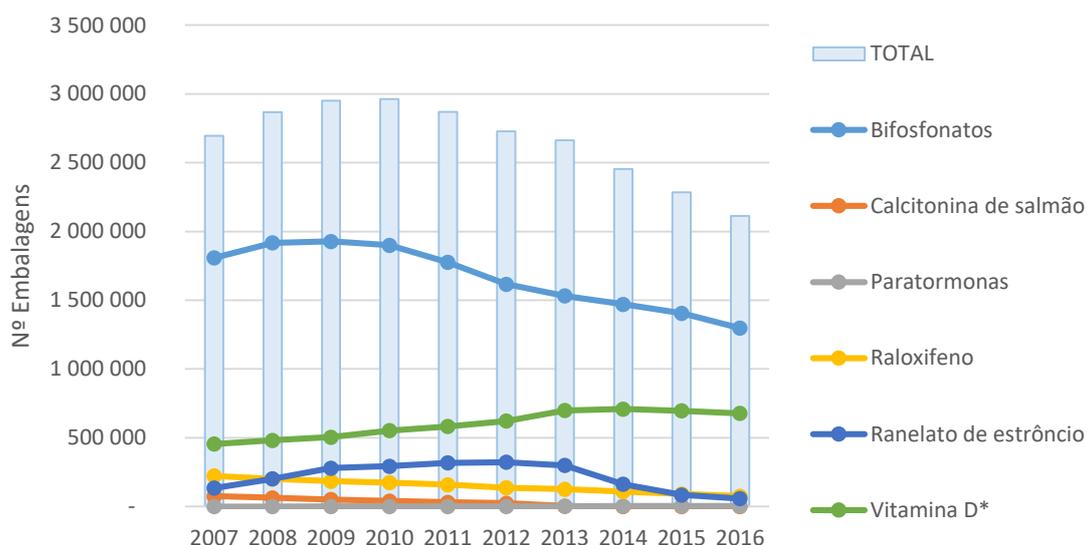
Gráfico 2 - Evolução da Utilização Anual dos MAOMC (DHD) (Sem apresentação dos Bifosfonatos)



\* Exclui: Calcifediol, Carbonato de Cálcio+Colecalciferol, Fosfato Tricálcico+Colecalciferol e Colecalciferol 0,5 mg/ml solução oral.

No que se refere à evolução da venda de embalagens de MAOMC, da análise do gráfico 3, verifica-se um crescimento até 2010 seguido de um decréscimo ao longo do período em estudo. Verifica-se ainda um decréscimo da venda de embalagens de Bifosfonatos, também a partir de 2010. De forma inversa, observamos um crescimento na venda para as associações de Cálcio e Vitamina D e para as Paratormonas, evoluindo de 455 202 para 677 795 e de 8 para 4368 respetivamente (Anexo 3).

Gráfico 3 - Evolução da Utilização- Venda de Embalagens dos MAOMC



\* Exclui: Colecalciferol 0,5 mg/ml solução oral.

### 5.1.2 - Evolução da Despesa

Tendo em conta a variação do PVP, no período em análise verificou-se um decréscimo da despesa total com os MAOMC de 61,6%. Pela análise da tabela 7 podemos verificar que a Calcitonina, seguida do Raloxifeno e dos Bifosfonatos, foram os que apresentaram uma variação no PVP mais relevante. A classe das Paratormonas apresenta uma variação de PVP muito levada (3 8277,3%), no entanto a contribuição para a despesa geral é reduzida.

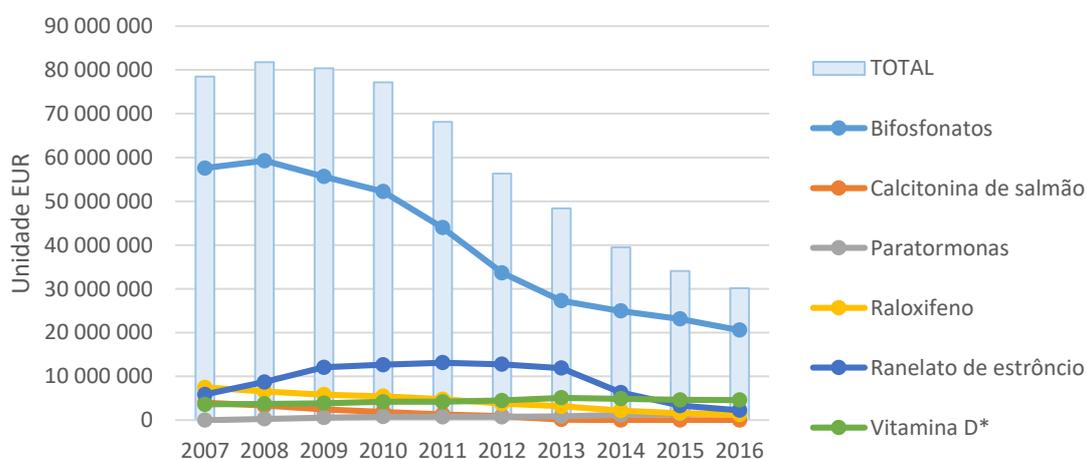
Tabela 7- Evolução da Despesa a PVP por Classe Terapêutica (janeiro/2007 a dezembro/2016) – Unidade em Euro

DCI	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	Δ PVP (2007-2016)%
Bifosfonatos	57 597 353	59 245 685	55 652 011	52 201 235	43 984 050	33 660 986	27 276 888	24 927 975	23 109 520	20 548 562	-64,3%
Calcitonina de salmão	3 991 014	3 304 682	2 449 076	1 877 807	1 292 432	917 872	124 194	69	-	-	-100,0%
Paratormonas	3 980	270 988	562 077	788 742	753 928	760 275	854 979	1 194 843	1 453 645	1 527 557	38277,3%
Raloxifeno	7 456 877	6 544 357	5 839 418	5 455 780	4 782 999	3 754 573	3 142 887	2 190 506	1 603 037	1 219 150	-83,7%
Ranelato de estrôncio	5 853 804	8 691 762	12 050 101	12 644 678	13 117 283	12 736 607	11 893 978	6 311 244	3 306 901	2 260 674	-61,4%
Vitamina D*	3 593 262	3 715 397	3 865 705	4 189 000	4 198 170	4 457 684	5 078 411	4 876 205	4 611 567	4 586 713	27,6%
TOTAL	78 496 291	81 772 871	80 418 387	77 157 242	68 128 862	56 287 998	48 371 338	39 500 842	34 084 671	30 142 656	-61,6%

\* Exclui: Colecalciferol 0,5 mg/ml solução oral.

A partir do gráfico 4 podemos observar que apesar da redução da despesa geral ao longo do período de estudo, a classe dos Bifosfonatos continua a ser a classe terapêutica que apresenta maior despesa. As restantes classes terapêuticas, por apresentarem uma despesa inferior à dos Bifosfonatos, não tiveram grande peso na variação observada.

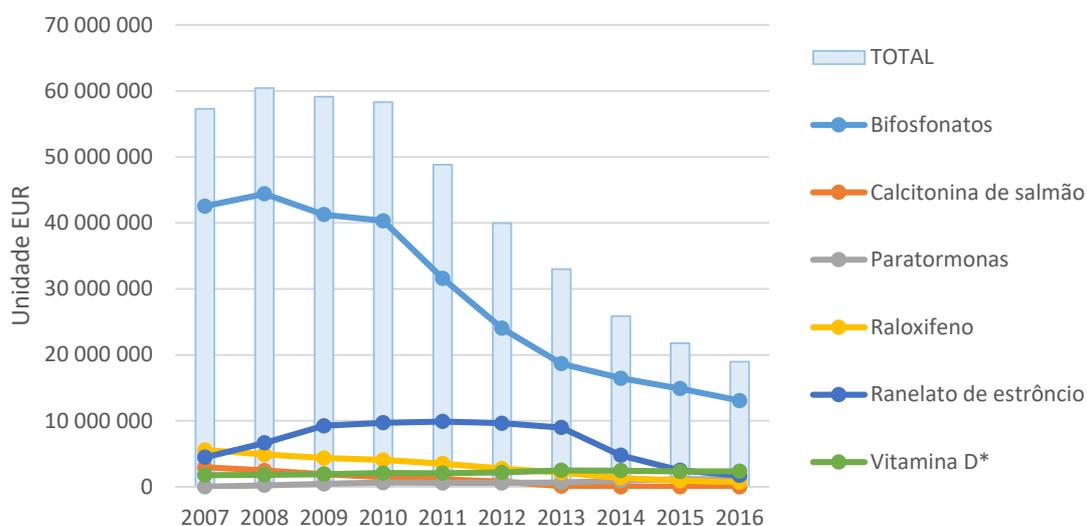
Gráfico 4 - Evolução Anual da Despesa a PVP dos MAOMC



\* Exclui: Colecalciferol 0,5 mg/ml solução oral.

Os encargos suportados pelo SNS, de uma forma geral, têm vindo a diminuir ao longo do período em estudo, salientando uma descida mais acentuada a partir do ano 2011. Mais uma vez, os Bifosfonatos foram a classe terapêutica que mais contribui para esta despesa. Contrariamente aos restantes MAOMC, o Ranelato de Estrôncio representou entre 2007 e 2009 um aumento da despesa para o SNS, manteve-se constante entre 2009 e 2013, ano a partir do qual evolui de forma decrescente até 2016.

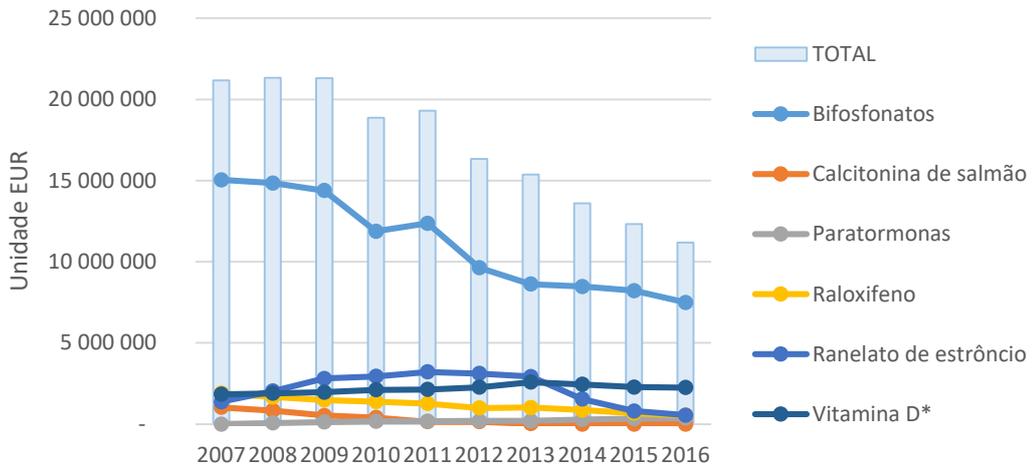
Gráfico 5- Evolução Anual dos Encargos para o SNS



\* Exclui: Colecalciferol 0,5 mg/ml solução oral.

Os encargos suportados pelo utente são consistentes quando comparados com os do SNS, não diferindo em termos de progressão. De um modo geral, têm vindo a diminuir ao longo do período em estudo, sendo os Bifosfonatos o grupo terapêutico que mais contribui para a esta despesa. Verifica-se um ligeiro aumento dos encargos com compostos de Cálcio e Vitamina D e quanto ao Ranelato de Estrôncio manteve-se com uma despesa de forma constante até ao ano de 2013, a partir do qual começou a decrescer até 2016.

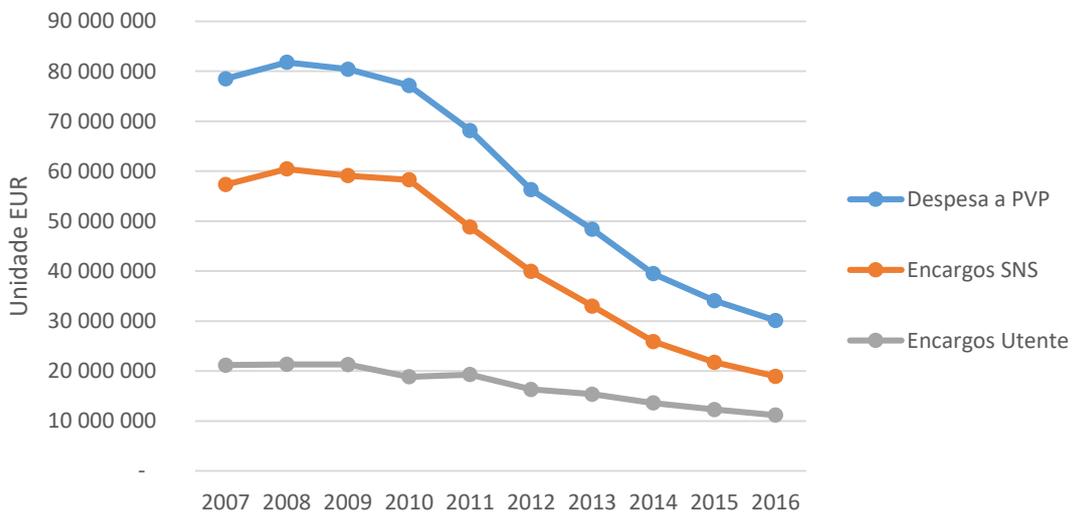
Gráfico 6 - Evolução Anual dos Encargos para o Utente



\* Exclui: Colecalciferol 0,5 mg/ml solução oral.

Comparando a evolução da despesa total, no que se refere a encargos a PVP, encargos suportados pelo SNS e pelo Utente, verificamos que a progressão tem o mesmo sentido decrescente ao longo do período de estudo.

Gráfico 7- Comparação entre os Totais Anuais de Encargos a PVP, encargos para o SNS e encargos para o Utente

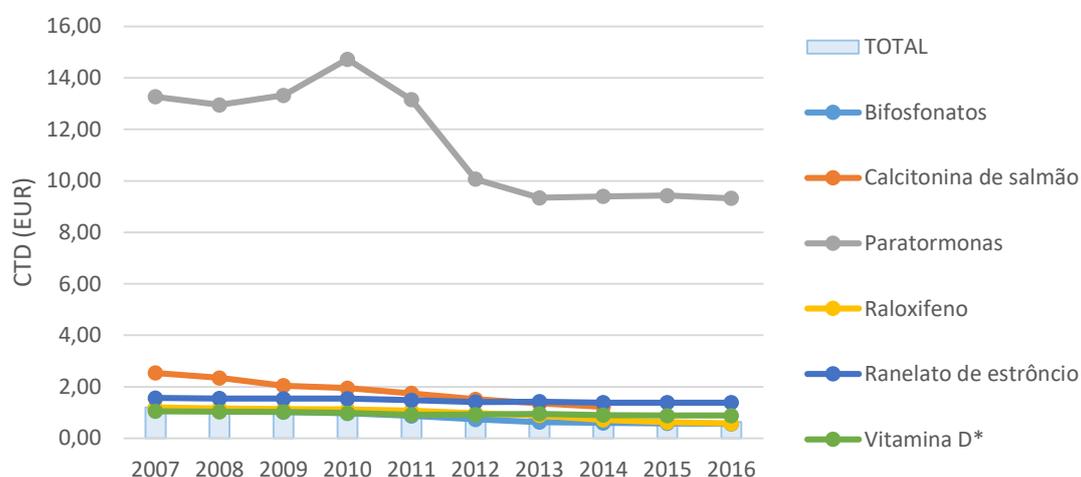


\* Exclui: Colecalciferol 0,5 mg/ml solução oral.

Quanto ao custo médio do tratamento diário (CTD), pela observação do gráfico 8, verifica-se que o mais elevado pertence às Paratormonas. Estas sofreram um

decréscimo muito acentuado a partir de 2011, mas, como são a opção terapêutica menos utilizada, este decréscimo não teve expressão no CTD dos MAOMC.

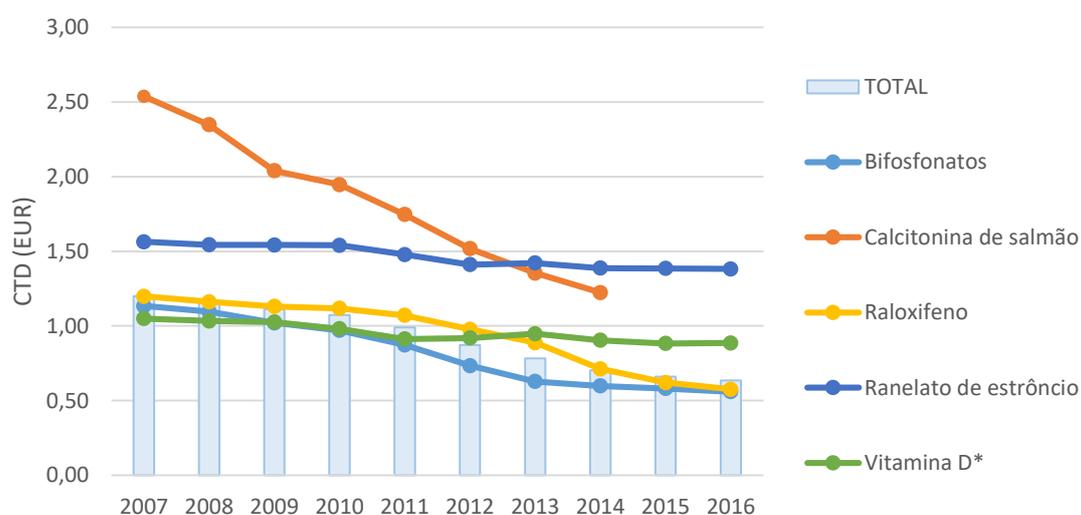
Gráfico 8- Evolução do Custo Tratamento Dia dos MAOMC



\* Exclui: Calcifediol, Carbonato de Cálcio+Colecalciferol, Fosfato Tricálcico+Colecalciferol e Colecalciferol 0,5 mg/ml solução oral.

Observando em maior pormenor, no gráfico 9, podemos constatar uma tendência decrescente do CTD da classe dos Bifosfonatos e do Raloxifeno de uma forma discreta e da Calcitonina de Salmão de uma forma mais acentuada até à sua retirada do mercado. O CTD total do grupo terapêutico tem vindo a diminuir de forma consistente ao longo do período de estudo, no entanto, mais significativamente a partir de 2011.

Gráfico 9- Evolução do Custo tratamento Dia dos MAOMC (sem Paratormonas)



\* Exclui: Calcifediol, Carbonato de Cálcio+Colecalciferol, Fosfato Tricálcico+Colecalciferol e Colecalciferol 0,5 mg/ml solução oral.

## 5.2 - Análise da Classe dos Bifosfonatos

Em Portugal os Bifosfonatos disponíveis para o tratamento da OP são o Ácido Alendróico, Ácido Ibandróico, Ácido Zoledróico, Risedronato de Sódio e como associação fixa o Ácido Alendróico e Colecalciferol.

Esta classe terapêutica apresenta, nos anos em estudo, um decréscimo de utilização na ordem dos -35,6% expresso em DHD.

Analisado individualmente as substâncias ativas apercebemo-nos de uma diminuição da utilização acentuada -81,9% no Risedronato de Sódio, seguida do Ácido Alendróico com -53% e da associação fixa com -20,1%. Contrariamente a esta tendência verifica-se um aumento de 336,6% na utilização do Ácido Zoledróico e 153,1% no Ácido Ibandróico.

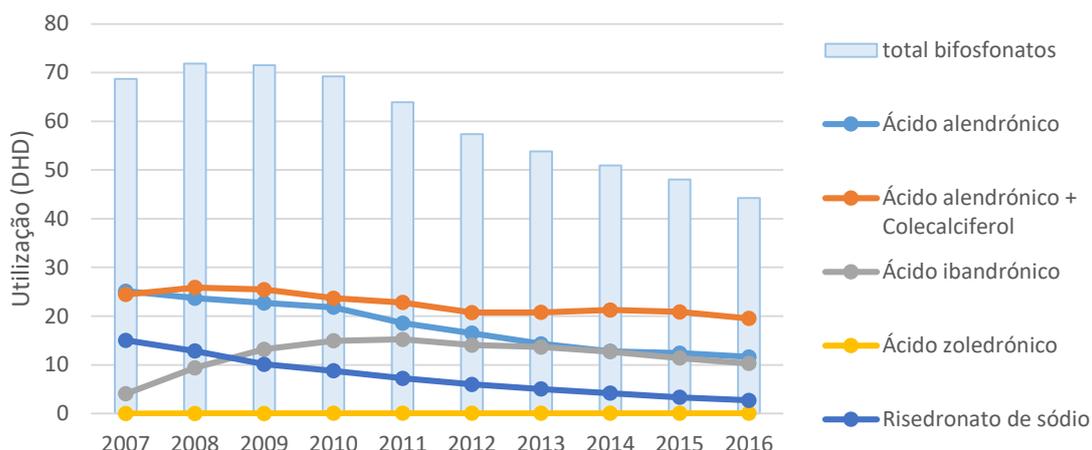
Tabela 8 - Evolução da Utilização (DHD) dos Bifosfonatos (janeiro/2007a dezembro/2016)

DCI	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	Δ DHD (2007-2016)%
Ácido alendróico	25,13	23,70	22,69	21,80	18,59	16,51	14,31	12,76	12,42	11,64	-53,7%
Ácido alendróico + Colecalciferol	24,44	25,89	25,46	23,70	22,81	20,75	20,77	21,26	20,86	19,52	-20,1%
Ácido ibandróico	4,06	9,39	13,20	14,94	15,23	14,04	13,67	12,70	11,38	10,28	153,1%
Ácido zoledróico	0,00	0,01	0,04	0,05	0,06	0,05	0,06	0,06	0,06	0,06	336,6%
Risedronato de sódio	15,05	12,84	10,13	8,76	7,24	5,99	5,02	4,17	3,33	2,72	-81,9%
TOTAL	68,68	71,82	71,52	69,26	63,92	57,35	53,83	50,96	48,06	44,23	-35,6%

\* Para o ácido zoledróico considerámos o ano inicial o 2008.

Dos Bifosfonatos disponíveis em Portugal, o mais utilizado atualmente é a associação fixa de Ácido Alendróico e Colecalciferol, seguido do Ácido Alendróico e Ácido Ibandróico (Gráfico 10). O Ácido Zoledróico apresenta uma utilização quase residual 0,06 DHD (Anexo 4.2).

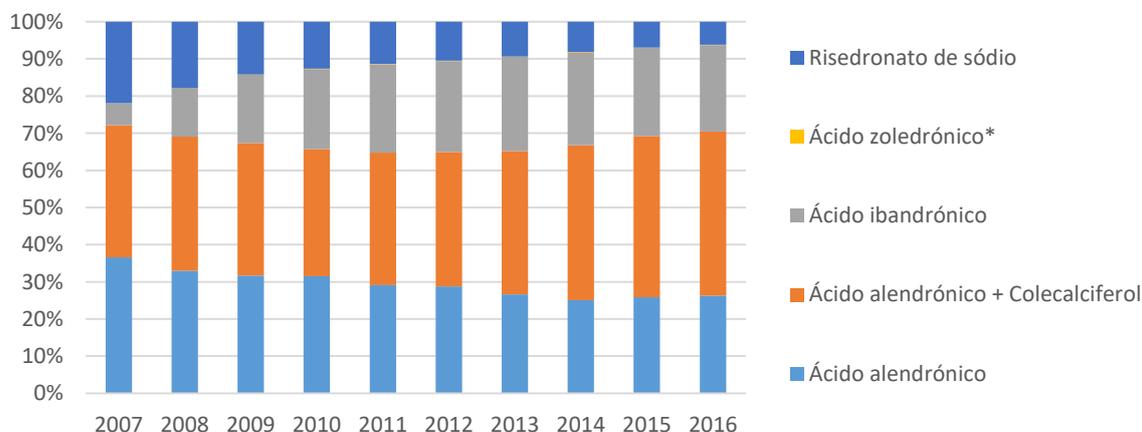
Gráfico 10 - Evolução da Utilização (DHD) dos Bifosfonatos



No início do período de estudo, a associação Ácido Alendrónico + Colecalciferol e o Ácido Alendrónico representam uma percentagem da quota de mercado semelhantes, 35,6% e 36,6% respetivamente. Verifica-se que, ao longo do período de estudo o Ácido Alendrónico sofre um decréscimo e a associação mantém-se de uma forma estável, sofrendo um ligeiro aumento nos últimos representando uma quota de 44,1% no ano de 2016.

O Risedronato de Sódio representou uma diminuição significativa na utilização diminuindo de 21,9% para 6,2% de quota de mercado em 2016. Quanto ao Ácido Zoledrónico representa sempre valores de quota de mercado inferiores a 1% ao longo do período em estudo (Gráfico 10 e Anexo 4.4)

Gráfico 11 - Peso Relativo dos Bifosfonatos (DDD)



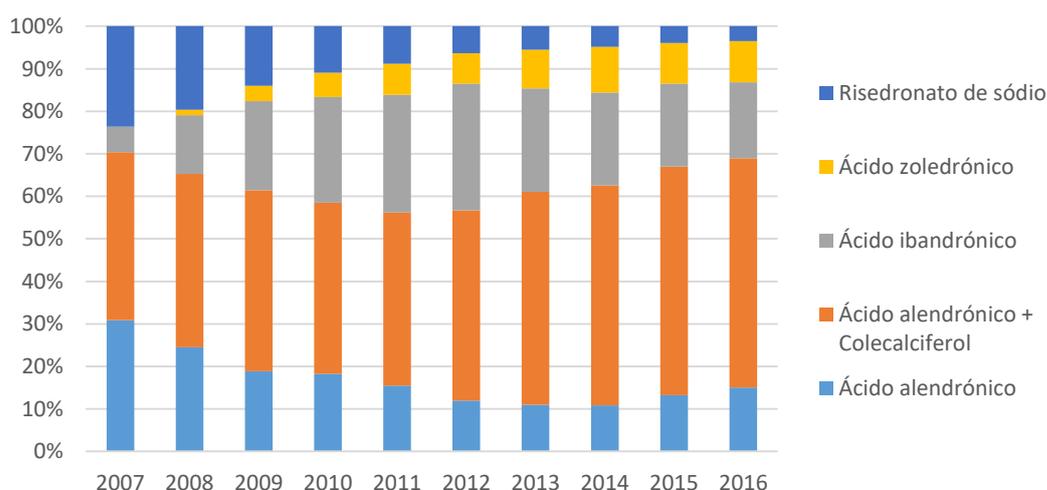
A variação do PVP do grupo dos Bifosfonatos durante o período de estudo apresentou uma diminuição de 64%. A despesa a PVP que sofreu a maior queda foi a do Risedronato de Sódio com -95%, seguido do Ácido Alendróico com -83%. Para o Ácido Zoledrónico foi considerado o período de estudo entre 2008 e 2016, pois em 2007 este fármaco ainda não se encontrava disponível no mercado em Portugal. Como podemos verificar, pela análise da tabela 9, este, representa um aumento de 160% da despesa a PVP, mas, em termos de peso relativo, representa apenas 9,7% (Anexo 4.5).

Para o ano de 2016 as substâncias ativas com maior peso relativo são a associação fixa de Ácido Alendróico e Colecalciferol com 53,9%, seguida do Ácido Ibandrónico com 17,9% e do Ácido Alendróico com 15%. O fármaco que apresenta o peso relativo mais baixo desta classe é o Ranelato de Estrôncio com 3,5% (Anexo 4.5)

Tabela 9- Evolução da Despesa a PVP dos Bifosfonatos

DCI	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	Δ PVP (2007-2016)%
Ácido alendróico	17 810 441	14 530 826	10 523 084	9 549 232	6 822 955	4 030 079	2 994 239	2 703 077	3 058 547	3 088 911	-83%
Ácido alendróico + Colecalciferol	22 708 442	24 122 531	23 673 702	20 988 922	17 905 139	15 065 640	13 666 462	12 891 112	12 431 556	11 078 151	-51%
Ácido ibandrónico	3 494 564	8 198 376	11 668 697	12 982 119	12 160 467	10 019 279	6 627 214	5 445 503	4 511 534	3 675 543	5%
Ácido zoledrónico	-	764 913	1 973 488	2 990 549	3 204 687	2 416 019	2 476 340	2 677 985	2 199 586	1 985 111	160%
Risedronato de sódio	13 583 906	11 629 040	7 813 041	5 690 414	3 890 802	2 129 970	1 512 633	1 210 298	908 297	720 846	-95%
TOTAL	57 597 353	59 245 685	55 652 011	52 201 235	43 984 050	33 660 986	27 276 888	24 927 975	23 109 520	20 548 562	-64%

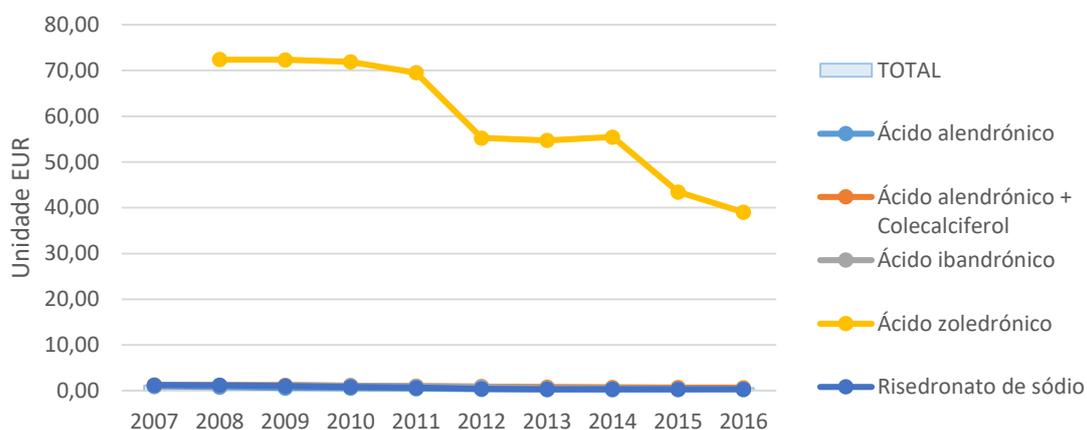
Gráfico 12 - Peso Relativo dos Bifosfonatos a PVP



De uma forma geral, o CTD, tem vindo a decrescer ao longo do período em estudo. O Ácido Zoledrónico destaca-se relativamente aos outros Bifosfonatos apresentando um CTD com uma ordem de grandeza muito superior aos restantes. Este fármaco foi

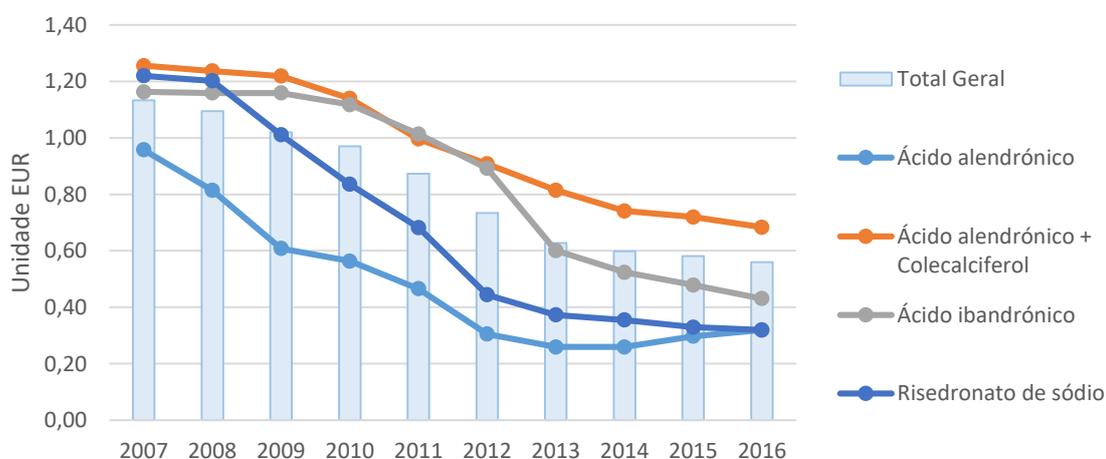
introduzido no mercado em 2008 apresentando, para esse mesmo ano, um CTD de 72,37€. Entre os anos de 2011 e 2012 sofreu um decréscimo para 55,26€ e em 2014 inicia novo decréscimo, estando atualmente no valor de 39,03€ de CTD (Anexo 4.3).

Gráfico 13- Custo Tratamento Dia dos Bifosfonatos



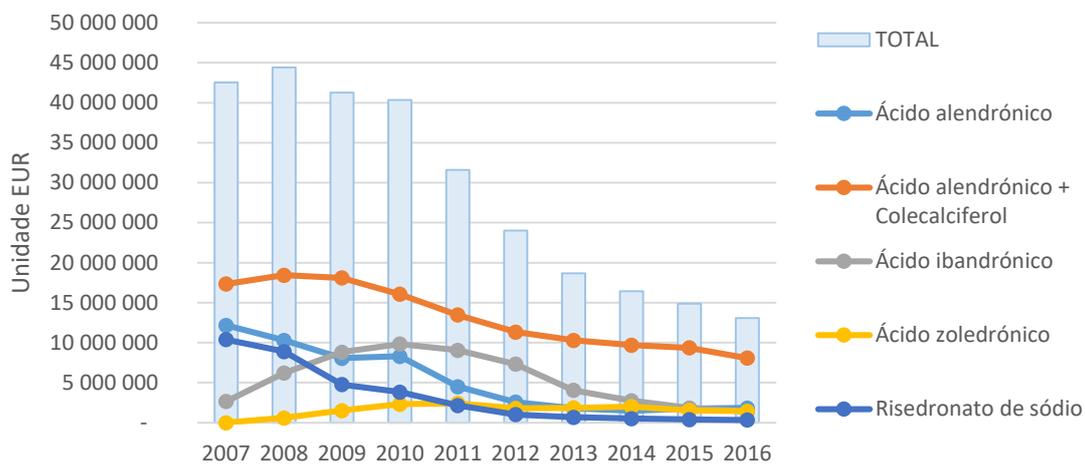
No gráfico 14, podemos observar com mais pormenor os restantes Bifosfonatos que apresentam um CTD substancialmente inferior ao Ácido Zoledrónico. Como referido anteriormente, de um modo geral verifica-se um decréscimo do CTD ao longo dos anos em estudo sendo que em 2007 o valor médio do CTD rondava os 1,10€ e atualmente ronda os 0,56€ (Anexo 4.3).

Gráfico 14 - Custo Tratamento Dia dos Bifosfonatos (excluindo o Ácido Zoledrónico)



No que se refere à despesa total para o SNS com Bifosfonatos, esta tem vindo a diminuir ao longo do período em estudo, notando-se um decréscimo mais acentuado a partir do ano de 2011 inclusive.

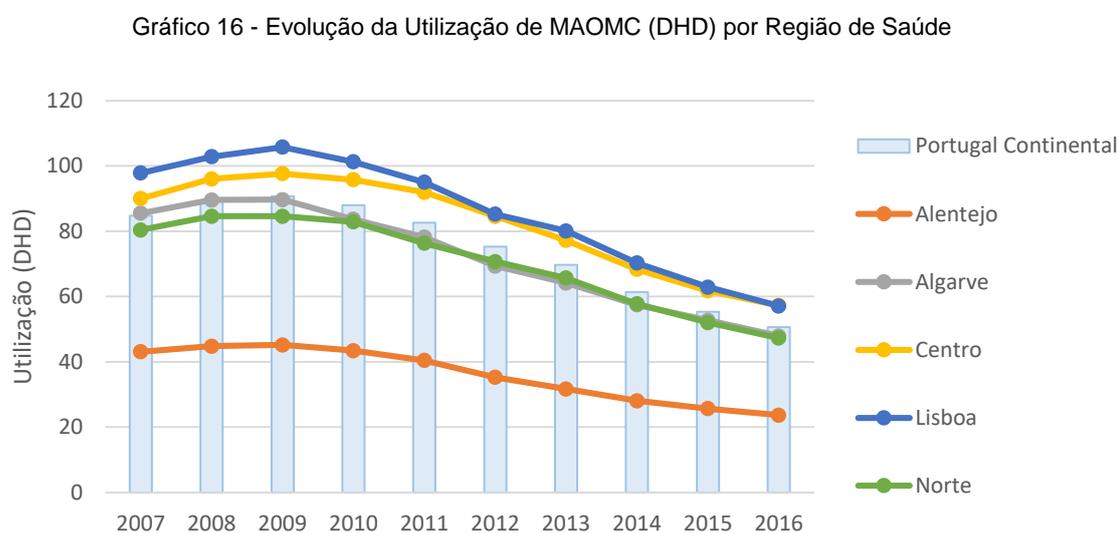
Gráfico 15 - Despesa para o SNS com Bifosfonatos.



### 5.3 - Análise ao nível das Regiões de Saúde

Para a análise da utilização dos MAOMC a nível Regional em Portugal Continental, foi efetuada uma padronização pelo número de habitantes de cada região.

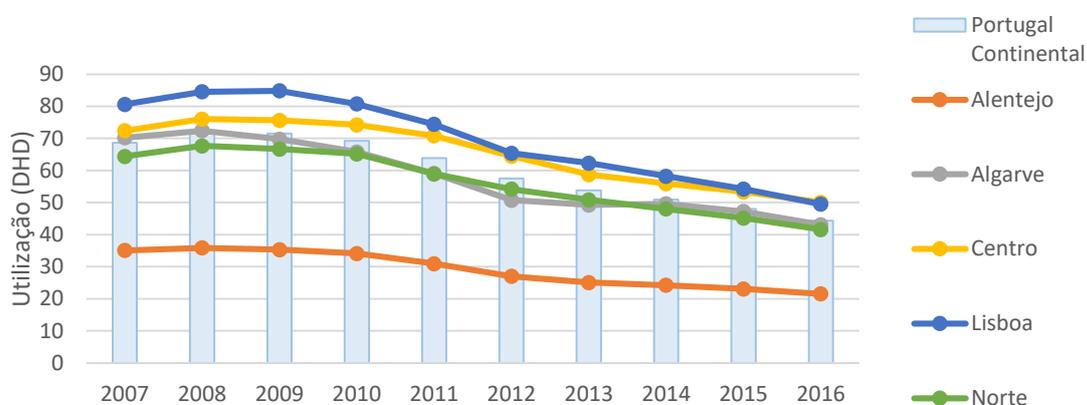
A utilização de MAOMC expressa em DDD por 1000 habitantes dia (DHD), por regiões de saúde em Portugal Continental, desde o início do estudo até 2009 sofre um ligeiro aumento. Imediatamente de seguida inicia um decréscimo sustentado até ao final do período em estudo, passando de 85 DHD no ano de 2007 para 51 DHD em 2016 (Anexo 5.1).



\* Exclui: Calcifediol, Carbonato de Cálcio+Colecalciferol, Fosfato Tricálcico+Colecalciferol e Colecalciferol 0,5 mg/ml solução oral.

Tendo em consideração apenas a classe dos Bifosfonatos, verifica-se que a utilização segue o mesmo padrão da totalidade do grupo; o consumo no ano de 2007 foi de 69 DHD e em 2016 foi de 44 DHD, representando um decréscimo de 35% na utilização no período em estudo (Anexo 5.2).

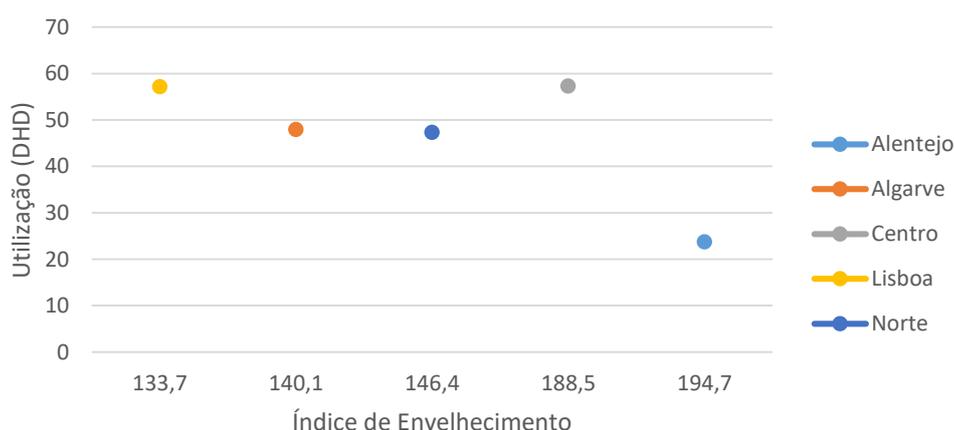
Gráfico 17 - Evolução da Utilização de Bifosfonatos por Região de Saúde



A região de Lisboa e Vale do Tejo foi a que apresentou o nível de utilização mais elevado, imediatamente seguida pela região Centro. A região do Alentejo foi a que apresentou um nível de utilização bastante inferior, cerca de 50%, relativamente às restantes regiões.

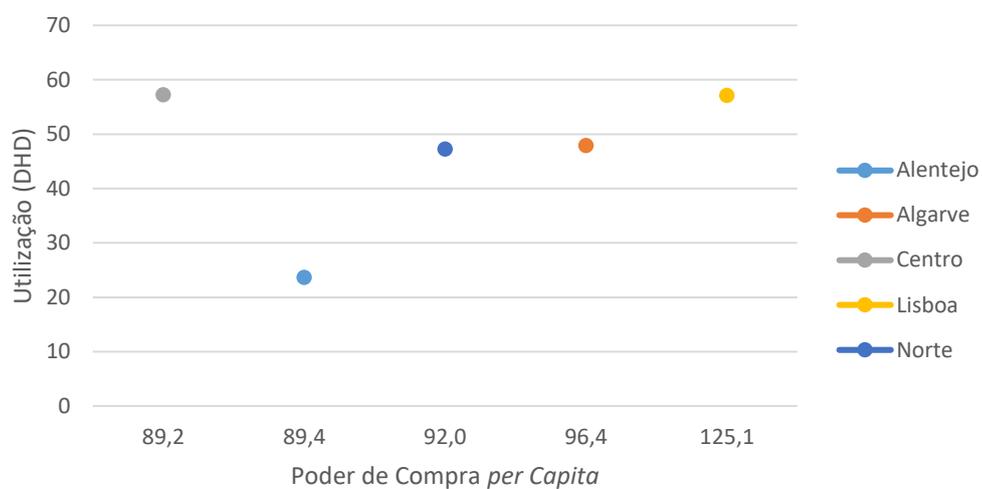
Considerando que a idade é um fator de risco para o desenvolvimento de OP, seria de esperar que a utilização de MAOMC fosse superior na região com índice de envelhecimento superior, no entanto não é o que se verifica.

Gráfico 18 - Utilização de MAOMC e Índice de Envelhecimento



A região que apresenta maior índice de envelhecimento é a região do Alentejo, no entanto é a que apresenta uma menor proporção de doentes a fazer tratamento ou terapêutica preventiva para a OP com uma DHD de 24 para o ano de 2016 (Anexo 5.2).

Gráfico 19- Utilização dos MAOMC e Poder de Compra *Per Capita*



Pela análise do gráfico 19, verifica-se que a região do Centro e Alentejo são as que possuem o menor poder de compra *per capita*, contrariamente a Lisboa que apresenta o maior valor de poder de compra.

## 6 - Discussão

Neste capítulo pretende-se interpretar os resultados obtidos e responder aos objetivos propostos para este trabalho de investigação. É ainda efetuada a contextualização dos resultados com a literatura consultada durante a elaboração da dissertação.

### 6.1 – Evolução da Utilização

No período em análise, essencialmente nos últimos 7-8 anos, verificou-se um decréscimo da utilização dos MAOMC em 40,4%.

Este período de decréscimo de utilização é coincidente com a crise económica que afetou Portugal. A área da saúde foi das áreas com maior número de medidas relacionadas com a redução de despesa pública, alteração no modo de prescrição e dispensa e utilização do medicamento no sistema de saúde português.

Podem também ter um papel importante no decréscimo verificado, as ferramentas desenvolvidas para estabelecer limiares de intervenção no tratamento da OP com base no custo-efetividade, nomeadamente o FRAX®. Este a partir de 2008 contribuiu como uma ferramenta clínica para calcular a probabilidade de fratura na Europa (Hernlund *et al.*, 2013) que em 2013 foi calibrada e adaptada à população portuguesa (Marques *et al.*, 2013). A criação de orientações clínicas mais restritas, como as normas emitidas pela DGS em 2010 referente à “Prescrição da Osteodensitometria na OP do Adulto” e em 2011 referente ao “Tratamento Farmacológico da OP Pós-menopáusia”, também representam um papel na redução da utilização. Na medida em que primeira orienta para uma melhor prescrição deste exame complementar de diagnóstico e a segunda para uma correta identificação dos indivíduos a tratar farmacologicamente assim como a terapêutica mais indicada para cada caso, os custos e evidência terapêutica (DGS, 2008, 2011).

De certo modo, podem contribuir ainda para este decréscimo da utilização de MAOMC a permanência de práticas imperfeitas nos cuidados de saúde, nomeadamente, na identificação reduzida de indivíduos para tratamento com alto risco de fratura ou diferenças na administração da doença na prática clínica comparada com diretrizes nacionais, ou ainda, entrarem em consideração fatores de risco pouco recomendados na decisão do tratamento. Estes eventos podem traduzir-se em lacunas no tratamento de doentes com OP que, segundo um estudo realizado na Europa, são muito variáveis entre países (Hernlund *et al.*, 2013; Roux *et al.*, 2011).

As novas políticas implementadas representam um importante contributo para a diminuição global da utilização dos MAOMC, por outro lado, não podemos desprezar outros fatores intrínsecos específicos à utilização do medicamento.

Durante o nosso período de estudo, a classe terapêutica mais amplamente utilizada foi a dos Bifosfonatos. No entanto, tem-se verificado um decréscimo gradual, com diminuições mais proeminentes no ano de 2009 e novamente em 2011. Regista um decréscimo de 35,6% desde o início do período de estudo e é responsável por 87,6% da utilização, em 2016. Levando a afirmar que esta é a classe que mais contribuiu para a diminuição geral da utilização dos MAOMC.

Este decréscimo pode ser explicado, em parte, pelos reportes de efeitos secundários graves associados à toma de Bifosfonatos alguns anos após a sua introdução no mercado nos anos 90. No ano de 2009 a EMA completou uma revisão sobre o risco de osteonecrose da mandíbula associada ao uso de Bifosfonatos e confirmou a existência de risco aumentado de osteonecrose da mandíbula em pacientes que usam esses medicamentos, emitindo recomendações. Novamente em 2011, na sequência de notificações do aumento no risco de fraturas atípicas do fémur associadas a Bifosfonatos, a EMA concluiu que os benefícios dos Bifosfonatos continuam a superar aos riscos, no entanto, foram adicionadas advertências na informação de prescrição (EMA, 2009, 2011). Mais adiante, abordaremos novamente estas questões, quando aprofundarmos a classe dos Bifosfonatos.

Continuando a análise da evolução da utilização pelas diferentes classes terapêuticas, verifica-se que, para este decréscimo também contribuiu a retirada do mercado da substância ativa Calcitonina de salmão com uma variação da utilização de -100% no período estudado.

Este facto deve-se à suspensão das Autorizações de Introdução no Mercado (AIM) das formulações intranasais de Calcitonina no início do ano de 2013. A suspensão ocorreu após a emissão da decisão do CHMP da EMA de retirada do medicamento do mercado Europeu, por ter demonstrado um aumento significativo do risco de cancro em caso de utilização prolongada (European Commission, 2013).

Também contribuiu para este decréscimo, o Raloxifeno com -69,7%. Representando 5,1% da utilização dos MAOMC para o ano de 2016, ocupa assim, o segundo lugar de medicamento mais utilizado para prevenção e tratamento da OP em Portugal a seguir à classe dos Bifosfonatos.

Este resultado vai de encontro às orientações clínicas em vigor na Europa e nos EUA, ocupando um lugar na terapêutica de segunda linha. O RLXF está indicado como

terapêutica de segunda linha porque tem demonstrado eficácia na prevenção de fraturas vertebrais e efeitos extra-ósseos benéficos, no entanto, está associado a um aumento do risco de acidentes vasculares, tromboembolismos e ao agravamento de sintomas vasomotores pós-menopáusicos (Tabatabaei-Malazy *et al.*, 2017). Este resultado vai ainda de encontro ao estudo realizado por Hernlund *et al.* a nível europeu onde se verificou um decréscimo contínuo da utilização de RLXF a partir de 2005 devido ao aumento do risco de eventos tromboembólicos comparativamente a controlos (Hernlund *et al.*, 2013).

O Ranelato de Estrôncio demonstrou um crescimento significativo entre 2007 e 2012, após este período verifica-se uma queda acentuada, atingindo valores de DHD inferiores ao Raloxifeno em 2016. Este panorama está de acordo com o esperado, pois após a sua introdução no mercado em 2004 ocorre um aumento de utilização nos anos subsequentes. Este resultado vai de encontro ao estudo realizado por Hernlund *et al.* a nível europeu onde se verificou que Portugal a partir de 2008 foi o país europeu que apresentou o aumento de utilização mais significativo deste medicamento. (Hernlund *et al.*, 2013).

Mais tarde, devido estudos de avaliação de risco-benefício e a um parecer emitido pelo Comité de Avaliação de Risco de Farmacovigilância (PRAC) levou a que em 2013, o CHMP da EMA recomenda-se a restrição do seu uso por motivos de aumento do risco cardiovascular. Atualmente, a sua utilização está preconizada apenas para o tratamento de OP grave em mulheres pós-menopáusicas que não tolerem outros agentes farmacológicos ou em homens com alto risco de fratura (EMA, 2013; Tabatabaei-Malazy *et al.*, 2017). Esta restrição na utilização explica a queda na utilização abrupta na utilização após o ano de 2012.

Verificou-se uma variação na DHD de 48 555,5%, para o grupo terapêutico das Paratormonas, onde se inclui a Teriparatida e a Hormona Paratiroideia, no entanto temos de ter em consideração que a utilização destas hormonas representam apenas 0,4% da utilização total dos MAOMC em 2016. Esta elevada percentagem apresentada na variação da DHD (2007-2016) deve-se ao facto do valor da utilização DHD no ano de 2007 ser quase residual 0,0000406. A autorização de introdução no mercado para a Teriparatida foi concedida pela Comissão Europeia em toda a UE a 10 de Junho de 2003 e a Hormona Paratiroideia 1-84 em 2006. Esta última foi retirada do mercado europeu em 2014 a pedido do titular de AIM por motivos comerciais (EMA, 2014).

A tendência e valores observados vão de encontro ao esperado uma vez que os análogos de Paratormona não são recomendados como medicamentos de primeira

linha na OP, de entre outras razões, dado ao custo associado, à via de administração (subcutânea) e à especificidade das indicações de prescrição (Tabatabaei-Malazy *et al.*, 2017). A Teriparatida é recomendada apenas para doentes com alto risco de fratura ou doentes nos quais a terapêutica com Bifosfonatos não foi efetiva (Watts *et al.*, 2010) e ainda, em mulheres pós-menopáusicas aquando da existência de múltiplas fraturas vertebrais ( $\geq 3$ ) (DGS, 2011). Um estudo de Hernlund *et al.* revelou que, embora tenha havido um aumento constante na utilização de Teriparatida desde a sua introdução no mercado, os valores absolutos permanecem baixos. Na Europa do Sul, Portugal foi o país que apresentou a utilização mais reduzida. (Hernlund *et al.*, 2013).

Durante o período do nosso estudo verificou-se um aumento do consumo de Vitamina D na ordem dos 251%, representando 3,1% do consumo total de MAOMC no ano de 2016. De salientar a exclusão do nosso estudo, para o cálculo de DHD, as substâncias ativas Calcifediol, Carbonato de Cálcio + Colecalciferol e Fosfato Tricálcico + Colecalciferol por falta de atribuição de DDD pela OMS e a formulação de Colecalciferol 0,5 mg/ml solução oral por possuir outras indicações terapêuticas importantes para além da prevenção e tratamento da OP. Este facto pode ter subestimado os verdadeiros valores de DHD para as Vitaminas D e associações de Cálcio e Vitaminas D. Em termos de padrão de consumo, esta apresenta um crescimento ténue, mas sustentado, ao longo dos anos em estudo. Este crescimento vai de encontro às recomendações terapêuticas para a utilização deste fármaco, principalmente como coadjuvante da terapêutica anti-osteoporótica ou quando o seu aporte na alimentação é considerado insuficiente (Alves e Furtado, 2007; DGS, 2011; Watts *et al.*, 2010)

Uma meta-análise concluiu que a utilização de Cálcio e Vitamina D sob a forma de suplemento, traduz-se uma diminuição do risco de fraturas totais e da anca em 15% e 30%, respetivamente. Desta forma, pode representar um contributo para a diminuição de encargos, em termos de saúde pública, que as fraturas osteoporóticas atualmente representam (Weaver *et al.*, 2016).

No que se refere à venda de embalagens, ao longo do período de estudo verificou-se um ligeiro crescimento na venda de embalagens de MAOMC até 2010 seguido de um decréscimo progressivo. Este decréscimo deve-se principalmente ao contributo da venda decrescente do volume embalagens da classe dos Bifosfonatos. De forma inversa, no entanto, pouco contributiva para o total geral, foi observado um ligeiro crescimento na venda de embalagens de associações de Cálcio e Vitamina D e de Paratormonas.

## 6.2 - Evolução da Despesa

Tendo em conta a variação do PVP, no período em análise verificou-se um decréscimo da despesa total com os MAOMC de 61,6%, sendo que a Calcitonina o Raloxifeno e os Bifosfonatos foram os que apresentaram uma variação no PVP mais relevante. A classe das Paratormonas apresenta uma variação de PVP muito levada (3 8277,3%), no entanto a sua contribuição para a despesa geral é reduzida. Apesar ter ocorrido uma redução da despesa geral ao longo do período de estudo, a classe dos Bifosfonatos continua a ser a classe terapêutica que representa a maior despesa.

Os encargos suportados pelo SNS, de uma forma geral, têm vindo a diminuir ao longo do período em estudo, com uma descida mais acentuada a partir de 2011 e novamente são os Bifosfonatos a classe terapêutica que mais contribui para esta despesa.

Os encargos suportados pelo utente são consistentes quando comparados com os do SNS, não diferindo muito em termos de progressão.

Em termos de CTD, o mais elevado pertence à classe das Paratormonas que apresenta um crescimento até 2010, seguido de um decréscimo muito acentuado até ao ano de 2012 e a partir do qual se manteve estável até ao final do estudo. Como são a opção terapêutica menos utilizada, estas flutuações não tiveram expressão no total do CTD dos MAOMC.

O CTD total do grupo terapêutico tem vindo a diminuir de forma consistente ao longo do período de estudo, contudo, de forma mais significativamente a partir de 2011. Embora a classe dos Bifosfonatos já possua um CTD baixo foi verificada uma tendência decrescente, de uma forma mais discreta ao longo do período de estudo.

Este decréscimo, de entre outras razões já referidas anteriormente (imputadas à clínica e à utilização dos medicamentos), pode ser devido à restrição económica. Esta desenvolveu-se na concretização do memorando de entendimento em 2011 que incluía medidas relacionadas com a Política do Medicamento, nomeadamente, redução da despesa pública, prescrição e alteração na dispensa e utilização do medicamento (Governo de Portugal, 2011).

As principais ações centralizaram-se nas políticas de reduções e revisões de preços implementadas ao longo do período em estudo, como por exemplo, o Decreto-Lei nº 112/2011 que reviu a metodologia de preços e margens e definiu novos países de referência e o Decreto-Lei nº 19/2014 que definiu valor mínimo do PVP dos medicamentos genéricos e previu uma possibilidade de recompensa para farmácias que

dispensem medicamentos genéricos de entre os mais baratos e à aprovação dos homólogos genéricos das substâncias ativas deste grupo terapêutico ao longo dos anos.

Comparativamente com outros estudos efetuados, encontramos de acordo com o panorama europeu. Segundo Hernlund *et al.*, em termos de volume, a despesa diminuiu principalmente devido aos preços decrescentes dos medicamentos genéricos disponíveis na Europa e segundo Laius *et al.*, uma razão possível para a estabilização do consumo seria a recessão económica que se fez sentir na Europa, pois esta é um elemento chave que influencia a capacidade de aquisição e o uso de medicamentos (Hernlund *et al.*, 2013; Laius *et al.*, 2016).

Por outro lado, tendo em consideração que os encargos relacionados com a OP, nomeadamente, morbilidade, mortalidade assim como das fraturas associadas, são considerados dos mais importantes no que concerne à despesa dos sistemas de saúde e da sociedade, com previsão de aumento num futuro próximo, o nosso estudo não se coaduna nesse sentido de aumento de despesa (Marques *et al.*, 2016).

### 6.3 - Análise da Classe dos Bifosfonatos

Os Bifosfonatos são fármacos inibidores da reabsorção osteoclástica, e segundo as recomendações clínicas são considerados terapêutica de primeira linha na prevenção de fraturas. Em Portugal são comercializados o Ácido Alendrónico, Ácido Ibandrónico, Ácido Zoledrónico, Risedronato de Sódio e como associação fixa o Ácido Alendrónico e Colecalciferol.

Durante o nosso período de estudo a classe terapêutica mais amplamente utilizada foi a dos Bifosfonatos, com 87,6% de utilização em 2016, no entanto também sofreu um decréscimo de 35,6% desde o início do estudo.

Estes resultados vão de encontro à literatura pesquisada. Um EUM anti-osteoporóticos na UE, publicado em 2013, afirma que, em termos de utilização, os Bifosfonatos são o grupo farmacoterapêutico mais utilizado, no entanto, no seu período de estudo (2001 e 2011) verificaram uma diminuição de utilização de Bifosfonatos. Foi sugerido que a diminuição se devia ao facto dos médicos e dos doentes se preocuparem cada vez mais com os efeitos secundários, raros, mas graves dos Bifosfonatos (Hernlund *et al.*, 2013).

Como referido anteriormente, este decréscimo pode ser explicado, em parte, pelos reportes de efeitos secundários graves associados à toma de Bifosfonatos. Em 2009 a EMA confirmou a existência de risco aumentado de osteonecrose da mandíbula em

pacientes que usam esses medicamentos de forma prolongada, emitindo algumas recomendações de utilização.

Em nova análise, em 2011 a EMA concluiu uma revisão de medicamentos contendo Bifosfonatos, na sequência de notificações de aumento no risco de fraturas de stress femorais atípicas associadas a estes medicamentos. O CHMP da EMA concluiu que os benefícios dos Bifosfonatos continuam a superar aos seus riscos, mas devem existir advertências sobre o risco de fraturas femorais atípicas na informação de prescrição de todos os medicamentos contendo Bifosfonatos na UE (EMA, 2011).

Esta diminuição da utilização dos Bifosfonatos também se verifica nos EUA, uma vez que um estudo elaborado no sentido de avaliar o impacto dos avisos de segurança emitidos pela FDA sobre o uso de Bifosfonatos após fratura da anca concluíram que a utilização de Bifosfonatos diminuiu de 15% (do total de medicamentos) em 2004 para 3% no último trimestre de 2013 (Kim *et al.*, 2016).

Por outro lado, a classe dos Bifosfonatos continua a ser a mais amplamente prescrita e com o melhor risco-benefício para o tratamento da OP, como avaliado pelo estudo de Brown *et al.* em que verificaram que a prescrição de Bifosfonatos em doentes com alto risco de fratura os benefícios antifraturários superam consideravelmente o potencial dos riscos (Brown *et al.*, 2014).

Dos Bifosfonatos disponíveis em Portugal, o mais utilizado atualmente é a associação fixa de Ácido Alendróico e Colecalciferol, seguido do Ácido Alendróico e Ácido Ibandróico. O Ácido Zoledróico apresenta uma utilização quase residual 0,06 DHD.

Analisado individualmente as substâncias ativas apercebemo-nos de uma diminuição da utilização do Ácido Alendróico de -53% e -20,01% do Ácido Alendróico + Colecalciferol. No início do período de estudo, o Ácido Alendróico + Colecalciferol e o Ácido Alendróico representam uma percentagem da quota de mercado no total da classe semelhantes, 35,6% e 36,6% respetivamente, verificando-se uma ligeira subida para 44,1%, para associação fixa e uma descida para 26,3% do ácido Alendróico isolado em 2016.

Estes resultados apresentam alguma consistência com os estudos realizados na Europa, que concluíram que o Alendronato foi o fármaco mais prescrito, pois representou quase metade das DDD usadas para o tratamento da OP na UE e cerca de um quarto do valor total das vendas entre 2001 e 2011. No entanto, o mesmo estudo descreve que a tendência geral na Europa, em termos de utilização de Alendronato foi de um aumento desde 2001 até 2008, seguida de estabilização. Uma pequena diminuição começa a ser observada a partir do ano de 2011. As razões apontadas são;

a introdução do seu equivalente genérico a partir de 2005, o que pode gerar menos incentivos para comercialização do produto, a existência de melhores alternativas disponíveis, a existência de evidências relativamente à maior frequência de efeitos adversos em formulações genéricas, e a divulgação dos efeitos secundários raros (Hernlund *et al.*, 2013).

Um estudo realizado em Portugal, publicado pelo Infarmed, já previa a tendência do desvio de prescrição para a associação de Alendróico + Colecalciferol em detrimento do Ácido Alendróico. Esta associação, aprovada pela EMA em 2005 e comparticipada em março de 2006 em Portugal, atingiu rapidamente, 35% da quota de mercado na classe dos Bifosfonatos, enquanto o Ácido Alendróico isolado passou de uma quota de 87% no 1º trimestre de 2003 para 40% em igual período de 2007 (Alves e Furtado, 2007).

Segundo a EMA, diversos estudos demonstraram que a associação Ácido Alendróico e vitamina D aumentam os níveis de vitamina D e previnem a perda de tecido ósseo, comparativamente com o Ácido Alendróico isoladamente. (EMA, 2015).

Continuando a análise individual das substâncias ativas pertencentes à classe dos Bifosfonatos apercebemo-nos de um aumento de 336,6% na utilização do Ácido Zoledróico e 153,1% no Ácido Ibandróico.

No que se refere ao Ácido Zoledróico a crescente utilização está de acordo com os estudos ao nível da Europa, que referem um aumento da utilização desde sua aprovação para a OP em 2005, na Europa, e introdução em Portugal em 2008. As regiões da Europa com maior utilização deste fármaco são a Ocidental e Oriental e as com menor utilização são o Norte e Sul da Europa. Portugal foi o país que registou a maior utilização de entre os países da Europa do Sul, no entanto, sempre com valores muito baixos (Hernlund *et al.*, 2013).

Quanto ao Ácido Ibandróico, este, foi aprovado pela primeira vez para o tratamento da OP na Europa em 2005 e introduzido no mercado português no ano de 2006. De uma forma geral a sua utilização aumentou em todos os países em que se encontrava disponível, sendo os países com maior utilização os da Europa do Sul, onde se inclui Portugal. Foi registada uma crescente utilização desde 2006 até ao ano de 2010 a partido do qual se verificou um decréscimo (Hernlund *et al.*, 2013). No nosso estudo verifica-se um crescimento desde o ano de 2007 até 2010/2011 após o qual ocorre uma estabilização da utilização.

O Risedronato de Sódio representou uma diminuição significativa de 81,9% de variação de DHD no nosso período de estudo, correspondendo uma diminuição da quota de

mercado de 21,9% em 2007 para 6,2% em 2016. Estes resultados vão de encontro à bibliografia revista pois, Hernlund *et al.* afirmam que a média da utilização do Risedronato na Europa aumentou de forma rápida entre 2001 e 2006, mantendo-se constante até 2010, no entanto, nos últimos anos do estudo já era evidente uma ligeira tendência descendente. Em Portugal verificou-se um crescimento acentuado até 2006 seguido de uma diminuição substancial da utilização até 2011 (Hernlund *et al.*, 2013).

No que se refere à análise da despesa na classe dos Bifosfonatos, de um modo geral, durante o período em estudo, foi observada uma diminuição da despesa.

A variação do PVP do grupo dos Bifosfonatos durante o período de estudo apresentou uma diminuição de 64%. Esta diminuição ocorreu principalmente à custa do ácido Alendrónico + Colecalciferol e do ácido Alendrónico isolado pois representam um peso relativo a PVP de 53,9% e 15% respetivamente.

Verificou-se ainda um decréscimo do CTD ao longo dos anos em estudo, sendo que em 2007 o valor médio do CTD rondava os 1,13€ e atualmente ronda os 0,56€.

De entre as substâncias ativas que compõem esta classe terapêutica destacamos o caso do Risedronato de Sódio e o Ácido Zoledrónico. O Risedronato de Sódio foi o que sofreu a maior queda da despesa a PVP com 95%, no entanto, sendo o que tem o peso relativo mais baixo da classe dos Bifosfonatos com 3,5% representa um fraco contributo para a redução da despesa geral.

O Ácido Zoledrónico com um período de estudo considerado entre 2008-2016, verificámos um aumento de 160% da despesa a PVP, mas que em termos de peso relativo representa apenas 9,7%. Embora o CTD tenha diminuído ao longo do período em estudo, representou sempre o CTD mais elevado da classe. Este medicamento foi introduzido no mercado em 2008 apresentando, nesse mesmo ano, um CTD de 72,37€. Entre os anos de 2011 e 2012 sofreu um decréscimo para 55,26€ devido à introdução da formulação genérica e em 2014 inicia novo decréscimo, novamente por introdução de nova formulação genérica, apresentando atualmente o valor de 39,03€ de CTD.

No que se refere à despesa para o SNS e para o utente com Bifosfonatos, esta tem vindo a diminuir de igual modo, ao longo do período em estudo, notando-se um decréscimo mais acentuado a partir do ano de 2011 inclusive.

Este decréscimo, de entre outras razões já referidas anteriormente pode dever-se principalmente às políticas de redução da despesa pública, prescrição e alteração na dispensa e utilização do medicamento implementadas a partir de 2011 (Governo de Portugal, 2011). As principais políticas centram-se nas políticas de redução e revisão de preços, assim como na aprovação de medicamentos genéricos para todas as

substâncias ativas desta classe terapêutica e da sua maior utilização ao longo dos anos de estudo.

No que se refere a EUM, encontramos-nos de acordo com o panorama europeu. Pois os autores Hernlund *et al.* Laius *et al.*, afirmam respetivamente que, a despesa diminuiu principalmente devido aos preços decrescentes dos medicamentos genéricos disponíveis na Europa e uma outra razão possível para a estabilização do consumo seria a recessão económica que se fez sentir na Europa (Hernlund *et al.*, 2013; Laius *et al.*, 2016).

#### 6.4 - Análise ao nível das Regiões de Saúde

A utilização ao nível regional dos MAOMC expressa em DDD por 1000 habitantes dia (DHD), tem vindo a diminuir em Portugal continental, passando de 85 DHD no ano de 2007 para 51 DHD em 2016. Tendo em consideração apenas a classe dos Bifosfonatos, verifica-se que a utilização segue o mesmo padrão da totalidade do grupo, representando um decréscimo de 35% na utilização.

A região de Lisboa e Vale do Tejo foi a que apresentou o nível de utilização mais elevado, imediatamente seguida pela região Centro. A região do Alentejo foi a que apresentou um nível de utilização mais baixo, cerca de 50% menor, relativamente às restantes regiões.

Considerando que a idade é um fator de risco para o desenvolvimento de OP, seria de esperar que a utilização de MAOMC fosse maior na região com índice de envelhecimento superior, no entanto, esse facto não se verificou no nosso estudo. A região que apresenta maior índice de envelhecimento é a região do Alentejo, no entanto foi a que apresentou uma menor proporção de doentes a fazer tratamento ou terapêutica preventiva para a OP.

No que diz respeito ao poder de compra, verificou-se que a região do Centro e Alentejo são as que possuem menores valores de poder de compra *per capita*, contrariamente a Lisboa que apresenta o maior poder de compra. Contudo, não podemos afirmar que o baixo poder de compra esteja diretamente relacionado com uma menor utilização de anti-osteoporóticos, pois o centro atualmente apresenta um poder de compra ligeiramente inferior ao do Alentejo e demonstrou ter uma utilização superior de MAOMC.

Os nossos resultados, quanto à evolução da utilização de medicamentos para o tratamento da OP e ao peso relativo de cada grupo farmacoterapêutico seguiram um padrão semelhante ao observado em outros estudos efetuados e noutros países.

Um estudo que avaliou as diferenças entre os EUA, Canadá, Austrália, Europa do Norte e Europa do Sul, em termos de tratamento da OP, demonstrou que a utilização de medicamentos anti-osteoporóticos é diferente entre regiões e que não pode ser explicada apenas pela variação dos fatores de risco (Díez-Pérez *et al.*, 2011).

Jandoc *et al.* tiveram como objetivo observar as diferenças de utilização entre áreas Urbanas e Rurais relativamente a formulações orais de Bifosfonatos, verificando um nível de utilização significativamente mais baixo em regiões rurais comparativamente com regiões urbanas (Jandoc *et al.*, 2016).

Em Portugal, um estudo com o objetivo de avaliar tendências e variações geográficas na utilização de medicamentos para a prevenção e tratamento da OP concluíram que existem diferenças a nível regional no padrão de utilização. Estas diferenças poderiam refletir variações regionais na frequência da doença e do seu conhecimento pelas mulheres, variações na proporção de casos com diagnóstico e com tratamento, diferentes características sociais e económicas, diferenças nos determinantes das escolhas terapêuticas, ou, mais provavelmente, uma combinação de todos. No entanto, a magnitude das variações sugere que existem necessidades não satisfeitas relativamente ao diagnóstico e tratamento da OP e que fatores sociais e económicos poderão contribuir para as diferenças regionais observadas (Rocha *et al.*, 2006).

Da mesma forma que verificámos no nosso estudo que a região de Lisboa e Vale do Tejo foi a que apresentou o nível de utilização mais elevado e a do Alentejo a que apresentou o nível de utilização mais baixo, Alves e Furtado, já tinham verificado esta variação no estudo publicado em 2007 pelo Infarmed. Esperavam também encontrar um maior consumo de anti-osteoporóticos na região do Alentejo, devido ao elevado índice de envelhecimento, mas não foi o verificado. Encontraram como possível fator explicativo para algumas das diferenças observadas nos níveis de utilização as diferenças no poder de compra, visto que, alguns medicamentos eram relativamente onerosos. No entanto também sugeriram que este facto se poderia dever às diferenças de acesso aos cuidados de saúde e à sensibilização dos médicos para a problemática da OP (Alves e Furtado, 2007).

No nosso estudo, pelo contrário, verificámos que a região centro possuía um poder de compra ligeiramente inferior ao Alentejo e apresentou valores de utilização em DHD equivalentes à da região de Lisboa. Levando a crer que fatores como as diferenças de

acesso aos cuidados de saúde e a sensibilização dos médicos para a problemática da OP poderão ter um peso mais acentuado.

## 7 - Conclusões

Durante o período em estudo, o consumo dos MAOMC diminuiu significativamente (-40,4%), assim como a despesa (-61,6%). Este decréscimo verificou-se igualmente noutros países europeus, sendo a classe dos Bifosfonatos a que mais contribuiu para este panorama. Em comparação com os padrões de utilização existentes noutros países, Portugal demonstrou seguir o mesmo sentido em todas as classes estudadas.

O padrão decrescente na utilização é transversal a todas as substâncias ativas abordadas no nosso estudo com exceção para a Vitamina D que apresentou um ligeiro padrão de crescimento. O Raloxifeno sendo atualmente a opção terapêutica mais utilizada a seguir à classe dos Bifosfonatos, registou um decréscimo de 69,7%, principalmente devido à evidência de aumento de risco vascular. Da mesma forma, O Ranelato de Estrôncio sofreu uma queda abrupta posteriormente a 2012 após a publicação de recomendações de restrição por razões de aumento do risco cardiovascular e a Calcitonina de salmão que apresentou um padrão de consumo decrescente até à sua retirada do mercado em 2013. O crescimento da utilização verificado para a Vitamina D começa a coadunar-se com as orientações internacionais de terapêutica adjuvante para o tratamento da OP.

No período em análise, o padrão de utilização dos Bifosfonatos foi-se alterando, sendo que, nos últimos anos a associação de Ácido Alendrónico + Colecalciferol foi a que representou um peso relativo superior, em detrimento do Ácido Alendrónico isolado. O Ácido Ibandrónico demonstrou um crescimento significativo desde o início do estudo, o que indica um desvio de prescrição no seu sentido, assim como no da associação Ácido Alendrónico + Colecalciferol.

Em termos de despesa geral, ao longo do estudo, verificou-se um decréscimo sustentado, acentuando-se a partir de 2011. Este facto poderá estar relacionado com a introdução de novas políticas de contenção de despesa pública com medicamentos.

Verificámos ainda que, uma vez mais, a classe dos Bifosfonatos é a responsável pela maior fatia da despesa, tanto para o SNS como para o utente.

No que se refere ao custo de tratamento diário referente aos MAOMC, de uma forma mais ou menos acentuada, diminuiu ao longo do período de estudo. Esta diminuição do custo diário para a prevenção e tratamento da OP pode traduzir-se num aumento da acessibilidade a esta terapêutica.

Verificou-se ainda a existência de uma elevada variabilidade entre regiões na utilização destes fármacos. A Região de Lisboa e Vale do Tejo foi a que apresentou o nível de utilização mais elevado, seguida da região Centro. A Região do Alentejo apresentou relativamente às restantes regiões, um nível de utilização consideravelmente inferior.

Podem ser fatores explicativos para estas assimetrias variações regionais na frequência da doença, a sensibilização dos médicos para a problemática da OP, variações na proporção de casos com diagnóstico e com tratamento, diferenças nos determinantes das escolhas terapêuticas, diferentes características sociais e económicas, diferenças no acesso aos cuidados de saúde ou, mais provavelmente, uma combinação de todos.

Esta magnitude das assimetrias verificadas em Portugal sugere ainda a existência de necessidades não satisfeitas relativamente ao diagnóstico e tratamento da OP sendo interessante analisar futuramente quais os impactos destas assimetrias nos resultados em saúde.

Como estudos futuros sugerimos pesquisas no sentido de determinar se as diferenças regionais na utilização de MAOMC se traduzem em diferenças significativas nas taxas de fratura e, em particular, se em regiões rurais se verificam mais fraturas como resultado da menor utilização destes medicamentos comparativamente com as regiões urbanas. Relacionar os resultados dos estudos de utilização de medicamentos com a aplicação das normas de orientação clínica, no sentido de identificar tendências. Seria ainda interessante estudar a incidência das fraturas da anca em Portugal, por sexo e grupos etários, e relacioná-las com o padrão de utilização da medicação anti-osteoporótica.

O presente estudo de utilização de medicamentos contribuiu de uma forma importante para o aumento do conhecimento do padrão de utilização dos MAOMC em Portugal continental. Pois, para além do aumento de utilização que já era conhecido até cerca de 2008 pudemos tomar conhecimento da nova tendência decrescente da utilização e da despesa destes medicamentos.

Do ponto de vista económico e de gestão, o contributo deste estudo para o conhecimento do padrão de utilização e da despesa, pode representar uma base para o delineamento de estratégias alternativas para melhoria das políticas de saúde vigentes, assim como implementação de novas políticas.

O estudo tem como Limitações:

#### Metodológicas

- O método utilizado para o cálculo do consumo, a DDD, pode não refletir necessariamente a dose diária prescrita, sendo em alguns casos uma aproximação;
- Impossibilidade de garantia de que os medicamentos sejam utilizados apenas para numa indicação terapêutica, pois alguns possuem indicações sobreponíveis, nomeadamente a Vitamina D e o Cálcio, que podem ser utilizados em estados de deficit destas substâncias (osteomalacia e raquitismo);
- Não é possível saber o número exato de indivíduos expostos à terapêutica farmacológica;
- Os dados apresentados referem-se à dispensa de medicamentos em ambulatório, não podemos assumir que tudo o que é dispensado é efetivamente consumido;
- Foi considerada como população alvo desta terapêutica mulheres com mais de 50 anos. No entanto, salientamos que, nem todas as mulheres com mais de 50 anos necessitam de efetuar prevenção ou tratamento para a OP. Poderão ainda, existir grupos populacionais a efetuar esta terapêutica que não foram incluídos na população alvo, nomeadamente mulheres com idade inferior a 50 anos e indivíduos do sexo masculino.

#### Base de Dados

- Nos dados apresentados foi excluído da Classe das Vitaminas D o Colecalciferol, com a formulação 0,5 mg/ml solução oral, por possuir outras indicações terapêuticas importantes que não o tratamento e prevenção da OP, nomeadamente, prevenção do raquitismo e osteomalacia em recém-nascidos prematuros crianças e adultos, prevenção de deficiência em vitamina D em crianças e adultos com risco reconhecido; prevenção de deficiência em vitamina D em crianças e adultos com mal absorção, por exemplo, devido a doenças crónicas intestinais, cirrose biliar do fígado e ressecção gastrointestinal extensa.
- Para o calculo de DHD e CTD foram excluídas as seguintes substâncias ativas: Calcifediol, associação fixa Carbonato de Cálcio + Colecalciferol e associação fixa de Fosfato Tricálcico + Colecalciferol, por não ter sido atribuída uma DDD pela OMS.

## 8 - Referências Bibliográficas

ALVES, A.; FURTADO, C. - **Prevenção e Tratamento da Osteoporose: Evolução da Utilização e Despesa em Medicamentos em Portugal Continental entre 2003 e 2007** [Em linha]. 2007. [Consult. 11 dez. 2016]. Disponível em: <http://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/MAOMC-relatorio.pdf/7ff517a5-f715-42a5-9585-0c07eab7a84a>>.

BETHEL, M. - **Osteoporosis** [Em linha]. 2016. [Consult. 11 dez. 2016]. Disponível em: <http://emedicine.medscape.com/article/330598-overview>>.

BRIOT, K. *et al.* - Actualisation 2012 des recommandations françaises du traitement médicamenteux de l'ostéoporose post-ménopausique. **Revue de Geriatrie**. 37:7 (2012) 469–479.

BROWN, J. P. *et al.* - Bisphosphonates for treatment of osteoporosis: expected benefits, potential harms, and drug holidays. **Canadian family physician**. 60:4 (2014) 324–33.

DGS - **Orientação técnica para a utilização da absorciometria radiológica de dupla energia (DEXA)** [Em linha]. Lisboa: Direção Geral de Saúde, 2008. [Consult. 20 dez. 2016]. Disponível em: <http://www.dgs.pt/directrizes-da-dgs/orientacoes-e-circulares-informativas/circular-informativa-n-12dscsdpcddsqc-de-01042008-pdf.aspx>>.

DGS - **Tratamento Farmacológico da Osteoporose Pós-menopáusia** [Em linha]. Lisboa: Direção Geral de Saúde, 2011. [Consult. 20 dez. 2016]. Disponível em: <https://www.dgs.pt/normas-clinicas/normas-clinicas.aspx>>.

DÍEZ-PÉREZ, A. *et al.* - Regional differences in treatment for osteoporosis. The Global Longitudinal Study of Osteoporosis in Women (GLOW). **Bone**. 49:3 (2011) 493–498.

EMA - **Questions and answers on the review of bisphosphonates and the risk of osteonecrosis of the jaw** [Em linha]. London : European Medicines Agency, 2009. [Consult. 20 jan. 2017]. Disponível em: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=documents/document\\_library/Other/2010/01/WC500051429.sjsp](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=documents/document_library/Other/2010/01/WC500051429.sjsp)>.

EMA - **Questions and answers on the review of bisphosphonates and atypical stress fractures** [Em linha]. London : European Medicines Agency, 2011. [Consult. 15 jan. 2017]. Disponível em: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Referrals\\_document/Bisphos](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Bisphos)

phonates\_31/WC500105287.pdf>.

EMA - **Recommendation to restrict the use of Protelos / Osseor ( strontium ranelate) CHMP confirms recommendation from the PRAC** [Em linha]. London : European Medicines Agency, 2013. [Consult. 15 Fev. 2017]. Disponível em: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Press\\_release/2013/04/WC500142507.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2013/04/WC500142507.pdf)>.

EMA - **Preotact (PTH (parathyroid hormone)) Withdrawal of the marketing authorisation in the European Union** [Em linha]. London : European Medicines Agency, 2014. [Consult. 15 Fev. 2017]. Disponível em: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Public\\_statement/2014/07/WC500169775.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Public_statement/2014/07/WC500169775.pdf)>.

EMA - **Fosavance alendronic acid and colecalciferol** [Em linha]. London : European Medicines Agency, 2015. [Consult. 15 Fev. 2017]. Disponível em: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Summary\\_for\\_the\\_public/human/000619/WC500024247.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000619/WC500024247.pdf)>.

EUROPEAN COMMISSION - **COMMISSION IMPLEMENTING DECISION of 13.2.2013 concerning, in the framework of Article 31 of Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council, the marketing authorisations for medicinal products for human use which contain the active substance «calcitonin»** [Em linha]. Brussels : European Commission, 2013. [Consult. 05 Mar. 2017]. Disponível em: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2013/20130213124197/dec\\_124197\\_en.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2013/20130213124197/dec_124197_en.pdf)>.

GOVERNO DE PORTUGAL - **MEMORANDUM OF UNDERSTANDING ON SPECIFIC ECONOMIC POLICY CONDITIONALITY** [Em linha]. 2011. [Consult. 12 Mai. 2017]. Disponível em: <http://www.portugal.gov.pt/pt/o-governo/arquivo-historico/governos-constitucionais/gc19/os-temas/memorandos/memorandos.aspx>>.

HERNLUND, E. *et al.* - Osteoporosis in the European Union: Medical management, epidemiology and economic burden: A report prepared in collaboration with the International Osteoporosis Foundation (IOF) and the European Federation of Pharmaceutical Industry Associations (EFPIA). [Em linha]. **Archives of Osteoporosis**. 8:136 (2013) 1-115 [Consult. 05 Mar. 2017]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3880487/>.

INFARMED - **Quota de Mercado de Genéricos-** [Em linha]. Lisboa: Infarmed, 2016. [Consult. 05 Mar. 2017]. Disponível em: [http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS\\_USO\\_HUMA](http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS_USO_HUMA)

NO/GENERICOS/QUOTAS\_GENERICOS>.

JANDOC, R. *et al.* - Urban–rural differences in the uptake of new oral bisphosphonate formulations. [Em linha]. **Archives of Osteoporosis**. 11:11 (2016) 8 [Consult. 19 Mar. 2017]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26858034>.

JOHNELL, O.; KANIS, J. A. - An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures. **Osteoporosis International**.15:11 (2004) 897-902.

KANIS, J. A. *et al.* - Risk of hip fracture according to the World Health Organization criteria for osteopenia and osteoporosis. **Bone**. 27:5 (2000) 585-590.

KANIS, J. A. *et al.* - The Diagnosis of Osteoporosis. **Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research**. 9:8 (1994) 1137-41.

KANIS, J. A. *et al.* - European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. **Osteoporosis International**. 24:1 (2013) 23-57.

KIM, S. C. *et al.* - Impact of the U.S. Food and Drug Administration’s Safety-Related Announcements on the Use of Bisphosphonates After Hip Fracture. **Journal of Bone and Mineral Research**. 31:8 (2016) 1536-1540.

KOBELT, G. - **Health Economics : An Introduction to Economic Evaluation**. 3<sup>rd</sup> ed. London : Office of Health Economics, 2013.

LAIUS, O. *et al.* - Use of drugs against osteoporosis in the Baltic countries during 2010-2014. **Medicina**. 52:5 (2016) 315-320.

MARQUES, A.; LOURENÇO, Ó.; SILVA, J. - The burden of osteoporotic hip fractures in Portugal: costs, health related quality of life and mortality. **Osteoporosis International**. 26:11 (2015) 2623-2630.

MARQUES, A. *et al.* - A FRAX model for the estimation of osteoporotic fracture probability in Portugal. **Acta Reumatológica Portuguesa**. 38:2 (2013) 104-112.

MARQUES, A. *et al.* - Cost-Effectiveness of Intervention Thresholds for the Treatment of Osteoporosis Based on FRAX® in Portugal. **Calcified Tissue International**. 99:2 (2016) 131-141.

PAPAIIOANNOU, A. *et al.* - 2010 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada: summary. **Canadian Medical Association Journal**. 182:17 (2010) 1864-1873.

ROCHA, O. *et al.* - Tratamento da osteoporose em Portugal: Tendência e Variação Geográfica. **Acta Medica Portuguesa**. 19:5 (2006) 373-380.

ROUX, C. *et al.* - Prevalence of osteoporosis and fractures among women prescribed osteoporosis medication in five European countries: the POSSIBLE EU® study. **Osteoporosis International**. 22:4 (2011) 1227-1236.

RYCHLIK, R. *et al.* - Policy decision making and outcomes research in drug utilization. **Journal of Public Health**. 13:5 (2005) 257-264.

SCHUB, T. - Osteoporosis - Quick lesson. **Cinahl Information Systems, Glendale, CA**. (2016) 17–20.

SVEDBOM, A. *et al.* - Osteoporosis in the European Union: a compendium of country-specific reports. [Em linha]. **Archives of Osteoporosis**. 8:137 (2013). [Consult. 15 Abr. 2017]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24113838>

TABATABAEI-MALAZY, O. *et al.* - New horizons in treatment of osteoporosis. [Em linha]. **DARU Journal of Pharmaceutical Sciences**. 25:2 (2017). [Consult. 02 Abr. 2017]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28173850>

TAVARES, V. *et al.* - Recomendações para o diagnóstico e terapêutica da Osteoporose. **Acta reumatológica portuguesa**. 32:1 (2007) 49-59.

WATTS, N. *et al.* - American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for Clinical Practice for the Diagnosis and Treatment of Postmenopausal Osteoporosis. **Endocrine Practice**. 16:3 (2010) 1-37

WEAVER, C. M. *et al.* - Calcium plus vitamin D supplementation and risk of fractures: an updated meta-analysis from the National Osteoporosis Foundation. **Osteoporosis International**. 27:1 (2016) 367-376.

WHO - **Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis**. World Health Organization Technical Report Series 843. Geneva : WHO Library Cataloguing in Publication Data., 1994.

WHO - **Introduction to Drug Utilization Research**. Norway, Oslo : World Health Organization, 2003.

WHO - **WHO Scientific Group on the Assessment of Osteoporosis at Primary Health Care Level**. Brussels, Belgium : WHO Press, 2007.

## Anexos