

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE PÚBLICA
CRISTINA MARIANO RUAS BRANDÃO

AVALIAÇÃO ECONÔMICA DOS MEDICAMENTOS PARA O TRATAMENTO DA
OSTEOPOROSE NO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE

Belo Horizonte

2012

Cristina Mariano Ruas Brandão

AVALIAÇÃO ECONÔMICA DOS MEDICAMENTOS PARA O TRATAMENTO DA
OSTEOPOROSE NO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE

Trabalho apresentado em banca examinadora, no Programa de Pós Graduação em Saúde Pública da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial à obtenção do título de doutorado.

Orientador: Francisco de Assis Acurcio

Belo Horizonte

2012

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Reitor

Prof. Clélio Campolina Diniz

Vice-Reitora

Profa. Rocksane de Carvalho Norton

Pró-Reitor de Pós-Graduação

Prof. Ricardo Santiago Gomez

Pró-Reitor de Pesquisa

Prof. Renato de Lima dos Santos

FACULDADE DE MEDICINA

Diretor da Faculdade de Medicina

Prof. Francisco José Penna

Vice-Diretor da Faculdade de Medicina

Prof. Tarcizo Afonso Nunes

Coordenador do Centro de Pós-Graduação

Prof. Manoel Otávio da Costa Rocha

Subcoordenadora do Centro de Pós-Graduação

Profa. Teresa Cristina de Abreu Ferrari

Chefe do Departamento de Medicina Preventiva e Social

Prof. Antônio Leite Alves Radicchi

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE PÚBLICA

Coordenadora do Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública

Prof^a Ada Ávila Assunção

Subcoordenador do Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública

Prof^a. Sandhi Maria Barreto

Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública

Prof. Mark Drew Crosland Guimarães – Titular

Prof^a. Soraya Almeida Belisário - Suplente

Prof^a. Ada Ávila Assunção – Titular

Prof^a. Cibele Comini César – Suplente

Prof^a. Eli Iola Gurgel Andrade – Titular

Prof^a. Carla Jorge Machado - Suplente

Prof. Fernando Augusto Proietti – Titular

Prof^a. Maria Fernanda Furtado de Lima e Costa - Suplente

Prof^a. Sandhi Maria Barreto – Titular

Prof. Francisco de Assis Acurcio - Suplente

Prof^a. Mariângela Leal Cherchiglia – Titular

Prof. Tarcísio Márcio Magalhães Pinheiro – Suplente

Larissa Fortunato Araujo – Representante Discente/ Titular

Gustavo Machado Rocha - Representante Discente/ Suplente

Declaração de defesa



**FACULDADE DE MEDICINA
CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO**

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



DECLARAÇÃO

A Comissão Examinadora abaixo assinada, composta pelos Professores Doutores: Francisco de Assis Acurcio, Márcio Augusto Gonçalves, Adriana Maria Kakehasi, Marcos Bosi Ferraz, Everton Nunes da Silva aprovou a defesa da tese intitulada **“AVALIAÇÃO ECONÔMICA DOS MEDICAMENTOS PARA O TRATAMENTO DA OSTEOPOROSE NO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE”**, apresentada pela aluna **CRISTINA MARIANO RUAS BRANDÃO**, para obtenção do título de Doutor em Saúde Pública, pelo Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública - Área de Concentração em Epidemiologia, da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, realizada em 03 de julho de 2012.


Prof. Francisco de Assis Acurcio
orientador


Prof. Márcio Augusto Gonçalves


Profa. Adriana Maria Kakehasi


Prof. Marcos Bosi Ferraz


Prof. Everton Nunes da Silva

Dedico este trabalho aos meus queridos filhos Guilherme e Beatriz. Que o trabalho, a busca pelo conhecimento e a dedicação sejam inspiração para eles e que encontrem na ciência, o caminho para a construção de um mundo melhor.

Aos meus pais, que me apoiaram incondicionalmente na concretização de todos os meus objetivos de vida.

Ao meu marido, que pacientemente soube me compreender e me apoiar em todos os meus momentos, particularmente, nos intensos períodos de viagens físicas e virtuais, em que cuidou sozinho das duas crianças.

Agradecimentos

A Deus, luz do meu caminho, pelo dom especial de ser mulher, mãe, profissional e pesquisadora.

Ao Prof. Francisco de Assis Acurcio, exemplo de inteligência, ética e integridade. Agradeço por ter proporcionado meu crescimento intelectual e profissional. Seu incentivo e apoio foram essenciais nos momentos delicados vividos durante o doutorado.

Ao Grupo de Pesquisas em Farmacoepidemiologia, pelas brilhantes discussões e contribuições para o crescimento da Economia da Saúde. Principalmente aos amigos Anderson Silva, Gustavo Laine, Felipe Ferré e Luciana Tarbes, pelo apoio intelectual na construção dessa tese.

Às professoras Micheline Rosa e Graça Ceccato, pela amizade, companheirismo e exemplo de dedicação.

Ao professor Gustavo Pinto da Matta Machado, pelo apoio. Professor Augusto Guerra Júnior, pelo exemplo.

À Diretoria de Gestão de Pessoas, principalmente a Gerência de Ensino e Pesquisa da Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais (Fhemig), pela compreensão e apoio para a consecução do trabalho. Ao Prof. Marcelo Abrantes, por me mostrar o valor do conhecimento.

À Diretoria de Gestão Estratégica, principalmente o Observatório de Custos da Fhemig, por prontamente aceitarem meu projeto e elegê-lo como prioridade. Márcia Alemão e Heloísa Drumond, obrigada pela atenção e presteza para execução do projeto de custos de fraturas. O Lattes agradece! Aos estagiários, Marcos, Lucas e Bruno, obrigada pela dedicação.

Aos professores do Programa de Pós-graduação em Saúde Pública, que muito me ensinaram e contribuíram para a concretização desse trabalho, principalmente Profas Mariângela Cherchiglia e Eli Iola Gurgel.

Aos colegas de mestrado e doutorado, pelo companheirismo. Carlos Vidal, Elaine Machado, Helian, Deise Campos, Aline Dayrell, Marina Ávila, Juliana Costa e Alessandra.

À banca examinadora, com uma composição única, de pesquisadores altamente qualificados, que prontamente aceitou o convite para avaliação da tese.

“A mais bela experiência que podemos ter é a do mistério. É a emoção fundamental existente na origem da verdadeira arte e ciência. Aquele que não a conhece e não pode se maravilhar com ela, está praticamente morto e seus olhos estão ofuscados.”

Albert Einstein

Resumo

A osteoporose é um importante problema de saúde pública. Caracteriza-se pela baixa densidade mineral óssea associado a fraturas de fragilidade. Geralmente, as fraturas acometem o quadril, vértebras, ossos dos ombros e punhos. A doença é típica de idades avançadas e ocorre principalmente em mulheres na pós-menopausa, devido à baixa condição hormonal. Com o objetivo de auxiliar na discussão a respeito da qualidade do uso dos medicamentos, realizou-se uma avaliação econômica das estratégias terapêuticas para o tratamento da osteoporose na pós-menopausa. Para compor esta avaliação, foram realizados cinco estudos. O primeiro estudo destaca a dimensão dos gastos com medicamentos para as doenças osteometabólicas no Brasil, no âmbito do Sistema Único de Saúde. O segundo é uma revisão das avaliações econômicas realizadas no Brasil e no mundo enfocando o tema. O terceiro trata dos gastos com medicamentos para o tratamento da osteoporose na pós-menopausa. O quarto estudo descreve os custos de fraturas de baixa energia, decorrentes de queda de própria altura, típicas da osteoporose. O último estudo engloba uma avaliação econômica completa, de custo-efetividade dos medicamentos destinados ao tratamento da osteoporose na pós-menopausa. No primeiro estudo, foram identificados 611.419 indivíduos que utilizaram o Programa de Medicamentos Excepcionais no período de 2000-2004, sendo que as doenças do sistema osteomuscular e do tecido conjuntivo representaram 21,7% de todos os diagnósticos do programa. O custo médio dos medicamentos que afetam a estrutura óssea e a mineralização foi de R\$26,50±60,56. Foram encontrados 30 estudos na revisão sistemática das avaliações econômicas dos medicamentos para o tratamento da osteoporose na pós-menopausa. Somente dois estudos brasileiros. Observou-se que, no geral, os bisfosfonatos foram as estratégias mais avaliadas e que resultaram em melhores relações custo-efetividade incrementais. No estudo de gastos com medicamentos excepcionais destinados ao tratamento da osteoporose foram identificadas 72.265 mulheres que receberam medicamentos no período de 2000-2006. A população era composta predominantemente por mulheres com idade entre 60-69 anos, que iniciaram o tratamento em 2000 e sofreram fraturas osteoporóticas prévias, sendo o alendronato de sódio o medicamento mais utilizado no início do tratamento. Tendo como padrão de referência o alendronato de sódio, os medicamentos raloxifeno e calcitonina sintética foram as alternativas com maior impacto sobre o gasto médio mensal com medicamentos. O quarto estudo, que descreveu os custos das fraturas no Sistema Único de Saúde, encontrou que os maiores custos foram para as fraturas vertebrais, seguido das fraturas dos quadris, ombros e punhos. Custos de fraturas vertebrais variaram de R\$18.299,31 a R\$36.970,99; das fraturas de quadris de R\$3.870,07 a R\$20.042,60. Os custos para as fraturas de ombros variaram de R\$2.467,26 a R\$8.074,55. Custos das fraturas de punhos variaram de R\$827,64 a R\$7.043,29. O maior percentual do custo, na maioria das vezes, estava relacionado às próteses. Os resultados do último artigo, de custo-efetividade dos medicamentos para a osteoporose na pós-menopausa indicaram que para pacientes com osteoporose com e sem fraturas prévias, iniciar o tratamento na faixa etária de 40-49 e 50-59 anos, o alendronato mostrou-se mais custo-efetivo; de 60-69 anos, além do alendronato, a estratégia de não tratar e o denosumabe. Na faixa etária de 70-79 e 80 ou mais, somente o alendronato foi custo-efetivo. A tese como um todo identificou os principais aspectos relacionados à avaliação econômica no que tange aos gastos com medicamentos e os custos das fraturas relacionadas à osteoporose. A avaliação econômica identificou as opções terapêuticas que apresentaram uma boa razão de custo efetividade incremental, ou seja, o custo adicional gasto para cada ano de vida adicional ganho com o uso da medicação, dentro

do limiar de custo-efetividade aceito no país, que é de um a três vezes o Produto Interno Bruto.

Palavras-chave: Sistema Único de Saúde, Osteoporose pós-menopausa, Medicamentos Excepcionais

Abstract

Osteoporosis is a relevant public health problem. It is characterized by low bone mineral density associated with fragility fractures. Generally, fractures involve the hip, vertebrae, forearm and wrist. The disease occurs frequently in aging people and primarily in postmenopausal women, due to the low hormone levels. In order to assist the discussion about the quality use of medicines in the treatment of postmenopausal osteoporosis, we conducted an economic evaluation of the available therapeutic strategies. To compose this major project, we conducted five separate studies. The first study highlights the amount spent by the National Health System on drugs for the treatment of bone metabolic diseases in Brazil. The second one is a review of economic evaluations conducted in Brazil and in other countries, focusing on the theme. The third regards the costs of the drugs used in the treatment of postmenopausal osteoporosis. The fourth study describes the costs of low-energy fractures resulting from simple falls, typical of the osteoporosis. The latter study includes a full cost-effectiveness economic evaluation, of drugs for the treatment of postmenopausal osteoporosis. We identified 611,419 individuals registered in the Exceptional Drug Program in 2000-2004. Musculoskeletal system and connective tissue diseases represented 21.7% of all illnesses included in this Program. The average cost of drugs affecting bone structure and mineralization was R\$26.50±60.56. The systematic review of economic evaluations of medicines used in the treatment of osteoporosis in postmenopausal women showed that in general, bisphosphonates have been most often evaluated and were considered the best strategies resulting in the best incremental cost-effectiveness. In the study of the expenditures of the Exceptional Drug Program on the treatment of osteoporosis we identified 72,265 women who received medication during the period 2000-2006. The population consisted predominantly of women aged 60-69 years, who started treatment in 2000 and suffered previous osteoporotic fractures. Alendronate sodium is the most commonly drug used in early treatment. Considering alendronate sodium as reference, the drugs raloxifene and calcitonin were alternatives with greater impact on the increasing average monthly expenses of medicines. The fourth study was a cost analysis of fractures under the perspective of the National Health System. It showed that costs were higher for vertebral fractures, followed by fractures of the hips, forearm and wrists. Costs of vertebral fractures ranged from R\$ R\$18,299.31 a R\$36,970.99; hip fractures from R\$3,870.07 a R\$20,042.60. Costs for forearm fractures ranged from R\$2,467.26 a R\$8,074.55. And costs of fractures wrists ranged from R\$827.64 a R\$7,043.29. Mostly the higher cost of the treatment was due to the purchase of prostheses. The results of the last article on cost-effectiveness of drugs for osteoporosis in postmenopausal women showed that for patients with osteoporosis, initiating treatment in the age of 40-49 and 50 -59 years with alendronate was the cost-effective. To women aged 60-69 years, in addition the alendronate, denosumab and not treat were cost-effective. On women aged 70-79 and 80 or more, alendronate again was the cost-effective option. In this thesis, as a whole, we identified the main aspects of economic evaluation regarding drug expenditures and costs of osteoporosis-related fractures. The economic evaluation identified the therapeutic options that had a good incremental cost effectiveness ratio, i.e., the additional cost spent for each year of additional life gained with the use of medication within the acceptable willingness to pay threshold of the country, which is one to three times the Gross Domestic Product.

Key-words: Unified Health System, Postmenopausal osteoporosis, Exceptional drugs

SUMÁRIO

1. CONSIDERAÇÕES INICIAIS	15
2. OBJETIVOS	24
2.1. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	25
3. ARTIGO 1- GASTOS DO MINISTÉRIO DA SAÚDE DO BRASIL COM MEDICAMENTOS DE ALTO CUSTO: UMA ANÁLISE CENTRADA NO PACIENTE	26
3.1. INTRODUÇÃO	28
3.2. MÉTODOS	29
3.2.1. DESENHO E POPULAÇÃO DO ESTUDO	29
3.2.2. FONTE DE DADOS	30
3.2.3. VARIÁVEIS	30
3.2.4. ANÁLISE DOS DADOS	31
3.2.5. ASPECTOS ÉTICOS	31
3.3. RESULTADOS	31
3.4. DISCUSSÃO	39
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	43
4. ARTIGO 2 - ANÁLISE FARMACOECONÔMICA DAS ESTRATÉGIAS DE TRATAMENTO DA OSTEOPOROSE EM MULHERES NA PÓS-MENOPAUSA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA	46
4.1. INTRODUÇÃO	49
4.2. MATERIAIS E MÉTODOS	52
4.2.1. CRITÉRIOS DE BUSCA	52
4.2.2. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO	52
4.2.3. SELEÇÃO DOS ESTUDOS	53
4.2.4. APRESENTAÇÃO DOS RESULTADOS	53
4.3. RESULTADOS	53
4.4. DISCUSSÃO	68
4.5. CONCLUSÃO	71
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	71
5. ARTIGO 3 - GASTOS COM MEDICAMENTOS PELO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE PARA O TRATAMENTO DA OSTEOPOROSE NA PÓS-MENOPAUSA	77
5.1. INTRODUÇÃO	80
5.2. MÉTODOS	81
5.2.1. DESENHO DO ESTUDO	81
5.2.2. FONTE DE DADOS	82
5.2.3. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO	82
5.2.4. VARIÁVEIS	82
5.2.5. ANÁLISE ESTATÍSTICA	83
5.2.6. QUESTÕES ÉTICAS	83
5.3. RESULTADOS	84
5.4. DISCUSSÃO	93

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	95
6. ARTIGO 4 - CUSTOS DE FRATURAS RELACIONADAS À OSTEOPOROSE.....	98
6.1. INTRODUÇÃO.....	99
6.2. MATERIAIS E MÉTODOS.....	100
6.2.1. DESENHO DO ESTUDO	100
6.2.2. COLETA DOS DADOS.....	100
6.2.3. FASES DO ESTUDO.....	101
6.2.4. METODOLOGIA DE MENSURAÇÃO DOS CUSTOS	101
6.2.5. DESCRIÇÃO DOS CUSTOS	103
6.2.6. TEMPO DE PERMANÊNCIA HOSPITALAR	103
6.2.7. METODOLOGIA DE DESCRIÇÃO DA FREQUÊNCIA DE FRATURAS	103
6.2.8. QUESTÕES ÉTICAS.....	104
6.3. RESULTADOS	104
6.4. DISCUSSÃO	108
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	110
7. ARTIGO 5 - CUSTO-EFETIVIDADE DOS MEDICAMENTOS PARA O TRATAMENTO DA OSTEOPOROSE NA PÓS MENOPAUSA.....	112
7.1. INTRODUÇÃO.....	113
7.2 MATERIAIS E MÉTODOS.....	115
7.2.1 CONSTRUÇÃO DO MODELO DE MARKOV.....	115
7.2.2 PROBABILIDADES DE TRANSIÇÃO	116
7.2.3. EFICÁCIA DO TRATAMENTO	117
7.2.4. DESFECHOS	119
7.2.5. VALOR DAS TERAPIAS MEDICAMENTOSAS	119
7.2.6. CUSTOS ANUAIS DEVIDO ÀS FRATURAS	120
7.2.7. ANÁLISE DE SENSIBILIDADE.....	121
7.3. RESULTADOS	122
7.3.1. OSTEOPOROSE SEM FRATURAS PRÉVIAS	122
7.3.1.1. Análise de sensibilidade	125
7.3.2. OSTEOPOROSE COM FRATURAS PRÉVIAS	131
7.3.2.1. Análise de sensibilidade	135
7.4. DISCUSSÃO	140
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	142
8. CONSIDERAÇÕES FINAIS	146
APÊNDICE 1 – ARTIGO PUBLICADO	153
APÊNDICE 2 – PROJETO DE PESQUISA.....	160
ANEXOS	166

1. CONSIDERAÇÕES INICIAIS

A osteoporose implica no risco aumentado de fraturas. As fraturas mais comumente associadas à osteoporose são as fraturas das vértebras, quadris e punhos¹. Grande número de fraturas vertebrais é assintomático e tem baixo impacto no uso de recursos em saúde, sendo estimado que somente 25% das fraturas vertebrais sejam diagnosticadas clinicamente². Fraturas de quadris aumentam conforme a idade e são associadas com significativa redução na qualidade de vida, altos custos e elevada mortalidade³.

A incidência de fraturas de quadris varia amplamente entre vários países e mesmo entre cidades de uma mesma região. Estudos regionais desenvolvidos sugerem baixa a moderada incidência de fraturas dos quadris⁴. Em Fortaleza/Ceará foi detectada uma incidência anual de fratura de quadril em mulheres acima de 45 anos de 12,17/10 mil habitantes, sendo que aumenta conforme o aumento de idade⁵. Em Marília/São Paulo, a incidência encontrada foi de 27,8 na faixa etária de 50-59 anos e 27,7 na faixa etária de 60-69 anos, por 10.000 habitantes/ano⁶. Coorte de mulheres com osteoporose na pós-menopausa identificou taxa de incidência de fraturas de 41,7/1000 pessoas-ano. Das 41 fraturas identificadas nesse estudo, 70,4% eram fraturas vertebrais e 29,6%, fraturas não vertebrais⁷.

Estudo que descreveu a prevalência de osteoporose em São Paulo, encontrou variação de 36,6-56,5% de osteopenia e 22,2-33,2% de osteoporose em diferentes sítios em mulheres

¹WHO (World Health Organization) Scientific Group on the Prevention and Management of Osteoporosis: Prevention and Management of Osteoporosis. Technical Report Series 921: Geneva 2003.

²Genant HK, Li J, Wu CY, Shepherd JA. Vertebral fractures in osteoporosis: a new method for clinical assessment. *J Clin Densitom* 2000; 3:281-90.

³Silveira VAL, Medeiros MMC, Coelho-Filho JM, Mota RS, Noleto JCS, Costa FS. Incidência de fratura do quadril em área urbana do Nordeste brasileiro. *Cad. Saúde Pública* 2005; 21(3):907-912.

⁴Pinheiro MM, Eis SR. Epidemiology of osteoporotic fractures in Brazil: what we have and what we need. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2010;54(2):164-170.

⁵Silveira VAL, Medeiros MMC, Coelho-Filho JM, Mota RS, Noleto JCS *et al.* Incidência de fratura do quadril em área urbana do Nordeste brasileiro. *Cad. Saúde Pública*. 2005; 21(3): 907-912.

⁶Komatsu RS, Ramos LR, Szenfeld VL. Incidence of proximal femur fractures in Marilia, Brazil. *J Nutr Health Aging* 8(5):362-367.

⁷Pinheiro MM, Castro CM, Szejnfeld VL. Low femoral bone mineral density and quantitative ultrasound are risk factors for new osteoporotic fracture and total and cardiovascular mortality: a 5-year population-based study of brazilian elderly women. *Journal of Gerontology* 2006;61(2):196-203.

acima de 70 anos⁸. Em estudo realizado em centros de referência encontrou-se prevalência de osteoporose na pós-menopausa de 28,8% na coluna lombar e 18,8% no colo do fêmur⁹.

Quanto à prevalência de fraturas, o *Latin America Vertebral Osteoporosis* (LAVOS) foi o primeiro estudo epidemiológico realizado na América Latina para avaliar fraturas vertebrais morfométricas. Prevalência de fraturas vertebrais radiográficas na América Latina foi de 11,18 (IC 23,1-32,4), aumentando de 6,9% (IC 4,6-9,1) em mulheres com idade de 50-59 anos para 27,8% (IC 23,1-32,4) em mulheres de 80 anos ou mais. No Brasil, encontrou-se taxas semelhantes aos outros países da América Latina, sendo que as taxas foram de 6,7 (IC 1,8-11,7) para a faixa etária de 50-59 anos, 7,6 (IC 2,4-12,7) de 60-69 anos, 17,7 (IC 10,3-25,1) 70-79 anos e 25,0 (IC 16,3-33,6) para mulheres de 80 anos ou mais¹⁰. No *Brazilian Osteoporosis Study* (BRAZOS), 15,1% das mulheres reportaram fraturas de fragilidade, sendo os principais fatores de risco clínico idades avançadas, história familiar de fraturas de quadris, menopausa precoce, sedentarismo, alta ingestão de fósforo, diabetes mellitus, uso de medicamentos benzodiazepínicos e quedas recorrentes¹¹. Estudo realizado em centros de referência encontrou prevalência de fraturas vertebrais de 20% entre 50-59 anos, 25,6% entre 60-69 anos, 58,3% entre 70-79 anos e 81,8% entre 80-89 anos⁹.

Estudo recente, desenvolvido em São Paulo, encontrou prevalência de fraturas de 17,5% em mulheres. Os principais sítios de ação das fraturas foram no antebraço (6,0%), úmero (2,3%), fêmur (1,3%) e vértebras (1,1%)¹². O Datasus registrou, em 2008, 25.209 internações por

⁸ Camargo MBR, Cendoroglo MS, Ramos LR, Latorre MRDO, Saraiva GL, Lage A et al. Bone mineral density and osteoporosis among a predominantly Caucasian elderly population in the city of São Paulo, Brazil. *Osteoporos Int* 2005;15:1451-1460.

⁹ Bandeira F, Carvalho EF. Prevalência de osteoporose e fraturas vertebrais em mulheres na pós-menopausa atendidas em serviço de referência. *Rev Bras Epidemiol* 2007;10(1):86-98.

¹⁰ Clark P, Cons-Molina F, Deleze M, Ragi S, Haddock L, Zanchetta JR et al. The prevalence of radiographic vertebral fractures in Latin American countries: the Latin American Vertebral Osteoporosis Study (LAVOS). *Osteoporos Int*. 2009;20(2):275-82.

¹¹ Pinheiro MM, Ciconelli RM, Martini LA, Ferraz MB. Clinical risk factors for osteoporotic fractures in Brazilian women and men: the Brazilian Osteoporosis Study (BRAZOS). *Osteoporos Int*. 2009; 20:399-408.

¹² Lopes JB, Figueiredo CP, Caparbo VF, Takayama L, Menezes PR, Scazufca M et al. Osteoporotic fractures in the Brazilian Community-duelling elderly: prevalence and risk factors. *J Clin Densitom* 2011;14(3):359-366.

fraturas de fêmur e, em 2011, esse número era de 29.290, sendo maior em idades mais avançadas (Tabela 1)¹³.

Tabela 1 – Número de admissões hospitalares por fraturas de fêmur. Brasil, 2008-2010.

Faixa etária/ ano	2008	2009	2010	2011
40 a 49 anos	997	1.176	1.148	1.211
50 a 59 anos	1.787	1.953	1.943	2.129
60 a 69 anos	3.532	3.833	3.670	4.128
70 a 79 anos	7.491	8.276	8.006	8.403
80 anos e mais	11.402	12.467	12.405	13.419
Total	25.209	27.705	27.172	29.290

Fonte: Datasus, 2012¹³

Observa-se elevada taxa de mortalidade entre mulheres com osteoporose na pós-menopausa. Estudo de base populacional encontrou taxa de mortalidade de 36,2/1.000 pessoas-ano, sendo que 57,1% são devido a doenças cardiovasculares, 19% devido às doenças infecciosas e 14,3% por cânceres⁷. Pacientes que sofrem fraturas de quadris tem um risco aumentado de tornarem-se dependentes ou institucionalizados após a ocorrência do evento. Grande parte desses pacientes morre após o primeiro ano após a ocorrência do evento, usualmente devido a complicações das fraturas, como infecções, trombose venosa e úlcera de pressão ou associada a doenças cardiovasculares⁴. No Rio de Janeiro, a mortalidade observada foi de 21,5% entre mulheres de 60 anos ou mais. Sendo a taxa de 26,0%, nos primeiros 30 dias após admissão hospitalar; após 90 dias de fratura de quadril, 12%; e entre 90 dias e um ano após ocorrência do evento, 30,0%¹⁴. Estudo mais recente encontrou taxa de mortalidade de 31,8% em mulheres com 60 anos ou mais após fratura de quadril¹⁵.

Embora outros fatores contribuam para o risco de fraturas em idosos – como a geometria óssea, a demência senil e a propensão a quedas, derivada, entre outros fatores, da força muscular no quadríceps, da estabilidade postural e da acuidade visual, as fraturas em idosos raramente ocorrem na ausência de redução de massa óssea¹. No Datasus, o número de óbitos em mulheres devido a quedas tem apresentado aumento crescente: 1.097 em 2000,

¹³ Datasus. Informações de saúde. Disponível em www.datasus.gov.br. Acesso em maio de 2012

¹⁴ Vidal EIO, Coeli CM, Pinheiro RS, Camargo Jr KR. Mortality within 1 year after hip fracture surgical repair in the elderly according to postoperative period: a probabilistic Record linkage study in Brazil. *Osteoporos. Int* 2006;17:1569-1576.

¹⁵ Pereira SEM, Puts TEM, Portela MC, Sayeg MA. The impact of prefracture and hip fracture characteristics on mortality in older person in Brazil. *Clin Orthop Relat Res* 2010;468:1869-1883.

aumentando para 3.688 em 2010 (Gráfico 1). Esse número pode ainda estar subestimado devido às causas de morte sem assistência ou sem causa definida. No ano de 2010, óbitos em mulheres por quedas representaram 1,39% de todos os óbitos na faixa etária de 80 anos ou mais¹³.

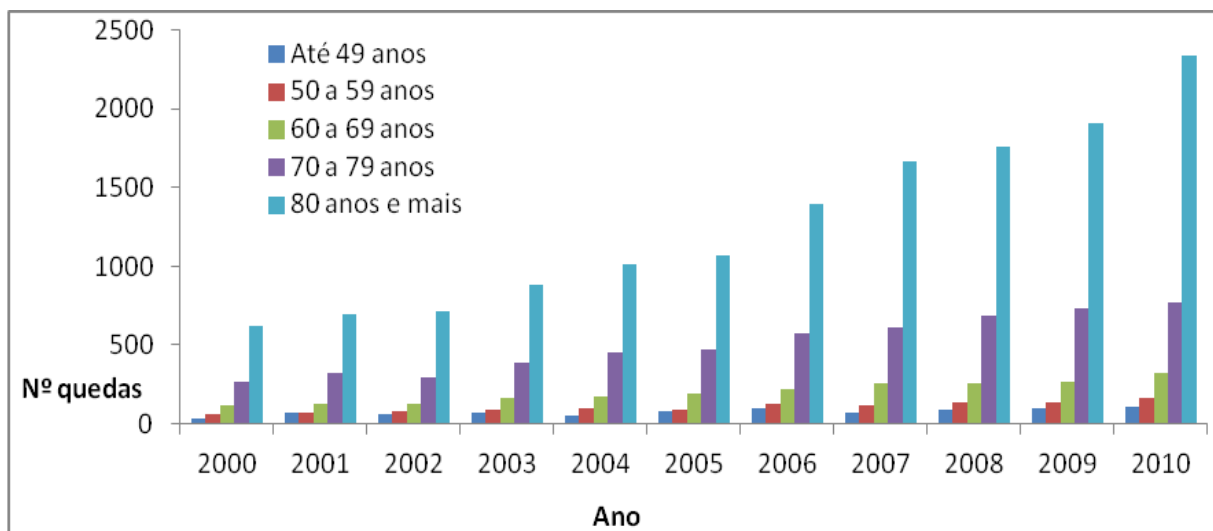


Gráfico 1 – Evolução temporal do número de óbitos por quedas em mulheres, estratificado por faixa etária. Brasil, 2000-2010. Fonte: Datasus, 2012.¹³

Os custos sociais da doença são altos. A ocorrência de fraturas leva a consequências para o indivíduo e para a sociedade como um todo. Os custos da sociedade que podem ser atribuídos à osteoporose consistem nos custos para o tratamento e prevenção da osteoporose e os custos associados às fraturas (tratamento e reabilitação, diretos e indiretos). Dados do Ministério da Saúde relatam gastos em torno de R\$49 milhões com internações e R\$20 milhões com medicamentos para tratamento da osteoporose em 2006. Em 2009, estima-se que tenham sido gastos R\$57,61 milhões com internações (até outubro) e R\$24,77 milhões com medicamentos para tratamento da osteoporose¹⁶. Considerando a perspectiva social, Kowalski et al (2004)¹⁷ encontraram que o gasto médio total anual para o tratamento foi de U\$775 por paciente por ano.

O objetivo do tratamento medicamentoso é a redução da incidência de fraturas vertebrais e não vertebrais (principalmente de quadril), responsáveis pela morbidade associada à doença.

¹⁶ Portal da Saúde SUS. http://portal.saude.gov.br/portal/saude/visualizar_texto.cfm?idtxt=33674&janela=1. Acesso em maio de 2012.

¹⁷ Kowalski SC, Sjenzfeld VL, Ferraz MB. Resource utilization in postmenopausal osteoporosis without incident fractures. *J Rheumatol* 2004;31:938-42.

Os medicamentos utilizados devem focar a prevenção de perda e aumento da massa óssea. As classes dos medicamentos para o tratamento da osteoporose são: bisfosfonatos (alendronato, risedronato, ibandronato), moduladores seletivos dos receptores de estrogênio (raloxifeno), calcitonina, vitamina D, cálcio, hormônio paratireóideo (teriparatida) e denosumabe.

Os medicamentos disponibilizados no Sistema Único de Saúde (SUS) são dispensados mediante critérios contidos nos Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas. São disponibilizados para esse tratamento suplementação com cálcio e vitamina D, estrogênios; bisfosfonatos (alendronato, risedronato e pamidronato), raloxifeno e calcitonina¹⁸. Até 2009, os medicamentos para o tratamento da osteoporose estavam previstos no Programa de Medicamentos Excepcionais do Ministério da Saúde, atualmente denominado Componente Especializado da Assistência Farmacêutica¹⁹. Esse programa prevê o tratamento de doenças crônicas ou agudas, cujos valores unitários ou de tratamento crônico sejam elevados. Após as alterações do programa, o alendronato de sódio passa a compor o elenco de medicamentos da Atenção Básica de Saúde.

Tecnologias em saúde são incorporadas ao sistema, muitas vezes sem uma avaliação criteriosa dos custos e benefícios advindos dessa tecnologia. Avaliações de eficácia não têm sido suficientes para utilização de fármacos no contexto do sistema público de saúde, levando-se em conta as limitações orçamentárias. Avaliações de tecnologia em saúde, que podem ser definidas como pesquisas que sintetizam as evidências científicas disponíveis sobre as implicações da utilização de tecnologias médicas, abrangem o conhecimento relativo às dimensões de segurança, eficácia, efetividade, custos, impacto orçamentário e custo-efetividade das alternativas para um mesmo problema de saúde, levando ainda em conta seu potencial de equidade e questões éticas e culturais.

O seu objetivo primeiro é fornecer aos formuladores de políticas subsídios relativos a alternativas disponíveis, contribuindo para definição de políticas de regulação do uso das tecnologias. Outro objetivo importante da avaliação tecnológica, paralelo ao primeiro, é subsidiar a elaboração de *guidelines* de condutas clínicas e de instrumentos de avaliação e

¹⁸ Brasil. Portaria GM nº 470, de 23 de julho de 2002. Aprova, na forma do Anexo desta Portaria, o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas - Osteoporose - Bisfosfonatos, Calcitonina, Carbonato de Cálcio, Vitamina D, Estrógenos e Raloxifeno. Diário Oficial da União, Brasília, 24 jul. 2002.

¹⁹ Brasil. Portaria nº 2981, de 26 de novembro de 2009. Aprova o Componente Especializado da Assistência Farmacêutica. Diário Oficial da União, Brasília, republicação em 01 dez. 2009.

melhoria da qualidade de atenção à saúde. Nesse sentido, as avaliações econômicas do tratamento da osteoporose na pós-menopausa são úteis para se avaliar os custos e benefícios do tratamento, assim como, quais as populações mais se beneficiariam do tratamento (pacientes osteopênicas, osteoporose com e sem fraturas prévias e faixa etária).

O envelhecimento da população brasileira tem acarretado o aumento das doenças crônicas mais prevalentes e incidentes em idades avançadas, entre elas a osteoporose. Em 1980, a porcentagem de pessoas acima de 40 anos era de 21,19%; em 1990 eram 23,68%; em 2000 eram 28,35%; e, em 2010, esse percentual já tinha atingido 34,87%, com crescimento médio de 18,15% a cada década (Tabela 2). Esse novo cenário tem resultado em um aumento cada vez maior do uso de medicamentos que podem melhorar ou garantir a qualidade de vida. Entretanto, somado a isso, ocorre o incremento das tecnologias, com custos muitas vezes elevados que devem ser constantemente avaliadas. Nesse sentido, as avaliações econômicas podem ser usadas como um guia para alocação eficiente de recursos em saúde, uma vez que possuem metodologias específicas e fornecem subsídios aos tomadores de decisão em relação à melhor estratégia terapêutica.

Tabela 2 – População feminina, estratificada por faixa etária, Brasil, 2010.

Faixa Etária	1980		1990		2000		2010	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Até 39 anos	47.127.586	78,72	55.650.466	76,32	61.779.138	71,65	63.404.905	65,13
40 a 49 anos	5.222.984	8,72	6.921.074	9,49	9.935.378	11,52	12.830.135	13,18
50 a 59 anos	3.656.771	6,11	4.746.431	6,51	6.506.394	7,55	9.679.282	9,94
60 a 69 anos	2.302.735	3,85	3.284.026	4,50	4.389.501	5,09	6.084.830	6,25
70 a 79 anos	1.150.960	1,92	1.675.337	2,30	2.511.989	2,91	3.547.194	3,64
80 anos e mais	350.983	0,59	639.646	0,88	1.100.755	1,28	1.802.463	1,85
TOTAL	59.868.219	99,91	72.916.980	100,00	86.223.155	100,00	97.348.809	100,00

Fontes: IBGE - Contagem populacional (1980, 2000, 2010) e estimativa populacional (1990)²⁰

Com o objetivo de auxiliar na discussão a respeito da qualidade do uso dos medicamentos, propõe-se uma avaliação de custo-efetividade das estratégias terapêuticas para o tratamento da osteoporose na pós-menopausa. Para compor esta avaliação, foram realizados cinco estudos:

- i. Avaliação dos gastos com Medicamentos Excepcionais;

²⁰ IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. População. Disponível em: <http://www.ibge.gov.br>. Acesso em mai/2012.

- ii. Revisão das avaliações econômicas realizadas no Brasil e no mundo enfocando o tema;
- iii. Gastos com medicamentos para o tratamento da osteoporose na pós-menopausa;
- iv. Custos de fraturas de baixa energia, decorrentes de queda de própria altura;
- v. Avaliação de custo-efetividade dos medicamentos destinados ao tratamento da osteoporose na pós-menopausa

O primeiro dimensionou o problema das doenças osteometabólicas no Brasil. O estudo foi realizado a partir do pareamento probabilístico-determinístico de bases de dados das autorizações de procedimentos de alta complexidade (APAC) no período de 2000-2004. Está publicado no periódico *Value in Health* Volume 14, suplemento 1, 2011; páginas S71-S77 (Apêndice 1).

A revisão sistemática abordou todos os estudos publicados, até abril de 2012, a fim de caracterizar a direção dos resultados encontrados, além de auxiliar na composição das principais premissas utilizadas no estudo de custo-efetividade. Está submetido à Revista Brasileira de Reumatologia.

Com a disponibilização das bases de dados das APAC referentes a 2005 e 2006, procedeu-se atualização do pareamento probabilístico-determinístico e procedeu-se a descrição dos gastos com medicamentos para o tratamento da osteoporose na pós-menopausa (estudo iii). Esse estudo, intitulado “Gastos com medicamentos no Sistema Único de Saúde para o tratamento da osteoporose na pós-menopausa” foi submetido à Revista de Saúde Pública.

O estudo de custos de fraturas foi realizado na Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais (Fhemig), a partir de metodologia de custeamento ABC, já utilizada na rede.

Os estudos citados foram utilizados para compor a avaliação de custo-efetividade (estudo v), realizada sob a perspectiva do SUS.

A tese elaborada é parte integrante do projeto “Avaliação farmacoeconômica e epidemiológica do Programa de Medicamentos Excepcionais do SUS-Brasil”. O referido projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais (Anexo 1 e 2). Foi realizado com o apoio financeiro do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), Edital MCT/CNPq/MS-SCTI-DECIT-Saúde nº033/2007 e parceria da Secretaria de Estado da Saúde de Minas Gerais (SES/MG) e

Ministério da Saúde. Para o estudo de Custos de Fraturas, o projeto foi aprovado pela Gerência de Ensino e Pesquisa da Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais (Fhemig) e ao Comitê de Ética e Pesquisa da instituição (Anexo 3 e 4). Além disso, a autora contou com bolsa de doutorado Fapemig durante o período de março de 2009 a fevereiro de 2012.

O projeto de qualificação foi apresentado ao Programa de Pós-graduação em Saúde Pública em outubro de 2010 (Apêndice 2) e aprovado pela comissão examinadora (Anexo 3).

2. OBJETIVOS

2.1. OBJETIVO GERAL

Realizar uma avaliação farmacoeconômica dos medicamentos para o tratamento da osteoporose na pós-menopausa, sob a perspectiva do Sistema Único de Saúde.

2.1. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Descrever e avaliar os gastos com Medicamentos Excepcionais no Brasil, inclusive aqueles destinados ao tratamento de doenças do sistema osteomuscular e do tecido conjuntivo, no período de 2000-2004;

Realizar uma revisão sistemática dos estudos de avaliação econômica que abordem a osteoporose na pós-menopausa;

Avaliar os gastos com Medicamentos Excepcionais destinados ao tratamento da osteoporose na pós-menopausa no período de 2000-2006;

Descrever os custos com fraturas decorrentes da osteoporose;

Realizar uma avaliação de custo-efetividade dos medicamentos destinados ao tratamento da osteoporose na pós-menopausa, sob a perspectiva do sistema público de saúde brasileiro.

**3. ARTIGO 1- GASTOS DO MINISTÉRIO DA SAÚDE DO BRASIL COM
MEDICAMENTOS DE ALTO CUSTO: UMA ANÁLISE CENTRADA NO
PACIENTE**

Cristina Mariano Ruas Brandão, Ms^{1,*}, Augusto Afonso Guerra Júnior, Dr², Mariângela Leal Cherchiglia, PhD¹, Eli Iola Gurgel Andrade, PhD¹, Alessandra Maciel Almeida, PhD¹, Grazielle Dias da Silva, Ms², Odilon Vanni de Queiroz, Ms¹, Daniel Resende Faleiros, Especialista², Francisco de Assis Acurcio, PhD¹

Artigo publicado na Revista Value In Health, 14(2011). S71–S77.

¹Programa de Pós-graduação em Saúde Pública da Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Brazil; ²Secretaria de Estado de Saúde de Minas Gerais, Belo Horizonte, Brazil

Resumo

Objetivo: Descrever os gastos do Programa de Medicamentos Alto Custo do Ministério da Saúde com usuários que iniciaram o tratamento entre 2000-2004, de acordo com suas características demográficas e clínicas. **Métodos:** Foi realizado um pareamento probabilístico-determinístico de bases de dados de informações sobre autorizações de medicamentos e de mortalidade, obtendo-se uma coorte histórica de pacientes que utilizavam medicamentos de alto custo no período de 2000-2004. Os gastos per capita com medicamentos foram estratificados por período de seguimento e descritos de acordo com as características demográficas, clínicas e por tipo de medicamento utilizado. **Resultados:** A população total atendida pelo programa foi 611.419, sendo 63,5% do sexo feminino e idade média de 46 anos. 41,9% dos indivíduos residiam na região Sudeste e 29,7% na região Nordeste do Brasil. 24,5% dos indivíduos iniciaram o tratamento em 2000, 12,4% em 2001, com tendência crescente até 2004. Os diagnósticos mais prevalentes referiram-se às doenças do aparelho geniturinário e os grupos químicos de maior uso foram as preparações antianêmicas. Detectou-se 40.941 óbitos (6,7% do total). O gasto total per capita foi de R\$4.794,34. Maiores gastos per capita foram observados em indivíduos do sexo masculino, com idade até 47 anos, que residiam na região Sudeste, iniciaram o tratamento em 2000, tinham diagnósticos de doenças infecciosas e parasitárias e utilizavam componentes sanguíneos e soluções perfusionadas. **Conclusão:** A compreensão dos gastos envolvidos subsidia ações de reestruturação e programação de programas de medicamentos, além de fornecer informações de grupos terapêuticos que são prioridades para análises.

Abstract

Objective: To describe the expenses of the Ministry of Health of Brazil with users of High-Cost Drug Program that began treatment between 2000-2004, according to their demographic and clinical characteristics. **Methods:** We made a probabilistic-deterministic linkage of national databases of drugs and mortality, resulting in a historical cohort of patients using high-cost medications in 2000-2004. The per capita spending on medicines were stratified by a follow-up period and described according to demographic, clinical and type of drug used. **Results:** The total population attended by the program was 611,419, being 63.5% female, average age 46 years. 41.9% of patients living in the Southeast and 29.7% in the Northeast of Brazil. 24.5% of patients began treatment in 2000, 12.4% in 2001, with increasing trend until 2004. The most prevalent diagnosis referred to the genitourinary system diseases and the most common use of chemical groups was antianemic preparations. 40,941 deaths were detected

(6.7% of total). The total expenditure per capita was R\$4.794,34. Higher spending per capita was observed in males, aged 47, who lived in the Southeast of Brazil and began treatment in 2000, had diagnoses of infectious and parasitic diseases and used blood substitutes and perfusions solutions. Conclusion: The understanding of the expenses involved subsidizes restructuring actions and scheduling drug programs, also provides information for therapeutic groups which are priorities for analysis.

3.1. INTRODUÇÃO

No Brasil, o direito à saúde é positivado no ordenamento jurídico como um direito social, de acordo com a Constituição Federal. É garantido a todos os cidadãos mediante políticas sociais e econômicas que visem à redução do risco de doença e ao acesso universal e igualitário às ações e serviços para a sua promoção, proteção e recuperação [1]. A assistência farmacêutica é parte integrante do direito à saúde e provê o acesso gratuito aos medicamentos por meio de diferentes programas, dos quais se destacam: i. o componente da assistência farmacêutica básica, destinado ao atendimento dos agravos prevalentes e prioritários da Atenção Básica; ii. componente estratégico, utilizados para tratamento das doenças endêmicas, doenças sexualmente transmissíveis/Aids, hanseníase, tuberculose, hemoderivados, nutrição e controle do tabagismo; e iii. componente especializado, que são aqueles cujo custo não pode ser suportado pela população [2].

O Programa de Medicamentos de Alto Custo (PMAC) do Ministério da Saúde, objeto desse estudo, provê tratamento farmacoterapêutico para pacientes com indicação de uso de medicamento de alto valor unitário ou que, em caso de uso crônico, seja um tratamento de custo elevado. Os usuários destes medicamentos são pacientes transplantados, portadores de insuficiência renal crônica, osteoporose, hepatites, doenças genéticas, dentre outras [3]. No período de realização do estudo este programa era denominado “Programa de Medicamentos de Dispensação em Caráter Excepcional/Alto Custo”. A partir de novembro de 2009, os medicamentos de alto custo integram o “Componente Especializado da Assistência Farmacêutica” [4].

Os gastos com medicamentos nesse programa têm apresentado crescimento contínuo. Em 2003, foram gastos aproximadamente R\$1,05 bilhão e em 2005 estes recursos já somavam R\$1,92 bilhão [5].

Apesar dos inúmeros esforços para organização e gerenciamento do PMAC, não se conhece o número de usuários cadastrados e, principalmente, de usuários atendidos por patologia [6]. Isto se deve ao processo de autorização de fornecimento dos medicamentos, realizado por meio do formulário de Autorização de Procedimento de Alto Custo (APAC), que serve como cadastramento do usuário no banco de dados nacional para fins gerenciais e de cobrança. A APAC apresenta caráter contábil e é focada no medicamento e não no indivíduo. Desta forma, indivíduos em uso contínuo de medicamentos podem ter inúmeras APAC, dificultando a análise de suas características individuais, assim como a identificação de sua trajetória no programa.

O número de pacientes cadastrados no PMAC vem crescendo substancialmente nos últimos anos. Tendo em vista os crescentes aportes financeiros destinados ao programa e considerando a escassez de estudos sobre a utilização desses medicamentos, principalmente aqueles enfocando os gastos individuais, torna-se oportuna a realização de uma investigação que avalie esse programa e possa contribuir para uma melhor compreensão do perfil dos seus usuários, dos medicamentos dispensados e dos gastos a ele relacionados. O método de *linkage*, ou técnica de pareamento determinístico/probabilístico de bases de dados, tem se caracterizado como uma importante ferramenta para encontrar os registros referentes a um mesmo paciente nos arquivos e unificá-los em um único registro, permitindo a realização de estudos de acompanhamento do paciente nos sistemas de informação do Sistema Único de Saúde (SUS) [7].

O conhecimento do padrão de utilização de serviços e ações de saúde é essencial para sua estruturação e para que as decisões em relação aos custos sejam equânimes e efetivas [8]. O objetivo desse estudo é descrever os gastos do Ministério da Saúde com usuários do PMAC que iniciaram o tratamento entre 2000-2004, além de traçar o perfil epidemiológico desses pacientes. Gastos privados com medicamentos não foram incluídos na análise.

3.2. MÉTODOS

3.2.1. DESENHO E POPULAÇÃO DO ESTUDO

Coorte histórica de todos os pacientes cobertos pelo PMAC que iniciaram tratamento no período de 2000-2004 e apresentaram, no mínimo, dois registros de gastos no primeiro semestre de acompanhamento.

3.2.2. FONTE DE DADOS

Foi construída uma Base Nacional de Usuários de Medicamentos de Alto Custo a partir dos registros existentes no banco de dados da APAC do Sistema de Informação Ambulatorial do SUS, utilizando-se o método de linkage determinístico-probabilístico. Consideraram-se somente os procedimentos com o código 36, relativos aos medicamentos de alto custo. O linkage teve como objetivo encontrar os registros para um mesmo paciente nos arquivos e unificá-los em um único registro. No processo de comparação, realizou-se a blocagem do arquivo unificado. Adicionalmente, compararam-se os registros com base em campos específicos através de escores, utilizando metodologia probabilística. Os campos usados foram município de residência, logradouro, UF de nascimento, dia, ano e mês de nascimento, sexo, CPF, nome, sobrenome(s) do meio, último sobrenome, nome da mãe, sobrenome(s) do meio da mãe e último sobrenome da mãe. Os procedimentos metodológicos adotados foram os mesmos aplicados na construção da “Base Nacional em Terapia Renal Substitutiva” e estão detalhadamente descritos em Cherchiglia et al [7].

Adicionalmente, foi realizado o mesmo procedimento de linkage dos registros da Base Nacional de Usuários de Medicamentos de Alto Custo com o Sistema de Informação de Mortalidade (SIM). O objetivo deste relacionamento foi validar as informações de mortalidade dessa base de dados com as informações oriundas do SIM, também adotando procedimentos semelhantes aos aplicados na “Base Nacional em Terapia Renal Substitutiva”. A limpeza e padronização dos dados constituíram a etapa mais importante e trabalhosa desse processo, dada a grande frequência de dados inconsistentes, incompletos ou com erros de grafia. No SIM, cerca de 25% dos registros apresentam alguma informação inconsistente ou ausente, o que obriga que o software de relacionamento permita a identificação e tratamento, de forma diferenciada, de valores *missing* ou ausentes. Detalhes dos procedimentos metodológicos estão descritos em Queiroz et al [9].

3.2.3. VARIÁVEIS

Para o cálculo dos gastos foi realizada a soma dos gastos individuais por período de seguimento dividida pelo número de meses em que houve registro de gastos, obtendo-se desta forma o gasto médio *per capita*. Todos os gastos foram atualizados para dezembro de 2006,

de acordo com o Índice de Preços ao Consumidor Amplo (IPCA) [10] e descritos na moeda brasileira (real – R\$).

Os gastos individuais foram estratificados por período de seguimento e descritos de acordo com as seguintes categorias de variáveis: (i) demográficas: sexo, idade (<47 e ≥48 anos, valor da mediana utilizado como ponto de corte), região de residência no início do tratamento, ano de início de tratamento (definido pela data em que o indivíduo recebeu a primeira medicação no programa: 2000-2004); (ii) clínicas: diagnóstico no início do tratamento segundo a Classificação Internacional de Doenças (CID-10) (capítulos e diagnósticos com maiores gastos), óbitos (sim/não); e (iii) Medicamentos (terceira categoria da *Anatomical Therapeutic Chemical Code* (ATC) e princípios ativos com maiores gastos).

3.2.4. ANÁLISE DOS DADOS

A análise descritiva dos dados incluiu a distribuição de frequência para variáveis demográficas, clínicas e de medicamentos. Para a variável gasto individual realizaram-se medidas de tendência central e dispersão para cada variável e estratificado pelo período de seguimento. Teste-t e teste-t para múltiplas comparações foram utilizados para comparar diferenças entre médias. O nível de significância adotado foi 5%. Não foi realizada comparação estatística de médias para variáveis referentes ao diagnóstico e medicamentos devido ao elevado número de categorias apresentadas. Todas as análises foram realizadas com o software SPSS®17.

3.2.5. ASPECTOS ÉTICOS

O estudo foi submetido e aprovado pela Comissão de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais (Parecer nº ETIC0101/06).

3.3. RESULTADOS

A população atendida pelo programa no período de 2000-2004 foi 611.419. O gasto total no período de 2000-2004 com medicamentos foi de R\$2.931.351.490,21; gasto total per capita de R\$4.794,34±20.992,21 (amplitude 2.115.922,46) e mediana de R\$1.006,22.

Mulheres representavam 63,5% da coorte. O gasto mensal per capita com medicamentos foi maior em indivíduos do sexo masculino durante o período de seguimento (Tabela 1).

Tabela 1 – Distribuição dos gastos individuais com medicamentos de Alto Custo, de acordo com o sexo e ano de seguimento. Ministério da Saúde, 2000-2004

Seguimento	Feminino (n=388.471)				Masculino (n=222.948)				P valor
	Gasto mensal <i>per capita</i> (R\$)								
	Média	Mín	Máximo	DP	Média	Mín	Máximo	DP	
1º ano	325,74	0,06	48.684,16	1.062,86	474,44	0,10	47.001,71	1.214,74	*
2º ano	314,91	0,06	49.406,78	1.077,40	431,71	0,23	49.547,71	1.099,40	*
3º ano	318,01	0,06	48.143,88	1.212,59	426,29	0,22	39.729,24	1.157,68	*
4º ano	321,87	0,19	46.382,28	1.243,55	417,27	0,22	41.070,18	1.092,03	*
5º ano	381,47	0,17	47.313,40	1.406,78	447,28	0,22	47.765,26	1.080,30	*
Geral	312,39	0,06	48.684,16	1.021,18	458,47	0,10	47.001,71	1.184,07	*

Nota: * = p valor <0,05 com teste de t / Todos os registros de gastos foram atualizados para dezembro de 2006 / mín= mínimo / DP = Desvio padrão

A idade média dos indivíduos foi de 46,46±20,41 e mediana 48 anos. O gasto médio mensal com medicamentos foi maior para indivíduos com idade até 47 anos, comparando-se aos maiores de 48 anos, durante todo o período de seguimento (Tabela 2).

Tabela 2 - Distribuição da média dos gastos do Ministério da Saúde com medicamentos de Alto Custo de 2000-2004, de acordo com a idade dos indivíduos no decorrer do período de seguimento

Seguimento	Idade								P valor
	Até 47 anos (n=303.860)				Maiores de 48 anos (n=307.009)				
	Gasto mensal <i>per capita</i> (R\$)								
	Média	Mín	Máximo	DP	Média	Mín	Máximo	DP	
1º ano	479,85	0,06	48.684,16	1.306,64	281,07	0,06	47.624,31	894,10	*
2º ano	493,39	0,06	49.547,71	1.350,91	229,24	0,23	45.961,76	713,45	*
3º ano	493,74	0,22	47.011,69	1.452,46	212,46	0,06	48.143,88	768,44	*
4º ano	481,30	0,22	46.382,28	1.402,67	210,19	0,19	44.523,72	785,48	*
5º ano	521,49	0,17	47.765,26	1.489,91	247,52	0,19	40.313,09	810,63	*
Geral	462,16	0,06	48.684,16	1.254,12	270,10	0,06	47.624,31	877,55	*

Nota: * = p valor <0,05 com teste de t / Todos os registros de gastos foram atualizados para dezembro de 2006 / mín= mínimo / DP = Desvio padrão

Em relação à região de residência, 41,9% dos indivíduos residiam na região Sudeste, 29,7% na Nordeste, 11,0% na Sul, 10% na Norte e 7,4% na região Centro-Oeste. A tabela 3 demonstra os gastos médios mensais com medicamentos nas regiões do Brasil. A região Sudeste apresentou os maiores gastos médios com medicamentos e a região Nordeste, os menores durante todo o período de seguimento. Outras regiões como Norte e Sul também apresentaram maiores gastos que a Centro-Oeste, Nordeste e Norte em determinados períodos de seguimentos (tabela 3).

Tabela 3 - Distribuição da média dos gastos do Ministério da Saúde com medicamentos de Alto Custo, de 2000-2004, de acordo com a região de residência dos indivíduos no primeiro registro na APAC no decorrer do período de seguimento

Segui- mento	C-oeste (CO)		Nordeste (NE)		Norte (N)		P valor	Sudeste (SE)		P valor	Sul (S)		P valor
	Gasto mensal <i>per capita</i> (R\$)							Gasto mensal <i>per capita</i> (R\$)			Gasto mensal <i>per capita</i> (R\$)		
	Média	DP	Média	DP	Média	DP		Média	DP		Média	DP	
1º ano	354,26	980,81	342,24	914,35	365,69	1.030,74	NE*	414,52	1.292,12	CO*, NE*, N*, S*	380,46	1.106,79	CO*, NE*
2º ano	337,67	1.068,04	308,32	845,59	326,62	926,67		400,74	1.250,08	CO*, NE*, N*, S*	368,80	1.025,18	NE*, N*
3º ano	294,44	1.065,16	285,09	940,47	330,54	986,81		417,77	1.377,47	CO*, NE*, N*, S*	370,62	1.049,33	CO*, NE*
4º ano	279,76	1.103,58	255,11	876,04	337,67	1.005,52	NE*	424,30	1.360,05	CO*, NE*, N*, S*	376,73	972,80	CO*, NE*
5º ano	282,37	867,09	291,41	888,09	441,12	1.491,24	CO*, NE*	471,98	1.459,26	CO*, NE*, S*	425,45	1.020,46	CO*, NE*
Geral	337,09	940,47	328,11	889,04	355,22	985,64	NE*	401,46	1.255,53	CO*, NE*, N*, S*	359,43	1.044,29	NE*

Nota: * = p valor <0,05 com teste de t para múltiplas comparações / Todos os registros de gastos foram atualizados para dezembro de 2006 / DP=Desvio padrão.

Em relação à data de início de tratamento, 24,5% dos indivíduos iniciaram o tratamento em 2000; 12,4% em 2001, 16,5% em 2002, 22,9% em 2003, e o restante (23,6%) em 2004. Em geral, observa-se que as maiores médias de gastos per capita ocorreram para indivíduos que iniciaram o tratamento em 2000, independentemente do período de seguimento. Para o primeiro ano de seguimento, a média dos gastos para indivíduos que iniciaram tratamento em 2000 foi de R\$517,75±1.226,81 e para indivíduos que iniciaram em 2001 R\$366,35±975,99, R\$291,60±926,30 (2002), R\$323,81±1.090,82 (2003) e R\$360,19±1.220,97 (2004). Para o segundo ano de seguimento, a média dos gastos para indivíduos que iniciaram o tratamento em 2000 foi R\$477,58±1.234,20 e para os anos subsequentes foram de R\$295,51±966,52 (2001), R\$285,76±994,17 (2002) e R\$286,92±976,12 (2003). Para o terceiro ano de seguimento, a média de gastos para indivíduos que iniciaram o tratamento em 2000 foi de R\$400,67±1.277,64, maior que indivíduos que iniciaram em 2001 (R\$327,64±1108,14) e 2002 (R\$308,05±1059,83). Para o quarto ano de seguimento, a média dos gastos foi R\$371,73±1.252,93 para indivíduos que iniciaram o tratamento em 2000 e menor para os que iniciaram em 2001 (R\$337,51±963,09).

Observou-se maior prevalência dos diagnósticos agrupados nos capítulos da CID-10 referentes às doenças do aparelho geniturinário, doenças do sistema osteomuscular e do tecido conjuntivo e doenças endócrinas, nutricionais e metabólicas, totalizando 57,7%. Em relação aos gastos, os maiores valores de médias foram observadas para indivíduos com diagnósticos de doenças infecciosas e parasitárias, doenças do sangue e dos órgãos hematopoiéticos e alguns transtornos imunitários e doenças do aparelho respiratório (Tabela 4). Os diagnósticos que apresentaram as maiores médias de gastos foram outras esfingolipidoses (R\$21.867,36±10.397,31), síndrome Di George (R\$6.806,28±11.668,42), anemia hemolítica autoimune induzida por droga (R\$5.609,17±6.765,84), outras anemias hemolíticas autoimunes (R\$5.179,72±4.486,30), púrpuras trombocitopênica idiopática (R\$4.552,59±4.743,31), síndrome de Guillain-Barré (R\$4.492,50±4.313,56), outras deficiências imunitárias combinadas (R\$3.987,23±4.995,15), miastenia gravis (R\$3.484,67±4.836,10) e esclerose múltipla (R\$3.258,43±1.429,95).

Tabela 4 - Frequência e distribuição da média dos gastos do Ministério da Saúde com medicamentos de Alto Custo no primeiro ano de acompanhamento dos indivíduos, de acordo com o diagnóstico agrupados em capítulos da CID-10. Brasil, 2000-2004.

	Diagnóstico	Gasto mensal <i>per capita</i> (R\$)			
		N	N (%)	Média	DP
I	Algumas doenças infecciosas e parasitárias	31.345	5,1	1.385,84	2.327,15
II	Neoplasias	7380	1,2	342,44	551,00
III	Doenças do sangue e dos órgãos hematopoiéticos e alguns transtornos imunitários	7527	1,2	1.143,48	2.213,37
IV	Doenças endócrinas, nutricionais e metabólicas	84.790	13,9	410,36	1.813,53
V	Transtornos mentais e comportamentais	60.841	10,0	240,61	217,79
VI	Doenças do sistema nervoso	55.248	9,0	619,59	1.326,22
VII	Doenças do olho e anexos	372	0,1	379,16	344,42
IX	Doenças do aparelho circulatório	12.142	2,0	421,22	244,46
X	Doenças do aparelho respiratório	14.455	2,4	786,55	1.544,87
XI	Doenças do aparelho digestivo	17.734	2,9	171,86	551,28
XII	Doenças da pele e do tecido subcutâneo	31.156	5,1	203,65	216,16
XIII	Doenças do sistema osteomuscular e do tecido conjuntivo	132.608	21,7	83,54	374,99
XIV	Doenças do aparelho geniturinário	135.144	22,1	315,71	634,20
XV	Gravidez, parto e puerpério	48	0,0	429,77	179,87
XVI	Algumas afecções originadas no período perinatal	4	0,0	404,94	406,31
XVII	Malformações congênitas, deformidades e anomalias cromossômicas	2.563	0,4	538,11	549,38
XVIII	Sintomas, sinais e achados anormais de exames clínicos e de laboratório não classificados em outra parte	624	0,1	708,20	526,03
XIX	Lesões, envenenamento e algumas outras consequências de causas externas	124	0,0	328,95	434,59
XX	Causas externas de morbidade e de mortalidade	11	0,0	544,90	344,05
XXI	Fatores que influenciam o estado de saúde e o contato com os serviços de saúde	17.303	2,8	718,07	683,52

Nota: Todos os registros de gastos foram atualizados para dezembro de 2006 / DP = Desvio padrão

De acordo com as categorias da ATC, os grupos químicos de medicamentos que tiveram maior prevalência de uso foram as preparações antianêmicas, drogas que afetam a estrutura óssea e a mineralização e os antipsicóticos. As maiores médias de gastos foram para os componentes sanguíneos e soluções perfusionadas, hormônios hipotalâmicos e imunoglobulinas (Tabela 5). Considerando-se os princípios ativos, as maiores médias de gastos foram para indivíduos que utilizavam os seguintes medicamentos no início do tratamento: imiglucerase (R\$22.211,41±10.270,03), infliximabe (R\$5.945,58±3.010,77), interferon α -peguilado (R\$5.599,29±2.449,74), interferon β -1a (R\$3.473,07±1.579,15), octreotida (R\$3.231,10±2.099,96), interferon β -1b (R\$3.166,57±1.147,00), salmeterol (R\$3.124,22±2.451,61), octreotida Lar (R\$3.119,92±2.189,26), dornase- α (R\$2.572,13±1.338,26) e imunoglobulina (R\$2.416,64±3.727,35). É interessante notar que imiglucerase, interferon α -peguilado e interferon β -1a estão entre os medicamentos que geram os maiores gastos totais no Programa, pelo Ministério da Saúde.

Tabela 5 - Frequência e distribuição da média dos gastos do Ministério da Saúde com medicamentos de Alto Custo no primeiro ano de acompanhamento dos indivíduos, de acordo com seus grupos químicos (ATC). Brasil, 2000-2004.

Grupo químico	N	N %	Gasto mensal <i>per capita</i>	
			(R\$)	
			Média	DP
Componente sanguíneo e soluções perfusionadas	466	0,1	22.211,41	10.270,03
Hormônios Hipotalâmicos	707	0,1	3.173,69	2.143,92
Imunoglobulinas	3.504	0,6	2.416,47	3.725,79
Citocinas e Imunomoduladores	28.549	4,7	1.779,16	2.238,16
Antivirais de ação direta	8.178	1,3	1.390,37	2.336,40
Supressores da tosse, exceto combinações com expectorantes	1.179	0,2	1.076,40	1.490,97
Relaxantes musculares, agentes de ação periférica	5.078	0,8	1.010,89	1.878,57
Quaisquer outros produtos terapêuticos	1.388	0,2	974,46	1.000,39
Adrenérgicos, Inalantes	10.889	1,8	902,64	1.657,31
Digestivos, incluindo enzimas	1.221	0,2	877,08	1.135,54
Outras drogas do sistema nervoso	1.133	0,2	849,81	184,55
Hormônios do lobo pituitário anterior e análogos	10.576	1,7	780,61	593,43
Digestivos, incluindo enzimas	1.812	0,3	490,34	693,89

Agentes Imunossupressores	44.346	7,3	479,01	790,67
Outras drogas sistêmicas para doenças obstrutivas das vias aéreas	3.506	0,6	432,72	1.060,01
Hormônios do lobo pituitário posterior	2.752	0,5	408,29	1.028,89
Antibacteriano Quinolona	61	0,0	386,84	895,19
Agentes Alquilantes	54.157	8,9	380,03	691,18
Antimetabólitos	118	0,0	349,54	1.075,00
Outras preparações antianêmicas	72.497	11,9	302,98	234,21
Contraceptivos Hormonais de uso sistêmico	2.562	0,4	285,00	668,34
Drogas anti-demência	13.674	2,2	281,84	835,56
Drogas usadas em desordens Aditivas	142	0,0	278,06	607,31
Fórmulas infantis	863	0,1	254,33	217,51
Antipsicóticos	60.886	10,0	240,42	214,52
Vitaminas A e D, incluindo combinações das duas	44.451	7,3	229,79	239,06
Antipsóricos de uso sistêmico	12.748	2,1	208,86	271,14
Preparações antiacne de uso sistêmico	17.235	2,8	189,93	143,76
Preparações de ferro	10.583	1,7	175,81	214,58
Antiepléticos	17.506	2,9	173,32	169,20
Hormônios anti-paratireóide	28.651	4,7	131,49	213,58
Antidiarréico, Anti-inflamatório intestinal/agentes Anti-infecciosos	15.091	2,5	128,18	233,99
Agentes Antirreumáticos Específicos	1827	0,3	116,09	223,44
Outros hormônios sexuais e moduladores do sistema genital	11.663	1,9	112,21	189,41
Agentes Dopaminérgicos	11.207	1,8	111,75	139,32
Corticosteróides de uso sistêmico	239	0,0	104,15	353,17
Outros produtos ginecológicos	11.168	1,8	96,46	206,20
Opióides	895	0,1	92,55	206,36
Redutores de colesterol e triglicérides	26.884	4,4	64,45	110,81
Agentes Anticolinérgicos	521	0,1	57,48	68,49
Antimalárico	1839	0,3	42,14	324,12
<i>Missings</i>	564	0,1	37,08	112,49
Drogas que afetam a estrutura óssea e a mineralização	66.614	10,9	26,50	60,56
Preparações para tireóide	1.489	0,2	14,06	95,80
Total	611.419	100,0	379,96	1.122,91

Nota: Todos os registros de gastos foram atualizados para dezembro de 2006 / DP = Desvio padrão

Detectou-se 40.941 óbitos (6,7% do total). Em relação aos gastos, no primeiro ano de seguimento dos indivíduos, não houve diferença estatisticamente significativa entre as médias dos gastos dos indivíduos que evoluíram para óbito ou não. Nos seguimentos subsequentes, observou-se que as médias dos gastos foram maiores para indivíduos que sobreviveram (Tabela 6).

Tabela 6 – Distribuição dos gastos de acordo com a ocorrência ou não de óbitos em indivíduos atendidos pelo Programa de Medicamentos de Alto Custo do Ministério da Saúde. Brasil, 2000-2004.

Período de seguimento	Óbito								P valor
	Não				Sim				
	Gasto mensal <i>per capita</i> (R\$)								
	Média	Mín	Máximo	DP	Média	Mín	Máximo	DP	
1º ano	379,87	0,06	48.684,16	1.141,75	381,28	0,24	44.811,30	816,49	
2º ano	363,02	0,06	49.547,71	1.112,12	337,06	0,24	38.257,15	721,37	*
3º ano	369,32	0,06	48.143,88	1.215,24	273,65	0,88	40.117,34	823,45	*
4º ano	370,85	0,19	44.523,72	1.195,54	228,63	2,97	46.382,28	899,89	*
5º ano	415,15	0,17	47.765,26	1.281,94	292,76	0,73	21.679,41	731,65	*
Geral	366,60	0,06	48.684,16	1.103,36	352,60	0,24	40.983,58	799,86	*

Nota: * = p valor <0,05 com teste de t / Todos os registros de gastos foram atualizados para dezembro de 2006 / Mín= mínimo / DP = Desvio padrão

3.4. DISCUSSÃO

No geral, os gastos per capita com medicamentos de Alto Custo foram elevados (média de R\$4.794,34/ano) comparando-se ao gasto per capita em saúde (R\$216,30 em 2002) [11]. Embora não diretamente comparáveis, apresentam-se também superiores aos gastos públicos per capita com medicamentos pelos países de alta renda, em 2003, estimados pela OMS em US\$73.6 (24.6, 204.3) [12]. Superam ainda os gastos per capita com medicamentos e outros produtos médicos não duráveis observados em 2004 nos países da OCDE com economias de

alta renda, que variaram entre US\$212.00 (Nova Zelândia) e US\$756.00 (Estados Unidos) (valores em dólares, paridade do poder de compra) [13].

Observaram-se maiores médias de gastos per capita para indivíduos do sexo masculino e maior utilização do programa por indivíduos do sexo feminino. Na literatura já está bem estabelecido o maior uso de serviços pelas mulheres [14-16]. Mas geralmente elas apresentam mais doenças crônicas do que os homens e com menor gravidade [17,18], explicando, em parte, o maior gasto entre indivíduos do sexo masculino.

Maiores gastos ocorreram em indivíduos mais jovens. Este achado está discrepante com a literatura, que mostra que idades mais avançadas requerem maior utilização de serviços, internações hospitalares, maior uso de medicamentos [19], e conseqüentemente, maiores gastos. Todavia, para essa avaliação devem-se considerar os diferentes diagnósticos, suas características e custos, além de aspectos relacionados ao acesso ao programa. Uma avaliação em âmbito nacional do PMAC indicou a necessidade de definição, pelos Estados, de arranjos para melhorar o acesso, como a adoção de um grau de desconcentração na prestação do serviço que não tornasse demasiadamente oneroso o deslocamento dos doentes e que fosse compatível com a sua condição clínica. Pacientes que residem distante dos centros de dispensação geralmente são obrigados a superar obstáculos adicionais para terem acesso aos medicamentos, os quais se somam àqueles decorrentes de sua condição de enfermos [20]. É razoável supor que esses obstáculos apresentem-se com maior intensidade aos pacientes mais idosos, especialmente aqueles mais debilitados, portadores de condições de saúde que, em geral, requerem maiores gastos. Corrobora esta suposição uma pesquisa desenvolvida em cinco países que constatou que consultas a médicos no consultório, hospital ou telefone diminuem com a idade, aumentando as consultas no domicílio [21]. Análise de dados da Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios, realizada no Brasil em 1998, mostrou que a procura por atendimento médico entre homens e mulheres acima de 60 anos não aumentou com a idade [22].

Alguns estudos nacionais que analisaram medicamentos de alto custo para o tratamento das terapias renais substitutivas [23] e hepatite crônica B [24] não observaram diferenças nos gastos considerando-se a idade. Outras avaliações mais específicas seriam necessárias para se verificar possíveis diferenças relacionadas à idade.

As regiões Sudeste e Nordeste apresentaram, respectivamente, as maiores e as menores médias de gastos com medicamentos. Esse fato pode estar relacionado à organização dos serviços de saúde – recursos disponíveis e características da oferta (disponibilidade de médicos, hospitais, ambulatórios) [25], que mostra condições mais favoráveis nas regiões Sudeste e Sul. Não obstante, constatou-se a inexistência de uma organização padrão para o programa no Brasil, sendo imprescindível um diagnóstico dos serviços prestados, como pressuposto para a discussão da estrutura organizacional necessária para a oferta adequada deste serviço [20]. Outra questão que pode explicar essas diferenças são as inequidades regionais, como observado em estudo que descreveu os gastos per capita com atenção ambulatorial e hospitalar. Foram detectados maiores gastos na região Sudeste e Sul comparando-se aos gastos na região Nordeste, Centro-Oeste e Norte [26].

Além disso, apesar de existirem protocolos clínicos, no quais são indicados diferentes medicamentos para o tratamento de doenças, a seleção da alternativa terapêutica depende da pactuação de cada estado e/ou fica a critério do médico prescritor, a exemplo do que ocorre com os medicamentos para tratamento da osteoporose [27].

Maiores médias de gastos per capita ocorreram para indivíduos que iniciaram o tratamento em 2000. Isto pode ser explicado em parte porque foi somente após a Política Nacional de Medicamentos (1998) que houve a criação ou ampliação de programas destinados a garantir o acesso da população a medicamentos [28]. Assim, é certo que os anos subsequentes caracterizaram-se pelo rápido aumento da alocação de recursos com a finalidade de suprir a demanda por medicamentos [29].

Os indivíduos que apresentaram maiores médias de gastos tinham diagnósticos, geralmente, de doenças órfãs, raras e genéticas. O tratamento dessas doenças pelo SUS representa um grande avanço no acesso a medicamentos no sistema público de saúde, uma vez que a maioria da população não tem como arcar com os custos do tratamento e a não provisão de uma terapia farmacológica implica em aumento da morbimortalidade. Ademais, o gasto com medicamentos pode diminuir outros gastos no cuidado com a saúde, sem afetar a saúde da população, sendo uma estratégia efetiva para diminuir a média geral dos gastos com a saúde [31].

No primeiro ano de seguimento dos indivíduos que evoluíram para óbito não houve diferença entre as médias dos gastos comparando-se aos que não morreram. Do segundo ao quinto ano,

as médias dos gastos foram maiores para indivíduos que sobreviveram. Isto pode estar ocorrendo em virtude das diferenças de tecnologias utilizadas, sendo necessárias análises específicas por diagnóstico para avaliar essas diferenças, que não é o foco deste estudo.

As avaliações econômicas baseiam-se no custo de oportunidade, isto é, a aplicação de recursos em determinadas tecnologias implica em não provisão de outras [32]. Nesse sentido, deve-se dar atenção aos medicamentos que apresentam alto valor agregado, como a imiglucerase, de forma a evitar desperdício de recursos. Medicamentos que apresentam alto custo total em virtude do alto consumo também devem ter estratégias específicas de programação e aquisição de forma a permitir compras a um menor custo possível. A organização da Assistência Farmacêutica é um dos componentes principais nesse aspecto, que enfoca desde a programação de medicamentos até seu uso racional, permitindo uma alocação eficiente e obtendo-se o maior valor dos recursos empregados.

Dado o alto grau de inovação tecnológica do setor saúde, novos procedimentos são incorporados, muitas vezes de forma acelerada e mesmo antes que evidências suficientes comprovem sua segurança, eficácia e efetividade [33]. E, frequentemente, estão associadas ao aumento dos custos em relação a tecnologias pré-existentes. Acresce-se que os recursos da sociedade são sempre finitos frente à sua demanda. Como consequência, existe um permanente conflito entre uso de recursos e necessidade de escolher entre alocações alternativas [33]. As avaliações econômicas em saúde, como as avaliações de custo-efetividade e custo-utilidade buscam analisar se os benefícios incorporados pelas novas tecnologias compensam seus custos adicionais. Nesse sentido, estudos de gastos, como o presente trabalho, são úteis para se definir o perfil dos gastos e estabelecer quais grupos de doenças deverão ser foco de avaliação. Doenças que apresentam elevado gasto médio individual, para as quais existem diferentes estratégias terapêuticas, devem ser alvos prioritários de avaliação. Ademais, os resultados apresentados poderão servir de subsídio na composição dos custos para diferentes avaliações econômicas.

Uma das limitações do estudo consiste na utilização de base de dados administrativos, considerando os seus aspectos estruturais – como lacunas de informação clínica, dificuldades na codificação dos procedimentos e o caráter de faturamento, que restringem a possibilidade de desenvolvimento de avaliações a partir dessas informações. Outra limitação diz respeito à desatualização dos dados, dado que o programa a partir de 2006 sofreu alterações tanto na

estrutura quanto na forma de financiamento. Apesar disso, destaca-se a escassez de estudos dessa natureza, a dificuldade em se trabalhar com pareamento de bases de dados tão extensas e com tantas peculiaridades e a grande potencialidade dos dados disponíveis em traçar a trajetória do usuário nos serviços de saúde, conforme descrito em estudos que utilizaram bases de dados administrativas [7,34].

Estima-se que o SUS seja responsável pela provisão da atenção à saúde a 75,5% dos cidadãos brasileiros [35] e os medicamentos representam parcela substancial dos gastos públicos em saúde. Uma melhor compreensão do perfil dos pacientes que utilizam o PMAC, assim como os gastos envolvidos, pode subsidiar ações que objetivem maior eficiência das políticas públicas de saúde, sem prejuízo de sua efetividade.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Brasil. Constituição da República Federativa do Brasil. Diário Oficial da União, 05 out 1988.
2. Brasil. Conselho Nacional de Secretários de Saúde. Documenta 20. Brasília: CONASS, 2010. 108p.
3. Brasil. Portaria GM nº 2.577 de 2006. Aprova o Componente de Medicamentos de Dispensação Excepcional. Diário Oficial da União, 27 out 2006.
4. Brasil. Portaria nº2981. Aprova o Componente Especializado da Assistência Farmacêutica. Diário Oficial da União, 01 dez 2009.
5. Brasil. Conselho Nacional de Secretários de Saúde. Assistência Farmacêutica no Sistema Único de Saúde. Brasília: CONASS, 2007.
6. Brasil. Conselho Nacional de Secretários de Saúde. Documenta 5. Brasília: CONASS, 2004. 64p.
7. Cherchiglia ML, Guerra Júnior AA, Andrade EIG et al. A construção da base de dados nacional em terapia renal substitutiva (TRS) centrada no indivíduo: aplicação do método de linkage determinístico-probabilístico. R Bras Est Pop 2007;24:163-7.
8. Sawyer DO, Leite IC, Alexandrino R. Perfis de utilização do serviços de saúde no Brasil. Cien Saude Colet 2002;7(4):757-76.
9. Queiroz OV, Guerra Júnior AA, Machado CJ et al. A construção da Base Nacional de Dados em Terapia Renal Substitutiva (TRS) centrada no indivíduo: relacionamento dos registros de óbitos pelo subsistema de Autorização de Procedimentos de Alta Complexidade

(Apac/SIA/SUS) e pelo Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM) – Brasil, 2000-2004. *Epidemiol Serv Saude* 2009;18(2):193-6.

10. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Indicadores de Preços. Disponível em: <http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/indicadores/precos/ipca15/defaultipca15.shtm>. Acesso em jan/2008.

11. World Health Organization (WHO). National Health Accounts. Available from: <http://www.who.int/nha/country/bra/en/>. Cited in: 16/oct/2009.

12. World Health Organization (WHO). Using indicators to measure country pharmaceutical situations. Fact Book on WHO Level I and Level II monitoring indicators. Geneva: WHO, 2006.

13. OECD Health data 2010. Frequently requested data. Available from: http://www.oecd.org/document/16/0,3746,en_2649_37407_2085200_1_1_1_37407,00.html Cited in: 05/jan/2010.

14. Lima-Costa MF, Loyola Filho AI. Fatores associados ao uso e à satisfação com os serviços de saúde entre usuários do Sistema Único de Saúde na região metropolitana de Belo Horizonte, Estado de Minas Gerais, Brasil. *Epidemiol. Serv. Saúde* 2008;17(4):247-57.

15. Verbrugge LM. The Twain meet: empirical explanations of sex differences in health and mortality. *J Health Soc Behav* 1989;30(3):282-304.

16. Capilheira MF, Santos IS. Fatores individuais associados à utilização de consultas médicas por adultos. *Rev Saude Publica* 2006;40(3):436-43.

17. Travassos C, Viacava F, Pinheiro R, Brito A. Utilização dos serviços de saúde no Brasil: gênero, características familiares e condição social. *Rev Panam Salud Publica* 2002;11(5-6):365-73.

18. Mendoza-Sassi R, Lberia JU. Utilización de los servicios de salud: una revisión sistemática sobre los factores relacionados. *Cad Saude Publica* 2001;17(4):819-32.

19. Pinheiro RS, Viacava F, Travassos C et al. Gênero, morbidade, acesso e utilização de serviços de saúde no Brasil. *Cien Saude Colet* 2002;7(4):687-707.

20. Blatt CR, Farias MR. Diagnóstico do Programa de Medicamentos Excepcionais do Estado de Santa Catarina - Brasil. *Lat Am J Pharm* 2007;26(5):776-83.

21. Rowland D. A Five-nation perspective on the elderly. *Health Aff* 1992;11:205-15.

22. Lima-Costa MF, Barreto SM, Giatti L. Condições de saúde, capacidade funcional, uso de serviços de saúde e gastos com medicamentos da população idosa brasileira: um estudo descritivo baseado na Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios. *Cad Saude Publica* 2003;19(3):735-43.

23. Guerra Junior AA, Acurcio FA, Andrade EIG et al. Ciclosporina versus tacrolimus no transplante renal no Brasil: uma comparação de custos. *Cad Saude Publica* 2010;26(1):163-74.
24. Almeida AM, Cherchiglia ML, Andrade EIG et al. Epidemiologic profile and expenses of the Unified Health System (SUS) in the Program of High Cost Medicines (PHCM) to the treatment of chronic hepatitis B – 2000 to 2004, in Brazil. *JBES* 2009;1(2):80.
25. Travassos C, Martins M. Uma revisão sobre os conceitos de acesso e utilização de serviços de saúde. *Cad Saude Publica* 2004;20(2):S190-8.
26. Ugá MA, Piola FP, Porto SM et al. Descentralização e alocação de recursos no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS). *Cien Saude Colet* 2003;8(2):417-37.
27. Brasil. Portaria GM nº470. Aprova, na forma do Anexo desta Portaria, o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas - Osteoporose -, Bifosfonados, Calcitonina, Carbonato de Cálcio, Vitamina D, Estrógenos e Raloxifeno. *Diário Oficial da União* 24 jul 2002.
28. Brasil. Portaria nº3.916. Aprova a Política Nacional de Medicamentos. *Diário Oficial da União* 10 nov 1998.
29. Vieira FS. Gasto do Ministério da Saúde com medicamentos: tendência dos programas de 2002 a 2007. *Rev Saude Publica* 2009;43(4):674-81.
30. Araújo DN, Passos RBF, Souza CPR et al. Financiamento do tratamento de doença de alto custo no Brasil. *JBES* 2009(1);1:44-51.
31. Crémieux PI, Ouellete P, Petit P. Do drug reduce utilization of other healthcare resources? *Pharmacoeconomics* 2007;25(3):209-21.
32. Palmer S, Raftery J. Opportunity cost. *BMJ* 1999;318:1551-2.
33. Ministério da Saúde. Diretrizes Metodológicas: Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde. Brasília, Ministério da Saúde: 2009.150p.
34. Acurcio FA, Brandão CMR, Almeida AM et al. Perfil demográfico e epidemiológico dos usuários de medicamentos de alto custo no Sistema Único de Saúde. *REBEP* 2009;26:263-82.
35. Bahia L, Costa AJL, Fernandes F et al. Segmentação da demanda dos planos e seguros privados de saúde: uma análise das informações da PNAD/98. *Cien Saude Colet* 2002;7(4):671-86.

4. ARTIGO 2 - ANÁLISE FARMACOECONÔMICA DAS ESTRATÉGIAS
DE TRATAMENTO DA OSTEOPOROSE EM MULHERES NA PÓS-
MENOPAUSA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

Pharmacoeconomic analysis of strategies to treat osteoporosis postmenopausal: a systematic review

Cristina Mariano Ruas Brandão¹; Gustavo Pinto da Matta Machado²; Francisco de Assis Acurcio³

1. Doutoranda em Saúde Pública pela Universidade Federal de Minas Gerais ; Analista de gestão e Saúde - Economia da Saúde na Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais
Doutoranda

2. Doutor em Saúde Pública pela Universidade Federal de Minas Gerais Professor do Departamento de Clínica Médica da Universidade Federal de Minas Gerais

3. Pós-doutor em Economia da Saúde pela Universitat Pompeu Fabra Professor titular da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Minas Gerais

Trabalho submetido em: 13/10/2011 10:05:19

Instituição: Universidade Federal de Minas Gerais Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais

Correspondência: Avenida Alameda Álvaro Celso, nº 100. Bairro Funcionários. Belo Horizonte/MG.

Suporte Financeiro: Cristina Mariano Ruas Brandão foi bolsista de doutorado pela Fapemig; Francisco de Assis Acurcio é bolsista de produtividade em Pesquisa nível II do CNPq e do Programa de Pesquisador Mineiro da Fapemig

Submetido para: Revista Brasileira de Reumatologia

Descritores: Osteoporose Pós-Menopausa; Revisão; Economia da Saúde

Key-words: Osteoporosis, Postmenopausal; Review; Health Economics

Resumo

A osteoporose, principalmente na pós-menopausa, apresenta alto impacto socioeconômico para o indivíduo e para a sociedade. Existem vários medicamentos para sua prevenção e

tratamento, entretanto, observa-se ampla variação na eficácia e nos custos relacionados. Diversas avaliações econômicas têm sido conduzidas a fim de se avaliar as estratégias mais eficientes. O objetivo desse trabalho foi conduzir uma revisão sistemática das avaliações econômicas realizadas no Brasil e no mundo, enfocando o tratamento da osteoporose na pós-menopausa. Foi realizada uma busca de artigos sobre avaliação econômica de medicamentos para o tratamento da osteoporose na pós-menopausa, na base de dados PubMed e Lilacs. No geral, os bisfosfonatos foram as estratégias mais avaliadas e que resultaram em melhores relações custo-efetividade incrementais. Terapia Hormonal, suplementação de cálcio e vitamina D, ranelato de estrôncio, raloxifeno, teriparatida e denosumabe foram avaliados e apresentaram resultados variáveis dependendo da perspectiva adotada, do país e das premissas assumidas para cada estudo. Não foi possível extrapolar nenhum dos resultados para a população brasileira, limitando sua utilização pelos tomadores de decisão.

Abstract

Osteoporosis, especially in post-menopausal women, has a high socio-economic impact for the individual and the society. There are several medications for its prevention and treatment, however, there is wide variation in effectiveness and in costs. Several economic evaluations have been conducted in order to evaluate the most effective strategies. The aim of this study was to conduct a review of economic evaluations conducted in Brazil and abroad, focusing on the treatment of postmenopausal osteoporosis. We performed a search of articles on economic evaluation of medicines for the treatment of postmenopausal osteoporosis in PubMed and Lilacs. In general, bisphosphonates were the most valued strategies and resulted in better incremental cost effectiveness. Replacement therapy hormonal, vitamin D and calcium, strontium ranelate, raloxifene, teriparatide and denosumab were evaluated and showed varying results depending on the perspective of the country and the assumptions made for each study. It was not possible to extrapolate the results to any population, limiting their use by decision makers.

4.1. INTRODUÇÃO

A osteoporose implica no risco aumentado de fraturas. A ocorrência de fraturas leva a consequências para o indivíduo e para a sociedade como um todo.¹ As mulheres, especialmente após os 50 anos, são as mais vulneráveis a sofrerem fraturas devido às alterações hormonais da pós-menopausa, responsáveis pela diminuição da massa óssea. O aumento da expectativa de vida em muitas partes do mundo significa que mulheres agora vivem mais de um terço de suas vidas após a menopausa e que o número de mulheres na pós-menopausa está aumentando. No Brasil, por exemplo, o número de mulheres após os 50 anos era de 10.345.440 em 1990, após 20 anos esse número praticamente duplicou, sendo que o número de mulheres é 18,0% maior que o número de homens.² Tendência também apresentada em outros países da América e da Europa.¹ Considerando-se o envelhecimento populacional, o aumento da expectativa de vida e a feminização das idades mais avançadas, torna-se grande o impacto socioeconômico da osteoporose.

Segundo o *Latin American Vertebral Osteoporosis Study* (LAVOS), estudo de base populacional, a prevalência de fraturas vertebrais radiográficas em mulheres nos países da América Latina é de 11,18% (IC 9,23-13,4).³ Em estudo conduzido no Brasil, *The Brazilian Osteoporosis Study* (BRAZOS), foi encontrada prevalência de 15,1% de fraturas em mulheres e 6,0% de osteoporose.⁴ Lopes et al⁵ encontraram que mulheres tiveram maior prevalência de fraturas osteoporóticas que homens, sendo os principais locais de acometimento o antebraço (6,0%), úmero (2,3%), fêmur (1,3%) e vértebras (1,1%). A prevalência é maior conforme o aumento da idade. Após os 40 anos, foi encontrada 33% de osteoporose e 11,5% de fraturas osteoporóticas.⁴

Os sítios anatômicos mais comumente associadas à osteoporose são as vértebras, quadris e punhos.¹ Grande número de fraturas vertebrais é assintomática e tem baixo impacto no uso de recursos em saúde, sendo estimado que somente 25% dessas fraturas sejam diagnosticadas clinicamente.⁶ Fraturas de quadris, geralmente no fêmur proximal, aumentam sua incidência conforme a idade e são associadas com significativa redução na qualidade de vida e elevada mortalidade.⁷

Os custos da sociedade podem ser considerados diretos e indiretos e estão associados tanto à prevenção e tratamento da osteoporose, quanto ao tratamento e reabilitação das fraturas. Estudo conduzido no setor terciário avaliou os custos anuais da osteoporose em mulheres na

pós-menopausa, sob a perspectiva da sociedade, e encontrou custo por paciente de 775 dólares ao ano (1998).⁸ O custo da terapia depende da estratégia de intervenção escolhida e da perspectiva analisada. Em Minas Gerais, por exemplo, os gastos médios mensais per capita com medicamentos para o tratamento da osteoporose, sob a perspectiva do SUS, foram de R\$27,64 para pacientes que utilizaram alendronato, R\$52,85 para os que utilizaram calcitriol, R\$56,73 alfacalcidol, R\$94,92 raloxifeno e R\$132,75 para os que utilizaram calcitonina sintética de salmão.⁹

Estimativas de custos hospitalares para tratamento da fratura aguda do fêmur por osteoporose em dois hospitais paulistas conveniados ao Sistema Único de Saúde (SUS) - Hospital Universitário e Santa Casa de Misericórdia encontraram que a média do custo foi de R\$8.266,25 e R\$1.949,65, respectivamente. Entretanto, os autores consideram que os custos não correspondem à realidade, estando possivelmente subestimados devido às fontes e metodologias de avaliação dos custos.¹⁰ No sistema de saúde suplementar (privado), a estimativa foi de custo por tratamento de cada fratura foi de R\$24.000,00.¹¹

O objetivo do tratamento farmacológico é a redução da incidência de novas fraturas vertebrais e não vertebrais (principalmente de quadril), responsáveis pela morbidade associada à doença. A avaliação da eficácia não tem sido suficiente para utilização desses fármacos no contexto do sistema público de saúde, levando-se em conta as limitações orçamentárias. Análises econômicas permitem a avaliação conjunta da efetividade e de distintos componentes relacionados ao custo. Diferentes abordagens metodológicas podem ser adotadas, que levam em consideração principalmente a medida de resultados. Os tipos de estudos comumente utilizados em farmacoeconomia são os estudos de minimização de custos, custo-efetividade, custo-utilidade e custo-benefício. De acordo com o tipo de análise realizada, o benefício em saúde pode ser expresso em anos de vida salvos ou expectativa de vida, para estimar 'razões de custo-efetividade'. Se a unidade de desfecho clínico ou efetividade utilizada é a preferência do paciente ou a qualidade de vida, então o estudo avalia 'razões de custo-utilidade'. Se o estudo converte o desfecho clínico em dólares ou unidade monetária, a relação calculada é expressa como 'custo-benefício'.¹²

Conforme se defina a quem o estudo se dirige ou interessa, diferentes perspectivas de avaliação econômica podem ser adotadas, o que irá influenciar nos tipos de custos que serão mensurados. As perspectivas mais comumente utilizadas nesses estudos são aquelas que

consideram o ponto de vista do paciente e da família, o dos hospitais, o do setor público, o das companhias de seguro ou o da sociedade como um todo.¹³

Os resultados nas avaliações econômicas comumente são expressos em razão média e razão adicional (incremental) de custo-efetividade. A razão custo-efetividade (RCE) é calculada dividindo-se o custo da estratégia farmacológica pelo benefício na saúde obtido com essa estratégia. A razão custo-efetividade incremental (RCEI) compara os custos adicionais de uma estratégia em relação à outra, comparando com a proporção adicional de efeitos, benefícios ou utilidades que oferecem. Enquanto a RCE enfoca uma estratégia específica, a RCEI avalia a diferença entre as duas estratégias farmacológicas, sendo, portanto, de maior aplicabilidade para tomada de decisão e, por isso, o seu uso é recomendado nas análises de custo-efetividade e custo-utilidade.¹⁴ Segundo a Organização Mundial de Saúde, são consideradas custo-efetivas as estratégias terapêuticas cuja RCEI não ultrapasse o limiar de disponibilidade a pagar de três vezes o Produto Interno Bruto (PIB) per capita de cada país.¹⁵

As medidas de resultados utilizadas nas avaliações econômicas de custo-efetividade e custo-utilidade de medicamentos para o tratamento da osteoporose são geralmente apresentadas em termos de fraturas evitadas, anos de vida ganho (AVG) ou anos de vida ajustados pela qualidade (Avaq ou Qaly - *Quality adjusted life years*). Os Avaq incorporam não só os anos de vida ganhos (quantidade), como também a qualidade de vida correspondente. Essa medida de efetividade é relevante nas situações em que existe um aumento da sobrevida em condições de saúde que não são ideais ou quando terapias não alteram a sobrevida, mas somente a qualidade de vida.¹⁴ Seu uso tem se mostrado muito útil para estimar doenças crônicas, como a osteoporose.¹⁶

Análises econômicas têm sido conduzidas para subsidiar os tomadores de decisão quanto ao valor das alternativas terapêuticas disponíveis, com o intuito de prover uma alocação eficiente dos recursos para alcançar o máximo benefício nos cuidados de saúde. Essas avaliações incorporam tanto as diferenças na eficácia dos medicamentos, quanto a variação nos custos com o tratamento da osteoporose.

Dados de eficácia de medicamentos são mais facilmente transferíveis de uma localidade para outra. Entretanto, em avaliações econômicas em saúde, existem inúmeras razões que dificultam a generalização de resultados. Aspectos relacionados à validade externa, como as diferenças das estimativas de efetividade e custos entre populações devem ser consideradas

antes de utilizar os resultados de avaliações econômicas obtidas em diferentes países. Até mesmo estudos conduzidos dentro de uma mesma localidade podem gerar resultados que não devem ser confrontados quando existem diferenças na perspectiva da avaliação.¹³ Apesar disso, a apreciação desses estudos pode ser útil no direcionamento das análises, fornecendo uma visão abrangente de aspectos relevantes para condução de estudos de custo-efetividade e custo-utilidade. Nessa perspectiva, o objetivo desse trabalho foi conduzir uma revisão sistemática das avaliações econômicas completas, realizadas no Brasil e no mundo, enfocando o tratamento da osteoporose na pós-menopausa.

4.2. MATERIAIS E MÉTODOS

4.2.1. CRITÉRIOS DE BUSCA

Foi realizada uma busca de artigos sobre avaliação econômica de medicamentos para o tratamento da osteoporose na pós-menopausa, na base de dados PubMed por meio do software Jabref versão 2.6.¹⁷ As seguintes palavras-chave foram utilizadas: {osteoporosis} and ({postmenopausal} or {post-menopausal}) and ({cost effectiveness} or {cost benefit} or {cost utility} or {economic evaluation}). Os critérios de busca foram aplicados aos títulos e resumos.

Adicionalmente, realizou-se uma busca de estudos conduzidos no Brasil na base de dados da Lilacs, com as palavras-chave {osteoporosis or osteoporose} and ({postmenopausal} or {post-menopausal} or {pós-menopausa} or {pós menopausa}).

Também foi realizada uma busca manual em revistas nacionais não indexadas. Não houve restrição de data da publicação de artigos, sendo que a busca foi feita até abril de 2012.

4.2.2. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

Os critérios de seleção dos artigos foram os seguintes:

- i. ser uma avaliação econômica completa (custo-efetividade, custo-utilidade ou custo-benefício);
- ii. ter sido conduzido em população com osteoporose pós-menopausa;

iii. ter avaliado medicamentos para o tratamento da osteoporose;

Os critérios de exclusão foram:

i. Tratamento de osteoporose após câncer de mama;

ii. População de mulheres com osteopenia;

iii. Avaliação econômica parcial;

iv. Comparação de estratégias de triagem clínica.

4.2.3. SELEÇÃO DOS ESTUDOS

A análise dos títulos e resumos quanto aos critérios de elegibilidade foi realizada por dois revisores independentes. Nos casos discordantes, foram analisados por um terceiro revisor.

4.2.4. APRESENTAÇÃO DOS RESULTADOS

Depois de aplicados os critérios de elegibilidade, realizou-se uma leitura minuciosa dos artigos e os dados foram agrupados em duas tabelas descritivas. Para facilitar a comparação entre os dados, determinou-se, a partir dos estudos, autores e ano do estudo, local onde o estudo foi realizado, perspectiva do estudo, moeda em que foi apresentado o resultado, taxa de desconto utilizada, população alvo, intervenção analisada, horizonte temporal, desfecho, razão de custo-efetividade incremental, taxa de desconto utilizada e informações a respeito dos conflitos de interesse com a indústria farmacêutica. Para apresentação dos resultados, considerou-se a ordem de publicação dos estudos.

4.3. RESULTADOS

A partir dos critérios de busca, foram encontrados 170 títulos e resumos de estudos na base de dados Pubmed. Na Lilacs foram encontrados 69 artigos e na busca manual 1. De acordo com os critérios de elegibilidade, 210 títulos e resumos foram excluídos, principalmente por não se tratarem de avaliações econômicas (n=143), avaliação de estratégias de *screening* (n=23) e outros motivos (n=44). Permaneceram 30 estudos para a revisão farmacoeconômica.

Dentre os 30 artigos apresentados, cinco foram publicados em 2006 e 2008 (cada) e quatro em 2010, três em 2003, 2004 e 2011, dois em 2002 e 2007 e um em 1998, 1999 e 2005. Foram encontrados estudos de custo-efetividade e custo-utilidade. Todos os resultados foram apresentados em RCEI, com exceção de Borgstrom et al¹⁸, que apresentou os resultados somente em custos/Qaly. Para padronização dos resultados, em um dos estudos incluídos, foi necessário calcular o valor de RCEI a partir dos dados de custo e efetividade informados em tabelas¹⁹. Todos os dados relevantes referentes aos estudos selecionados estão apresentados nas Tabelas 1 e 2.

Alguns termos comumente utilizados em farmacoeconomia são utilizados neste estudo e carecem de definições para melhor entendimento do texto. Estratégia dominante refere-se a uma estratégia terapêutica comparada que é mais efetiva e mais barata que a estratégia padrão de comparação. Conseqüentemente a estratégia dominada deve ser descartada. Estratégias *cost-saving* estão relacionadas àquelas que produzem economia de recursos, no caso da osteoporose, os custos com o tratamento medicamentoso são menores que os custos decorrentes das fraturas evitadas, sendo seu uso altamente recomendado.

Os bisfosfonatos foram as estratégias terapêuticas mais avaliadas. A maioria dos estudos encontrou eficácia no tratamento com esses medicamentos e RCEI dentro dos limiares de disponibilidade a pagar de cada país.²⁰⁻³² A exceção se deu em três estudos: Escolar et al³³, que concluíram que o alendronato não foi custo-efetivo frente ao placebo para prevenção de fraturas de quadris; Silva et al³⁴, que questiona a utilização dos bisfosfonatos tendo em vista os recursos escassos em saúde pública; e Kanis et al³⁵, cujo estudo encontrou que os custos excederam o limiar de custo-efetividade do país.

Na comparação de diferentes bisfosfonatos, Grima et al³⁶ encontraram que o risedronato apresentou melhor RCEI que o alendronato; Araújo et al³⁷ encontraram dominância do ácido zoledrônico em relação ao risedronato na prevenção de fraturas de fêmur; Tosteson et al³⁰ encontraram que risedronato e alendronato foram custo-efetivos no tratamento da osteoporose, mas o ibandronato foi dominado (mais caro e menos efetivo das alternativas). Berto et al³² encontraram que o risedronato foi custo-efetivo nas faixas etárias de 65 a 74 anos e foi dominado em relação ao alendronato após os 75 anos, ou seja, apresentou maiores custos e menor efetividade que o alendronato.

Discrepância foi observada no estudo de Kanis et al³⁵ em que os autores concluíram que, no cenário base (mulheres com osteoporose pós-menopausa estabelecida aos 70 anos) o tratamento foi custo-efetivo, considerando-se um limiar de custo-efetividade de 30.000 por Avaq ganho. Todavia, os resultados mostraram que a estratégia de tratamento farmacológico foi dominada em relação a não tratar com medicamentos, ou seja, observou-se maior custo (10.674 vs. 10.471) e menor efetividade (8,598 vs. 8,699 Avaq) com o tratamento.

No estudo realizado pelo *Health Technology Assessment (HTA)*, órgão inglês de avaliação de tecnologias, não se recomenda tratamento farmacológico aos 50 anos de idade. Aos 60 anos recomenda-se raloxifeno ou não tratamento, nessa ordem de RCEI. Aos 70, não tratar, alendronato e risedronato, etidronato, raloxifeno e estrogênio. Aos 80 anos, alendronato, risedronato, etidronato, raloxifeno, estrogênio ou não tratamento. Em mulheres com osteoporose, sem fraturas prévias as intervenções custo-efetivas aos 70 anos foram raloxifeno ou o não tratamento. Aos 80 anos, alendronato, risedronato, raloxifeno, etidronato e não tratamento.²⁰

Earnshaw et al²⁹ realizaram um estudo comparando as frequências de administração mensal e semanal de bisfosfonatos para estimar o efeito da adesão ao tratamento na razão custo-efetividade. A administração mensal de medicamentos foi a intervenção mais custo-efetiva, por apresentar maior adesão.

Cinco estudos avaliaram o uso da teriparatida. Esse medicamento não foi considerado custo-efetivo em nenhuma das faixas etárias analisadas^{20,30} em população com e sem fraturas³⁰. Liu et al²⁷ relatou que o uso de teriparatida sozinha não foi escolha racional (tratamento por dois anos), uma vez que quando se utiliza a teriparatida por dois anos, seguido de alendronato por 5 anos, os custos são menores e há maior incremento de Avaq.²⁷ O uso de alendronato isoladamente ainda apresentou melhor razão custo-efetividade incremental.²⁷ Somente Lundkvist et al¹⁹, que compararam a teriparatida a não fazer nada encontrou que o medicamento é custo-efetivo em populações com fraturas prévias, de 69 anos e DMO com t-score -3. Outro estudo comparou a teriparatida com o paratormônio 1-84 (PTH 1-84) e encontrou que a primeira foi mais custo-efetiva que a segunda, sendo que a teriparatida também foi mais custo-efetiva que o não tratamento.¹⁸

Três estudos avaliaram o uso de terapia hormonal (TH). Todos encontraram boa relação custo-efetividade, mas chamam atenção para o risco aumentado de câncer de mama.^{21,34,38}

Lekander et al³⁸, que considerou resultados do *Women's Health Initiative* (WHI), concluiu que a TH é custo-efetiva para pacientes histerectomizadas, independente da presença ou não de fraturas prévias. Para mulheres com útero preservado e sem fraturas prévias, não tratamento farmacológico foi a opção preferida. Todavia, mesmo para histerectomizadas os bisfosfonatos tem mostrado redução similar no risco de fraturas quando comparados com a TRH, sem aumentar o risco de eventos adversos.³⁸

Quatro avaliações econômicas continham o raloxifeno; duas o consideraram custo-efetivo: Borgstrom et al³⁹, em pacientes sem fraturas a partir de 60 anos; e Stevenson et al²⁰, em pacientes com fraturas prévias a partir dos 60 anos e em pacientes sem fraturas prévias, a partir dos 70. Brecht et al⁴⁰ e Goeree et al²⁶ compararam bisfosfonatos com o raloxifeno e encontraram que os bisfosfonatos foram mais custo-efetivos.

Quatro estudos abordavam o ranelato de estrôncio. Em uma análise conduzida em diferentes países, os autores concluíram que o medicamento foi custo-efetivo em mulheres com 70 anos com fraturas prévias, mas não sem fraturas, já que ultrapassou o limiar de disponibilidade a pagar em alguns países (maior que 40.000 por AVAQ ganho).⁴¹ Hiligsmann et al^{42,43} encontraram que o medicamento foi custo-efetivo, comparando-se ao placebo e ao risedronato aos 70, 75 e 80 anos.

Em relação à suplementação de cálcio e vitamina D, Rosner et al¹⁶ incluíram um braço em sua avaliação no qual os pacientes utilizavam cálcio por um período, comparando a outras estratégias terapêuticas. Não se mostrou custo-efetivo devido à alta incidência de fraturas vertebrais nesse grupo. Willis et al⁴⁴, que compararam a estratégia de cálcio associado à vitamina D em pacientes de 70 anos, encontraram que o medicamento é *cost saving* em relação a não oferecer tratamento farmacológico. Silva³⁴ encontrou essa alternativa com a melhor RCEI dentre as alternativas analisadas.

Hiligsmann e Reginster⁴⁵ realizaram uma avaliação de custo-efetividade comparando o denosumabe ao não tratamento farmacológico. Como o medicamento não estava disponível para comercialização à época do estudo, os preços foram baseados no valor comercializado para o risedronato e dois cenários, de -15% e +15%. O denosumabe foi custo-efetivo em todos os cenários, considerando-se uma disponibilidade a pagar de 35,000 por AVAQ ganho. Jönsson et al⁴⁶ encontraram que, apesar de o denosumabe ter apresentado maior custo de tratamento que as alternativas analisadas, resultou em melhor RCEI devido ao maior número

de fraturas evitadas. Os autores consideram este medicamento administrado por via parenteral como uma alternativa ao tratamento farmacológico por via oral, já que a adesão ao tratamento é um dos grandes problemas da efetividade em pacientes com alto risco de fraturas. O denosumabe mostrou-se custo-efetivo em comparação aos bisfosfonatos (alendronato – genérico e de marca e risedronato) aos 70 anos.⁴⁷

Dos estudos analisados, 80% declararam existência de conflitos de interesses com a indústria farmacêutica e somente seis não apresentam representantes da indústria entre os autores.

Desconto é um método usado para ajustar custos futuros e benefícios a seus valores de mercado atuais. A taxa de desconto é a taxa na qual custos e benefícios futuros são ajustados para refletir seu valor presente. Diferentes taxas de desconto são utilizadas no mundo. As taxas de desconto utilizadas para os custos variaram de 1,5-6,0% e nos resultados, de 0,0-6,0%. As taxas mais utilizadas foram de 3,0% tanto para os custos, quanto para os efeitos.

Tabela 1 - Características metodológicas dos estudos de avaliação econômica dos medicamentos para o tratamento da osteoporose na pós-menopausa

Estudo	País	Perspectiva	Moeda	Taxa de desconto	População alvo	Intervenção	Horizonte temporal	Conflitos de interesse
Rosner et al, 1998 ²¹	Canadá	Sociedade	Dólar canadense (1996)	5% C e R	Osteoporose com fraturas em mulheres com e sem histerectomia	Estratégia 1 (Ca ⁺ →s/tto) Estratégia 2 (TH→Ca ⁺ →s/tto) Estratégia 3 (TH → etidronato → Ca ⁺ → s/tto) Estratégia 4 (TH→ alendronato →Ca ⁺ → s/tto)	3 anos	Sim
Escolar et al, 1999 ³³	Espanha	Provedor de serviços	Pesetas (1998)	2% C e 0% R	Osteoporose com fraturas	Alendronato Placebo	3 anos	Não
Iglesias et al, 2002 ²²	Reino Unido	Não deixa claro	Euro (1999)	6% C e 1,5R	Osteoporose com fraturas e idade de 75 anos	S/tto Risedronato	Até os 100 anos ou até a morte.	Sim
Willis et al, 2002 ⁴⁴	Suécia	Sistema Nacional de Saúde	Coroa (2000)	3% C e R	Osteoporose com fraturas e idade de 70 anos	S/tto Ca ⁺ e vitD3	Até 90 anos ou morte	Sim
Silva, 2003 ³⁴	Brasil	Sistema Único de Saúde	Real (2001)	-	Mulheres com e sem osteoporose aos 50 e 65 anos	S/tto DMO + alendronato DMO + TH TH Ca ⁺ + VitD	1 ano	Não
Johnell et al, 2003 ²³	Suécia	Provedor de saúde	Coroa (2000)	3% C e R	Osteoporose com fraturas e 71 anos	S/tto Alendronato	Até 100 anos ou até a morte.	Sim
Brecht et al, 2003 ²⁴	Alemanha	Seguro social de saúde	(1999)	5% C e R	Osteoporose com fraturas aos 70 anos	Tratamento padrão Risedronato	3 anos de tratamento e 10 anos de seguimento	Sim
Kanis et al, 2004 ³⁵	Reino Unido	Provedor de saúde	Euro 2000/2001	6% C e 1,5% R	Osteoporose com fraturas com 70 anos	S/tto Risedronato	5 anos	Não
Borgstrom et al,	Suécia	Provedor de	Euro (2001)	3% C e R	Osteoporose sem	S/tto	Até 100 anos	Sim

Estudo	País	Perspectiva	Moeda	Taxa de desconto	População alvo	Intervenção	Horizonte temporal	Conflitos de interesse
2004 ³⁹		saúde			fraturas e idade 60, 70 e 80 anos	Raloxifeno	ou até a morte	
Brecht et al, 2004 ⁴⁰	Alemanha	Seguro social de saúde		5% C e R	Osteoporose com fraturas com 70 anos	S/tto Alendronato Risedronato Raloxifeno	3 anos de tratamento e 10 anos de seguimento	Sim
Stevenson et al, 2005 ²⁰	Reino Unido	Sistema de saúde inglês	Euro (2001/02)	1,5% C e 6% R	Osteoporose com fraturas aos 50, 60, 70 e 80 ou mais e sem fraturas aos 70 e 80 ou mais	Alendronato Risedronato Etidronato Raloxifeno Teriparatida Estrogênios	10 anos	Não
Borgstrom et al, 2006 ²⁵	Suécia, Finlândia, Espanha, Bélgica	sociedade	Euro (2003)	Suécia 3% C/R, Finlândia 5% (C/R, Espanha 6% C/R, Bélgica 3% C)	Osteoporose com e sem fraturas e idade de 70 anos	S/tto Risedronato	Até os 100 anos ou até a morte.	Não
Liu et al, 2006 ²⁷	Estados Unidos	sociedade	Dólar (2003)	3% C e R	Osteoporose com fraturas aos 70 anos	Ca ⁺ ou VitD Alendronato (5 anos) Teriparatida (2 anos) Teriparatida (2 anos)+Alendronato (5 anos)	A vida toda	Sim
Lundkvist et al, 2006 ¹⁹	Suécia	sociedade	Euro (2003)	3% C e R	Osteoporose* com fraturas e 69 anos, estratificado por grupos que tiveram fraturas recentes ou antigas	S/tto Teriparatida	Até 100 anos ou até a morte	Sim
Borgstrom et al, 2006 ⁴¹	Suécia	sociedade	Coroa (2004)	3% C e R	Osteoporose com fraturas aos 69 anos e sem	S/tto Ranelato de estrôncio	Até 100 anos ou a morte	Não

Estudo	País	Perspectiva	Moeda	Taxa de desconto	População alvo	Intervenção	Horizonte temporal	Conflitos de interesse
Goeree et al, 2006 ²⁶	Canadá	Governo provincial	Dólares canadenses (2005)	5% C e R	fraturas aos 77 anos Osteoporose sem fraturas aos 65 anos	S/tratamento Etidronato Alendronato Raloxifeno Risedronato	Até 95 anos ou a morte	Sim
Strom et al, 2007 ²⁸	Bélgica, Dinamarca, França, Alemanha, Itália, Noruega, Espanha, Suécia e Reino Unido	sociedade	Euro (2004)	3% C e R	Osteoporose com fraturas	S/tto Alendronato	Até os 100 anos ou até a morte.	Sim
Earnshaw et al, 2007 ²⁹	Estados Unidos	Terceiro pagador (seguro de saúde)	Dólar americano (2006)	3% C e R	Osteoporose com fraturas aos 50 anos ou mais	Bisfosfonatos	5 anos	Sim
Grima et al, 2008 ³⁶	Canadá	Ministério da Saúde	Dólar canadense (2006)	5% C e R	Osteoporose com e sem fraturas e 65 anos ou mais	Risedronato Alendronato	5 anos	Sim
Lekander et al, 2008 ³⁸	Suécia, Reino Unido e Estados Unidos	Sociedade	Dólar americano (2006)	3% C e R	Osteoporose e 50 anos	S/tto TH	100 anos ou até a morte	Sim
Araújo et al, 2008 ³⁷	Brasil	Sistema de Saúde Suplementar	Real (2007)	3% C e R	Osteoporose com fraturas	Ácido zoledrônico Risedronato	5 anos	Sim
Tosteson et al, 2008 ³⁰	Estados Unidos	Sistema de saúde americano	Dólar (2005)	3% C e R	Osteoporose com e sem fraturas aos 65 e 75 anos	S/tto Risedronato Alendronato Ibandronato Teriparatida	10 anos	Sim

Estudo	País	Perspectiva	Moeda	Taxa de desconto	População alvo	Intervenção	Horizonte temporal	Conflitos de interesse
Wasserfallen et al, 2008 ³¹	Suíça	Sistema de saúde	Euro (2005)	3% C e R	Osteoporose com fraturas aos 70 anos	S/tto Risedronato	5 anos	Sim
Hiligsmann et al, 2008 ⁴²	Bélgica	Pagador*	Euro (2006)	3% custo 1,5% efetividade	Osteoporose sem fraturas ou com fraturas aos 70, 75 e 80 anos	S/tto Ranelato de estrôncio	A vida toda	Sim
Hiligsmann et al, 2010 ⁴³	Bélgica	Pagador*	Euro (2006)	3% C 1,5% R	Osteoporose com e sem fraturas aos 75 e 80 anos	S/tto Ranelato de estrôncio	A vida toda	Sim
Hiligsmann & Reginster, 2010 ⁴⁵	Bélgica	Pagador*	Euro (2009)	3% C 1,5% R	Osteoporose com e sem fraturas aos 70, 75 e 80 anos	S/tto Denosumabe	Até 105 anos ou até a morte	Sim
Berto et al, 2010 ³²	Itália	Sistema nacional de saúde italiano	Euro	3% C e R	Osteoporose com fraturas aos 65 anos ou mais	Risedronato Alendronato	6 anos	Sim
Borgstrom et al, 2010 ¹⁸	Suécia	Sociedade	Euro (2007)	3% C e R	Osteoporose com fraturas aos 70 anos	S/tto Teriparatida PTH (1-84)	6 meses	Sim
Jönsson et al, 2011 ⁴⁶	Suécia	Sociedade	Euro (2008)	3% C e R	Osteoporose com fraturas aos 71 anos	s/tto Alendronato Risedronato Ranelato de estrôncio Denosumabe	100 anos ou até a morte	Sim
Hiligsmann & Reginster, 2011 ⁴⁷	Bélgica	Pagador*	Euro (2009)	3% C 1,5% R	Osteoporose com e sem fraturas aos 70 anos	Alendronato Risedronato Denosumabe	Até 105 anos ou até a morte	Sim

Siglas e abreviaturas: Ca⁺=Cálcio; S/tto=Sem tratamento; DMO=Densidade Mineral Óssea; HTA=Health Technology Assessment; C=Custo; PTH (1-84)=Paratormônio (1-84); R=Resultados; TH=Terapia Hormonal; Vit D=Vitamina D.

*Inclui custos pagos pelo seguro de saúde e do paciente.

Tabela 2 - Resultados dos artigos de avaliação econômica dos medicamentos para o tratamento da osteoporose na pós-menopausa

Estudo	Estados de saúde	Razão de custo-efetividade incremental	
Rosner et al, 1998 ²¹	Fraturas vertebrais	Com útero intacto: Estratégia 2= 1.376 Estratégia 3= 2.174 Estratégia 4= 39.488	RCEI em relação à estratégia 1 (resultados mais importantes): Histerectomizadas: Estratégia 2= 166 Estratégia 3= 2.331 Estratégia 4= 40.965
Escolar et al, 1999 ³³	Fraturas de quadris	RCE alendronato= 297.879/êxito RCE Placebo= 23.301/êxito	RCEI alendronato/placebo= 25.621.491/êxito
Iglesias et al, 2002 ²²	Fraturas vertebrais e não vertebrais	RCEI/AVAQ Risedronato/ S/tratamento= dominante	
Willis et al, 2002 ⁴⁴	Fraturas de quadris	RCEI/AVG 27% eficácia= <i>cost saving</i> 20% eficácia= <i>cost saving</i> 15% eficácia= 177,600	RCEI/AVAQ 27% eficácia= <i>cost saving</i> 20% eficácia= <i>cost saving</i> 15% eficácia= 74,000
Silva, 2003 ³⁴	Fraturas de fêmur	RCEI/fratura evitada da vitD/ s/tratamento 50 anos S/tratamento=base DMO+alendronato= 136.217,00 DMO+TH= 37.322,00 TH= 1.479.504,00 Cálcio+vit D=12.673,00	65 anos S/tratamento=base DMO+alendronato= 101.181,00 DMO+TH= 27.179,00 TH= 1.389.939,00 Cálcio+vit D=12.408,00
Johnell et al, 2003 ²³	Fraturas de quadris, coluna vertebral e punhos	RCEI/AVAQ para Alendronato/ s/tratamento= 76.384	
Brecht et al, 2003 ²⁴	Fraturas de quadris, coluna vertebral e punhos	RCEI/AVAQ Risedronato/tto padrão= <i>cost saving</i>	
Kanis et al, 2004 ³⁵	Fraturas de quadris, vértebras e punhos	RCEI/AVAQ Risedronato/S/tratamento = dominado	
Borgstrom et al, 2004 ³⁹	Fraturas vertebrais, quadris e punhos	RCEI/AVG Raloxifeno/ s/tratamento 60 anos= 45.426 70 anos= 35.419	RCEI/AVAQ 60 anos= 40.213 70 anos= 32.776

Estudo	Estados de saúde	Razão de custo-efetividade incremental	
Brecht et al, 2004 ⁴⁰	Fraturas de quadris	80 anos= 6.070	80 anos= 28.477
		RCEI/fratura de quadril evitada S/tratamento= - Risedronato= 37.348 Alendronato= 48.349 Raloxifeno= sem efeito	RCEI/AVAQ S/tratamento= - Risedronato= 32.092 Alendronato= 41.302 Raloxifeno= 1.247.119
Stevenson et al, 2005 ²⁰	Fraturas de quadris, vértebras, punho e úmero proximal (ombro)	RCEI/AVAQ osteoporose sem fraturas	RCEI/AVAQ osteoporose estabelecida
		70 anos	50 anos
		Alendronato= 40.460	Alendronato= 33.621
		Risedronato= 98.855	Risedronato= 42.268
		Etidronato= 45.071	Etidronato= 78.960
		Raloxifeno= 18.664	Raloxifeno= 31.189
		Teriparatida= 247.660	Teriparatida= 227.976
		Estrogênios= dominado	Estrogênios= dominado
		80+	60 anos
		Alendronato= 12.181	Alendronato= 39.733
Risedronato= 17.240	Risedronato= 46.596		
Etidronato= 72.007	Etidronato= 89.079		
Raloxifeno= 27.483	Raloxifeno= 20.696		
Teriparatida= 218.020	Teriparatida= 268.104		
Estrogênios= dominado	Estrogênios= dominado		
	70 anos		
	Alendronato= 16.934		
	Risedronato= 22.001		
	Etidronato= 29.742		
	Raloxifeno= 29.993		
	Teriparatida= 234.728		
	Estrogênios= 69.585		
	80+		
	Alendronato= 697		
	Risedronato= 5.022		
	Etidronato= 48.521		

Estudo	Estados de saúde	Razão de custo-efetividade incremental	
Borgstrom et al, 2006 ²⁵	Fraturas de quadril, vértebras e punho	RCEI/AVAQ com fratura prévia risedronato/ s/tratamento Suécia= 1.176 Finlândia= 28.377 Espanha= 55.026 Bélgica= 18.020	Raloxifeno= 21.183 Teriparatida= 123.205 Estrogênios= dominado RCEI/AVAQ sem fratura prévia risedronato/ s/tratamento Suécia= 30.062 Finlândia= 82.000 Espanha= 141.353 Bélgica= 66.857
Liu et al, 2006 ²⁷	Fraturas vertebrais, punhos e quadris	RCEI/AVAQ Ca ⁺ ou Vitamina D= base Alendronato (5 anos)= 11.600 Teriparatida (2 anos)= 172.300 Teriparatida (2 anos) + Alendronato (5 anos)= 156.500	
Lundkvist et al, 2006 ¹⁹	Fraturas vertebrais, quadris e punhos	História de fratura RCEI/AVAQ= 64.432 RCEI/AVG= 82.972	História de fratura recente RCEI/AVAQ= 20.300 RCEI/AVG= 25.624
Borgstrom et al, 2006 ⁴¹	Fraturas vertebrais, quadris e punhos	Mulheres de 69 anos RCEI/AVG= 678.259 RCEI/AVAQ= 472.586	Mulheres de 77 anos RCEI/AVG= 503.507 RCEI/AVAQ= 259.643
Goeree et al, 2006 ²⁶	Fraturas vertebrais e de quadris	RCEI /AVG S/tratamento=padrão Etidronato= 143.247 Alendronato= 72.883 Raloxifeno= 140.782 Risedronato= 346.872	RCEI /AVAQ S/tratamento=padrão Etidronato= 32.571 Alendronato= 32.760 Raloxifeno= 49.279 Risedronato= 78.275
Strom et al, 2007 ²⁸	Fraturas vertebrais, quadris e punhos	RCEI /AVAQ alendronato/ s/tratamento Com fratura prévia Bélgica= 6.461 Dinamarca= <i>cost saving</i> França= 4.670 Alemanha= 7.658 Itália= 15.489 Noruega= <i>cost saving</i> Espanha= 13.193	RCEI /AVG alendronato/ s/tratamento Com fratura prévia Bélgica= 10.090 Dinamarca= <i>cost saving</i> França= 7.858 Alemanha= 12.505 Itália= 25.263 Noruega= <i>cost saving</i> Espanha= 21.048

Estudo	Estados de saúde	Razão de custo-efetividade incremental	
		Suécia= <i>cost saving</i> Reino Unido= 1.356	Suécia= <i>cost saving</i> Reino Unido= 1.963
		Sem fratura prévia Bélgica= 23.684 Dinamarca= 6.201 França= 27.419 Alemanha= 27.821 Itália= 39.712 Noruega= <i>cost saving</i> Espanha= 32.943 Suécia= <i>cost saving</i> Reino Unido= 11.849	Sem fratura prévia Bélgica= 36.975 Dinamarca= 7.543 França= 45.625 Alemanha= 45.319 Itália= 64.537 Noruega= <i>cost saving</i> Espanha= 52.783 Suécia= <i>cost saving</i> Reino Unido= 17.145
Earnshaw et al, 2007 ²⁹	Fraturas vertebrais, quadris e punhos	RCEI/AVAQ Mensal/s/tto= 13.749 Semanal/s/tto= 16.657 Mensal/semanal= 9.476	
Grima et al, 2008 ³⁶	Fratura de quadril	RCEI/fratura evitada (risedronato/alendronato)= 1.867	RCEI/AVAQ ganho (risedronato/alendronato)= 3.877
Lekander et al, 2008 ³⁸	infarto, eventos tromboembólicos venosos, câncer de mama, câncer colo-retal, fratura de quadril, fratura vertebral, fratura de punhos e doença coronariana	RCEI/AVAQ TH/s/tratamento sem fraturas prévias Útero intacto Suécia=TH dominada UK= TH dominada US= TH dominada Histerectomizada Suécia= 26.644 UK= 19.265 US= 16.059	RCEI/AVAQ TH/s/tratamento com fraturas prévias Útero intacto Suécia= 16.660 UK= 29.132 US= 49.532 Histerectomizada Suécia= 14.163 UK= 2.054 US= 3.326
Araújo et al, 2008 ³⁷	Fratura de fêmur	RCEI/fratura evitada do ácido zoledrônico/Risedronato= dominante	
Tosteson et al, 2008 ³⁰	Fratura vertebral e de quadril		RCEI por AVAQ

Estudo	Estados de saúde	Razão de custo-efetividade incremental	
		65 anos com fraturas Sem terapia= base Risedronato= 22.068 alendronato= 362.845 ibandronato= dominado teriparatida= dominado	75 anos com fraturas Sem terapia= base Risedronato= dominado alendronato= dominado ibandronato=dominado teriparatida=dominado
		65 anos sem fraturas Sem terapia= base Risedronato= 66.722 alendronato= dominado ibandronato= dominado teriparatida= dominado RCEI por AVAQ Risedronato/s/tto= cost-saving	75 anos sem fraturas Sem terapia= base Risedronato= 991 alendronato= dominado ibandronato= dominado teriparatida= dominado RCEI/AVAQ ranelato de estrôncio/ s/tratamento
Wasserfallen et al, 2008 ³¹ Hiligsmann et al, 2010 ⁴²	Fraturas vertebrais, quadris e punhos Fraturas de quadris, vértebras, punhos ou outras		
		Sem fraturas prévias 70 anos= 15.096 75 anos= 6.913 80 anos= <i>cost saving</i>	Com fraturas prévias 70 anos= 23.426 75 anos= 9.698 80 anos= <i>cost saving</i>
Hiligsmann et al, 2010 ⁴³	Fraturas de quadris, vértebras, punhos ou outras	RCEI/ AVAQ Ranelato de estrôncio vs. s/tratamento Sem fraturas prévias 75 anos= 15.588 80 anos= 7.708 Com fraturas prévias 75 anos= 16.518 80 anos= 6.015	Ranelato de estrôncio vs. risedronato Sem fraturas prévias 75 anos= estrôncio dominante 80 anos= estrôncio dominante Com fraturas prévias 75 anos= 11.435 80 anos= estrôncio dominante
Hiligsmann & Reginster, 2010 ⁴⁵	Fraturas do quadril, vertebral clínica, punho, outra fratura	Cenários de preços do medicamento Cenário 1 (352,20): RCEI/AVAQ= 22.616	RCEI/AVAQ denosumabe/não tratamento Cenário 2 (414,30): RCEI/AVAQ= 28.441 Cenário 3 (476,40): RCEI/AVAQ= 34.265

Estudo	Estados de saúde	Razão de custo-efetividade incremental	
		RCEI/QALY Risedronato/alendronato	
Berto et al, 2010 ³²		65-69 anos = 36.099 70-74 anos = 9.737 75-79 anos = dominado 80-84 anos = dominado	85-89 anos = dominado 90-94 anos = dominado 95-99 anos = dominado
Borgstrom et al, 2010 ¹⁸	Fraturas de quadris, vértebras, punhos ou outras	Custo/ AVAQ Teriparatida/s/tto= 43.473 PTH (1-84)/s/tto= 104.396	
Jönsson et al, 2011 ⁴⁶		RCEI/AVG Denosumabe/s/tto= 25.980 Denosumabe/alendronato= 48.226 Denosumabe/ risedronato= 20.592 Denosumabe/ ranelato de estrôncio= 9.161	RCEI/ AVAQ Denosumabe/s/tto= 14.458 Denosumabe/alendronato= 27.060 Denosumabe/ risedronato= 11.545 Denosumabe/ ranelato de estrôncio= 5.015
Hiligsman & Reginster, 2011 ⁴⁷	Fraturas do quadril, vertebral clínica, punho, outra fratura	Osteoporose Alendronato (marca)/denosumabe= 14.120 Alendronato (genérico)/denosumabe= 22.220 Risedronato/denosumabe= -209	RCEI/AVAQ Osteoporose com fraturas prévias Alendronato (marca)/denosumabe= 14.166 Alendronato (genérico)/denosumabe= 19.718 Risedronato/denosumabe= 4.456

Siglas e abreviaturas: AVAQ=Anos de Vida Ajustados pela Qualidade; AVG=Anos de Vida Ganhos; Ca⁺=Cálcio; S/tto=Sem tratamento; RCEI=Razão Custo-Efetividade Incremental; C=Custo; PTH (1-84)=Paratormônio (1-84); R=Resultados; TH=Terapia Hormonal; VitD=Vitamina D.

4.4. DISCUSSÃO

Observou-se grande variabilidade metodológica dos estudos de avaliação econômica que abordam a osteoporose na pós-menopausa. E isso ocorreu tanto por questões próprias de cada país, como os fatores demográficos e epidemiológicos, fatores associados a sistemas e serviços de saúde (perspectiva do estudo), referentes aos preços, à valoração dos estados de saúde pela população (utilidade); quanto por fatores inerentes à modelagem econômica, em que foram assumidas diferentes premissas na tentativa de aproximação da realidade. Todos os estudos utilizaram os critérios diagnósticos propostos pela OMS. A maioria dos estudos considerou coortes de mulheres osteoporóticas com e sem fraturas prévias. Lundkvist et al¹⁹, que compararam a teriparatida com a opção de não oferecer tratamento medicamentoso, consideraram apenas indivíduos com t-score -3 , sendo os resultados válidos somente para essa população.

A maioria dos estudos que comparou estratégias terapêuticas com não oferecer tratamento medicamentoso encontrou uma relação custo-efetividade incremental razoável, de acordo com a disponibilidade a pagar de cada país. As intervenções terapêuticas tornaram-se mais custo-efetivas com o aumento da idade, redução da DMO e presença de fraturas prévias. Nesse sentido, observa-se que a combinação de fatores clínicos de risco com a medida da densidade óssea do fêmur, conforme preconizado pelo FRAXTM é uma estratégia importante para definição dos candidatos ao tratamento. Recentemente, foi criado e validado no Brasil um instrumento semelhante ao FRAXTM, que também pretende prevê o risco de fraturas a partir de fatores de risco: *The Sao Paulo Osteoporosis Risk Index* (Sapori).⁴⁸

Estudo conduzido por entidade espanhola questiona a eficiência na utilização de medicamentos para prevenção da ocorrência de fraturas. Como as fraturas tendem a acontecer em idades mais avançadas, consideram controverso iniciar uma terapia aos 50 anos para prevenção de eventos que irão ocorrer somente na sétima ou oitava décadas da vida.⁴⁹

Os bisfosfonatos são os medicamentos mais utilizados para o tratamento da osteoporose e foram as estratégias terapêuticas mais avaliadas. Entretanto, apesar de sua ampla utilização e das avaliações econômicas demonstrarem que a utilização dessa classe de medicamentos representa estratégia custo-efetiva, têm surgido informações sobre os efeitos adversos graves associados ao seu uso, o que levou a *Food and Drug Administration* (FDA), órgão público dos Estados Unidos da América, a rever a segurança desses medicamentos. Embora rara, a osteonecrose de mandíbula continua a ser uma das complicações regularmente citadas.^{50,51}

Também têm sido identificadas na literatura complicações oftálmicas e dermatológicas. O FDA emitiu um alerta sobre dor óssea grave, fibrilação atrial e fratura induzida pelos bisfosfonatos (fratura subtrocantérica ou atípica).⁵² Alguns estudos contemplaram os custos decorrentes das reações adversas mais frequentes no modelo econômico, que são as reações gastrointestinais com os bisfosfonatos. Considerando-se a importância dos novos efeitos adversos citados, novos estudos devem ser conduzidos para avaliar a segurança desses medicamentos. Caso haja importância clínica e aumento significativo nos custos com o manejo das reações, novos estudos de custo-efetividade devem ser conduzidos para avaliar se haverá alteração da direção dos resultados.

Os dois estudos que compararam o uso de teriparatida com os bisfosfonatos encontraram que os bisfosfonatos foram mais custo-efetivos.^{20,30} A teriparatida se mostrou mais custo-efetiva quando se utilizou como comparadores o PTH (1-84)¹⁸ e a não oferta de tratamento farmacológico¹⁹.

Quanto à TH, é bem estabelecido o seu benefício para a prevenção e tratamento da perda óssea na pós-menopausa e para alívio dos sintomas vasomotores associadas ao climatério.⁵³ Assim, a TH é uma opção atrativa para o tratamento dos sintomas relacionados à pós-menopausa e apresenta boa relação de custo-efetividade.^{21,34,38} Entretanto, devido à capacidade de modular a fisiologia e o risco de doenças em outros tecidos, a sua segurança deve sempre ser cuidadosamente considerada antes de sua prescrição.⁵⁴

Apesar da ausência de efeito do raloxifeno na redução das fraturas de quadris e em outras fraturas não vertebrais, tem se mostrado custo-efetivo quando comparado aos pacientes sem tratamento, sem fraturas prévias e a partir de 60 anos.³⁹ Também foi custo-efetivo em pacientes com fraturas prévias a partir dos 60 anos e em pacientes sem fraturas prévias, a partir dos 70.²⁰ O medicamento não foi considerado custo-efetivo quando comparado aos bisfosfonatos.^{24,26} Os resultados favoráveis ao raloxifeno devem-se, em parte, ao perfil de redução do risco de câncer de mama apresentado pelo medicamento e aos comparadores utilizados (pacientes sem tratamento).

Quanto ao ranelato de estrôncio, apresentou-se custo-efetivo somente em algumas faixas: mulheres com 70 anos ou mais e com fraturas prévias.⁴¹⁻⁴³ Avaliações adicionais a respeito desse medicamento são necessárias para analisar os efeitos vasculares e neurológicos, além de diarreia associados ao seu uso.⁵⁵

O uso de vitamina D isoladamente não foi custo-efetivo.²¹ Todavia, Silva³⁴ concluiu ser esta a opção mais custo-efetiva em situações de recursos escassos. Willis et al⁴⁴ observaram que seu uso é mais custo efetivo que não oferecer tratamento farmacológico.

O denosumabe é um medicamento novo e os estudos que o avaliaram encontraram boa razão custo-efetividade⁴⁵⁻⁴⁷. Todavia, apesar de estudos demonstrarem eficácia desse medicamento no tratamento da osteoporose, atentam para a ocorrência de reações adversas, inclusive na pele, que devem ser melhor estudadas para se avaliar a segurança do medicamento.^{56,57}

Considerando-se as especificidades do envelhecimento populacional no Brasil, que apresenta expectativa de vida em torno de 76,7 anos⁵⁸, menor que em países desenvolvidos, geralmente maior que 80 anos, os resultados de avaliações econômicas conduzidas em países desenvolvidos devem ser apreciados com cautela no contexto brasileiro. Além disso, outros fatores, como a presença de potenciais conflitos de interesses pode influenciar os resultados, levando à condução de estudos com desenhos ou interpretação de resultados de forma tendenciosa.

No Brasil, somente dois estudos foram realizados. Silva³⁴ apresentou um estudo preliminar de custo-efetividade com o objetivo de suscitar as discussões acerca da disponibilização de estratégias terapêuticas para o tratamento da osteoporose no país. Entretanto, para doenças em que a sequência de eventos após a intervenção é constante ao longo do tempo, é necessário utilizar o modelo de Markov para simulação dos resultados, e não a árvore de decisão, conforme utilizado pelo autor. Araújo et al³⁷ realizaram um estudo sob a perspectiva do sistema suplementar de saúde, considerando o ácido zoledrônico para a prevenção de fratura proximal do fêmur em faixa etária específica (65 anos). Nesse cenário, o medicamento apresentou-se mais custo-efetivo, entretanto, os resultados não podem ser extrapolados para outro sistema de saúde (público ou sob a perspectiva social) e essa mesma relação pode não ser válida para as fraturas de quadris, vertebrais ou não vertebrais.

No Brasil, a farmacoeconomia é uma área muito recente e essencial para auxiliar nas tomadas de decisão, principalmente no nível das políticas públicas de saúde. Estudos de custo-efetividade, que abordem a perspectiva do Sistema Único de Saúde, podem ser úteis para definição da idade em que é mais custo-efetivo iniciar o tratamento e quais estratégias terapêuticas apresentam maior RCEI. Procurando homogeneizar a condução dos estudos de avaliação econômica no Brasil e permitir a comparabilidade entre eles, o Ministério da Saúde elaborou as diretrizes metodológicas para avaliações econômicas, que devem ser seguidas.

Ademais, devem-se estabelecer os custos das estratégias terapêuticas adotando essa perspectiva, utilizar um sistema de custo de internações hospitalares decorrentes das fraturas osteoporóticas que permita incluir todos os custos relacionados ao tratamento médico, tais como medicamentos, materiais médico-hospitalares, honorários da equipe de saúde e administrativa, depreciação de equipamentos, limpeza, energia elétrica e outros. Reconhecem-se as dificuldades da elaboração dos custos, mas também a importância desses estudos para as tomadas de decisão no contexto brasileiro. Pode-se perceber que os estudos conduzidos em outros países não podem ser extrapolados para a realidade brasileira tendo em vista as peculiaridades de cada sistema de saúde, a extensão das taxas de desconto utilizadas e aos fatores epidemiológicos e demográficos de cada país.

4.5. CONCLUSÃO

O uso de estudos de avaliação econômica, principalmente estudos de custo-efetividade, tem sido cada vez mais frequente para apoiar a tomada de decisão quanto às políticas de saúde, incorporação de novas tecnologias, implementação de programas preventivos e desenvolvimento de diretrizes assistenciais na área da saúde, inclusive na abordagem da osteoporose.

No geral, os bisfosfonatos foram as estratégias mais avaliadas e que resultaram em melhores relações custo-efetividade incrementais. TH, suplementação com vitamina D, ranelato de estrôncio, raloxifeno, teriparatida e denosumabe foram analisados e apresentaram resultados variáveis dependendo da perspectiva, do país e das premissas assumidas para cada estudo.

Não foi possível extrapolar nenhum dos resultados para a saúde pública no Brasil, limitando sua utilização pelos tomadores de decisão.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. WHO (World Health Organization) Scientific Group on the Prevention and Management of Osteoporosis: Prevention and Management of Osteoporosis. Technical Report Series 921: Geneva 2003.

2. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). População. Disponível em: http://www.ibge.gov.br/home/mapa_site/mapa_site.php#populacao. Acessado em 29 set 2010.

3. Clark P, Cons-Molina F, Deleze M, Ragi S, Haddock L, Zanchetta JR et al. The prevalence of radiographic vertebral fractures in Latin American countries: the Latin American Vertebral Osteoporosis Study (LAVOS). *Osteoporos Int.* 2009 Feb;20(2):275-82. Epub 2008 Jun 26.
4. Pinheiro MM, Ciconelli RM, Jacques NO, Genaro PS, Martini LA, Ferraz MB. The burden of osteoporosis in Brazil: regional data from fractures in adult men and women - The Brazilian Osteoporosis Study (BRAZOS). *Rev. Bras. Reumatol.* 2010 Apr; 50(2):113-120.
5. Lopes JB, Figueiredo CP, Caparbo VF, Takayama L, Menezes PR, Scazufca M, Pereira RM. Osteoporotic fractures in the Brazilian community-dwelling elderly: prevalence and risk factors. *J Clin Densitom.* 2011 Jul-Sep;14(3):359-66. Epub 2011 Jun 11.
6. Genant HK, Li J, Wu CY, Shepherd JA. Vertebral fractures in osteoporosis: a new method for clinical assessment. *J Clin Densitom* 2000; 3:281-90.
7. Silveira VAL, Medeiros MMC, Coelho-Filho JM, Mota RS, Noleto JCS, Costa FS. Incidência de fratura do quadril em área urbana do Nordeste brasileiro. *Cad. Saúde Pública* 2005; 21(3):907-912.
8. Kowalski SC, Sjenzfeld VL, Ferraz MB. Resource utilization in postmenopausal osteoporosis without incident fractures. *J Rheumatol.* 2004 May;31(5):938-42.
9. Brandão CMR. Avaliação econômica dos medicamentos destinados ao tratamento da osteoporose no programa de medicamentos excepcionais do Ministério da Saúde [manuscrito]. UFMG: Belo Horizonte: 2008.
10. Bracco OL, Fortes EM, Raffaelli MP, Araújo DV, Santili C, Castro ML. Custo hospitalar para tratamento da fratura aguda do fêmur por osteoporose em dois hospitais-escola conveniados ao Sistema Único de Saúde. *JBES* 2009; 1(1): 3-10.
11. Araújo DV, Oliveira JHA, Bracco OL. Custo da fratura osteoporótica de fêmur no sistema suplementar de saúde brasileiro. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2005; 49 (6):897-901.
12. Drummond MF, Sculpher MJ, Torrance GW, et al. *Methods for the economic evaluation of health care programmes.* 3rd edition, Oxford University Press, 2005.
13. Brasil. Ministério da Saúde. Avaliação econômica em Saúde: desafios para gestão no Sistema Único de Saúde. Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2008.
14. Brasil. Ministério da Saúde. Avaliação de tecnologias em Saúde: ferramentas para a gestão do SUS. Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2009. 110p. (Série A. Normas e Manuais técnicos).
15. WHO (World Health Organization). CHOosing Interventions that are Cost Effective (WHO-CHOICE). Cost-effectiveness thresholds. Available from: http://www.who.int/choice/costs/CER_thresholds/en/index.html. Accessed in: jan/2011.
16. Hilgsmann M, Ethgen O, Bruyère O, Richy F, Gathon HJ, Reginster JY. Development and validation of a Markov microsimulation model for the economic evaluation of treatments in osteoporosis. *Value Health* 2009;12(5):687-96.

17. Jabref. Reference Manager. Version 2.6. Available from: jabref.sourceforge.net. Accessed in: 2010, aug.
18. Borgstrom F, Strom O, Marin F, Kutahov A, Ljunggren O. Cost effectiveness of teriparatide and PTH(1-84) in the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Journal of Medical Economics* 2010;13(3):381-392.
19. Lundkvist J, Johnell O, Cooper C, Sykes D. Economic evaluation of parathyroid hormone (PTH) in the treatment of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2006;17(2):201-211.
20. Stevenson M; Jones ML; De NE; Brewer N; Davis S; Oakley J. A systematic review and economic evaluation of alendronate, etidronate, risedronate, raloxifene and teriparatide for the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. *Health Technol Assess* 2005; 9(22):1-160.
21. Rosner AJ, Grima DT, Torrance GW, Bradley C, Adachi JD et al. Cost Effectiveness of Multi-Therapy Treatment Strategies in the Prevention of Vertebral Fractures in Postmenopausal Women with Osteoporosis. *Pharmacoeconomics* 1998;14(5):559-573.
22. Iglesias CP, Torgerson DJ, Bearne A, Bose U. The cost utility of bisphosphonate treatment in established osteoporosis. *QJMed* 2002; 95(5)305-311.
23. Johnell O, Jönsson B, Jönsson L, Black D. Cost Effectiveness of Alendronate (Fosamax®) for the Treatment of Osteoporosis and Prevention of Fractures. *Pharmacoeconomics* 2003;21(5):305-314.
24. Brecht JG, Kruse HP, Felsenberg D, Mohrke W, Oestreich A et al. Pharmacoeconomic analysis of osteoporosis treatment with risedronate. *Int. J. Clin. Pharm. Res.* 2003;23(4):93-105.
25. Borgstrom F, Carlsson A, Sintonen H, Boonen S, Haentjens P, Burge R et al. The cost-effectiveness of risedronate in the treatment of osteoporosis: an international perspective. *Osteoporos Int* 2006;17(7)996-1007.
26. Goeree R, Blackhouse G, Adachi J. Cost-effectiveness of alternative treatments for women with osteoporosis in Canada. *Curr Med Res Opin* 2006;22(7).
27. Liu H, Michaud K, Nayak S, Karpf DB, Owens DK, Garber AM. The cost-effectiveness of therapy with teriparatide and alendronate in women with severe osteoporosis. *Arch Intern Med* 2006; 166(11):1209- 1217.
28. Strom O, Borgstrom F, Sen SS, Boonen S, Haentjens P et al. Cost-effectiveness of alendronate in the treatment of postmenopausal women in 9 European countries - an economic evaluation based on the fracture intervention trial. *Osteoporos Int* 2007;18:1047-61.
29. Earnshaw SR, Graham CN, Ettinger B, Amonkar MM, Lynch NO et al. Cost-effectiveness of bisphosphonate therapies for women with postmenopausal osteoporosis: implications of improved persistence with less frequently administered oral bisphosphonates. *Curr Med Res Opin* 2007;23(10):2517-2529.

30. Tosteson ANA, Burge RT, Marshall DA, Lindsay R. Therapies for treatment of osteoporosis in US women: cost-effectiveness and budget impact considerations. *Am H Manag Care* 2008;14(9):605-615.
31. Wasserfallen JB, Krieg MA, Greiner RA, Lamy O. Cost-effectiveness and cost-utility of risedronate for osteoporosis treatment and fracture prevention in women: a Swiss perspective. *Journal of Medical Economics* 2008;11:499-523.
32. Berto P, Maggi M, Noale M, Lopatriello S. Risedronate versus alendronate in older patients with osteoporosis at high risk of fracture: an Italian cost-effectiveness analysis. *Aging Clin Exp Res* 2010;22(2):179-188.
33. Escolar CR, García MLF, Cebrián SR. Análisis coste-efectividad del alendronato frente a placebo en la prevención de fractura de cadera. *Aten Primaria*. 1999;24:390-6.
34. Silva LK. Avaliação tecnológica em saúde: densitometria óssea e terapêuticas alternativas na osteoporose pós-menopausa. *Cad. Saúde Pública*, Rio de Janeiro 2003;19(4):987-1003.
35. Kanis JA, Borgstrom F, Johnell O, Jonsson B. Cost-effectiveness of risedronate for the treatment of osteoporosis and prevention of fractures in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2004;15(11):862-871.
36. Grima DT, Papaioannou A, Thompson MF, Pasquale MK, Adachi JD. Greater first year effectiveness drives favorable cost-effectiveness of brand risedronate versus generic or brand alendronate: modeled Canadian analysis. *Osteoporos Int*. 2008;19(5):687-697.
37. Araújo DV, Bahia LR, Souza CPR, Fernandes RA, Navarro J, Bueno RLP. Análise de custo-efetividade do ácido zolendrônico na prevenção da fratura osteoporótica proximal de femur no cenário do Sistema Suplementar de Saúde Brasileiro. *Rev. Bras. Geriatr. Gerontol* 2008;11(3):357-368.
38. Lekander I, Borgstrom F, Strom O, Zethraeus N, Kanis JA. Cost effectiveness of hormone therapy in women at high risks of fracture in Sweden, the US and the UK - results based on the Womens Health Initiative randomised controlled Trial. *Bone* 2008;42(2):294-306.
39. Borgstrom F, Johnell O, Kanis JA, Oden A, Sykes D, Jonsson B. Cost effectiveness of raloxifene in the treatment of osteoporosis in Sweden: an economic evaluation based on the MORE study. *Pharmacoeconomics* 2004;22(17):1153-1165.
40. Brecht JG; Kruse HP; Mohrke W; Oestreich A; Huppertz E. Health-economic comparison of three recommended drugs for the treatment of osteoporosis. *Int J Clin Pharmacol Res* 2004. 24(1):1-10.
41. Borgstrom F, Jonsson B, Strom O, Kanis JA. An economic evaluation of strontium ranelate in the treatment of osteoporosis in a Swedish setting: based on the results of the SOTI and TROPOS trials. *Osteoporos Int* 2006; 17(12):1781-1793.
42. Hilgsmann M, Bruyere O, Reginster JY. Cost-effectiveness of strontium ranelate versus risedronate in the treatment of postmenopausal osteoporotic women aged over 75 years. *Bone*. 2010;46(2):440-446.

43. Hiligsmann M, Bruyere O, Reginster JY. Cost-utility of long-term strontium ranelate treatment for postmenopausal osteoporotic women. *Osteoporos Int.* 2010;21(1):157-165.
44. Willis MS. The health economics of calcium and vitamin D3 for the prevention of osteoporotic hip fractures in Sweden. *Int J Technol Assess Health Care* 2002;18(4):791-807.
45. Hiligsmann M, Reginster JY. Potential cost-effectiveness of denosumab for the treatment of postmenopausal osteoporotic women. *Bone* 2010;47(1):34-40.
46. Jönsson B, Ström O, Eisman JA, Papaioannou A, Siris ES et al Cost-effectiveness of Denosumab for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int* 2011; 22:967-82.
47. Hiligsmann M, Reginster JY. Cost-effectiveness of denosumab compared with oral bisphosphonates in the treatment of post-menopausal osteoporotic women in Belgium. *Pharmacoeconomics* 2011;29(10):895-911.
48. Pinheiro MM, Reis Neto ET, Machado FS, Omura F, Szejnfeld J, Szejnfeld VL. Development and validation of a tool for identifying women with low bone mineral density and low-impact fractures: the São Paulo Osteoporosis Risk Index (SAPORI). *Osteoporos Int.* 2012 Apr;23(4):1371-9. Epub 2011 Jul 19.
49. Fundació Institut Català de Farmacologia. Bifosfonatos: una relació beneficio-riesgo dudosa. *Butlletí groc.* 2009;22(3):39-12.
50. Arantes HP, Silva AG, Lazaretti-Castro M. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* Bisphosphonates in the treatment of metabolic bone diseases. 2010 Mar;54(2):206-12.
51. Passeri Luis Augusto, Bértolo Manoel Barros, Abuabara Allan. Osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bisfosfonatos. *Rev. Bras. Reumatol.* 2011 Ago; 51(4): 404-407.
52. Kamath AF. Current Controversies in Bisphosphonate Therapy. *Orthopedics* 2009; 32:473.
53. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Womens Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288(3):321-33.
54. Sacco SM; Ward WE. Revisiting Estrogen: Efficacy and Safety for Postmenopausal Bone Health. *Journal of Osteoporosis* 2010. Article ID 708931. 8 pages. doi:10.4061/2010/708931.
55. O'Donnell S, Cranney A, Wells GA, Adachi JD, Reginster JY. Ranelato de estroncio para la prevención y el tratamiento de La osteoporosis postmenopáusica. *Cochrane Library.* 2008;2.
56. Iqbal J, Sun L, Zaidi M. Denosumab for the treatment of osteoporosis. *Curr Osteoporos Rep.* 2010 Dec;8(4):163-7.

57. Reid IR, Miller PD, Brown JP, Kendler DL, Fahrleitner-Pammer A, Valter I et al. Effects of denosumab on bone histomorphometry: The FREEDOM and STAND studies. *J Bone Miner Res.* 2010;25(10):2256-2265.

58. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Tábuas completas de mortalidade. Disponível em:
<http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/tabuadevida/2008/mulheres.pdf>. Acesso em 29 set 2010.

5. ARTIGO 3 - GASTOS COM MEDICAMENTOS PELO SISTEMA ÚNICO
DE SAÚDE PARA O TRATAMENTO DA OSTEOPOROSE NA PÓS-
MENOPAUSA

Drug expenditures by the National Health System for the treatment of osteoporosis in postmenopausal

Título resumido: Gastos com medicamentos para osteoporose

Brandão, Cristina Mariano Ruas^{1,5}; Ferre, Felipe²; Machado, Gustavo Pinto da Matta³; Guerra Júnior, Augusto Afonso⁴; Andrade, Eli Iola Gurgel⁵; Cherchiglia, Mariângela Leal⁵; Acurcio, Francisco de Assis^{4,5}.

1. Gerência de Ensino e Pesquisa da Fundação Hospitalar de Minas Gerais (Fhemig)
2. Departamento de Bioinformática. Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG)
3. Departamento de Clínica Médica. UFMG
4. Departamento de Farmácia Social. UFMG
5. Departamento de Medicina Preventiva e Social. UFMG

Endereço para correspondência: Cristina Mariano Ruas Brandão. Grupo de Pesquisas em Farmacoepidemiologia Faculdade de Farmácia da UFMG. Av. Antônio Carlos, 6627, Campus Pampulha, Belo Horizonte/MG, Brazil; Tel (31)3409-6861.

Financiamento: Este artigo apresenta resultados do projeto de pesquisa “Avaliação Farmacoeconômica e Epidemiológica do Programa de Medicamentos Excepcionais do SUS-Brasil”. Foi realizado com o apoio financeiro do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e parceria da Secretaria de Estado da Saúde de Minas Gerais (SES/MG) e Ministério da Saúde.

Os autores declaram a não existência e conflitos de interesse.

Descritores: osteoporose, pós-menopausa, economia da saúde
Keywords: osteoporosis, postmenopausal, Cost Analysis

Resumo

Objetivo: Descrever os gastos, segundo a faixa etária, com medicamentos disponibilizados pelo Programa de Medicamentos Excepcionais do Ministério da Saúde para o tratamento da osteoporose na pós-menopausa e avaliar os fatores associados ao gasto médio mensal *per capita* com medicamentos.

Métodos: Foi feito um pareamento probabilístico-determinístico a partir das bases das Autorizações de Procedimentos de Alta Complexidade com o Sistema de Informação sobre Mortalidade, resultando em uma coorte histórica de pacientes que utilizaram medicamentos de alto custo para o tratamento da osteoporose na pós-menopausa, no período de 2000-2006. O gasto médio mensal com medicamentos foi estratificado por faixas etárias e descrito de acordo com as características demográficas, clínicas e tipo de medicamento utilizado. **Resultados:** Foram identificadas 72.265 mulheres que receberam medicamentos para o tratamento da osteoporose na pós-menopausa. O gasto médio mensal *per capita* no primeiro ano de tratamento foi de R\$73,90±144,49. A população era composta predominantemente por mulheres com idade entre 60-69 anos, que iniciaram o tratamento em 2000, residentes na região Sudeste, que sofreram fraturas osteoporóticas prévias, sendo o alendronato de sódio o medicamento mais utilizado no início do tratamento. A maioria dos pacientes permaneceu em uso do mesmo princípio ativo ao longo do período de tratamento. Foram identificados 6.429 óbitos entre as participantes. Em relação ao tempo de permanência no programa, mais de um terço das mulheres permaneceram por até 12 meses em tratamento. Raloxifeno e calcitonina sintética foram as alternativas com maior impacto sobre o gasto médio mensal com medicamentos, tendo como padrão de referência o alendronato de sódio. **Conclusões:** dado o alto impacto do tipo de medicamento utilizado no gasto com medicamentos, recomenda-se estabelecer critérios para prescrição e dispensação, priorizando aqueles com menores custos e maior efetividade, visando otimização do processo de assistência farmacêutica e provisão de maior número de unidades farmacêuticas à população.

Abstract

Objective: To describe expenditures by age group, with medications provided by the Exceptional Drug Program of the Ministry of Health for the treatment of postmenopausal osteoporosis and to assess factors associated with the average monthly expenses per capita on drugs. **Methods:** We made a probabilistic-deterministic linkage of national databases of drugs and mortality, resulting in a historical cohort of patients using high-cost medications for the treatment of osteoporosis postmenopausal, in 2000–2004. The per capita spending on medicines were stratified by age group and described according to demographic, clinical and type of drug used. **Results:** We identified 72,265 women who received drugs for the treatment of osteoporosis postmenopausal. The average monthly expenses per capita in the first year of treatment was R\$144.49±73.90. The population was predominantly women aged 60-69 years, who started treatment in 2000, residents in the Brazil' Southeast, with previous osteoporotic fractures. Alendronate sodium is the drug most commonly used at baseline. Most patients remained in use the same active ingredient throughout the treatment period. 6,429 deaths were identified in the program. In relation to length of stay in program, more than a third of women remained for up to 12 months in treatment. Raloxifen and calcitonin are therapeutics alternatives with the greatest impact on the average monthly expenses drug taking as a reference standard alendronate sodium. **Conclusion:** Due to the high impact of the type of drug used in expenditure on drugs, it is recommended to establish criteria for prescribing and dispensing by prioritizing those with lower costs and greater effectiveness in order to optimize the process of pharmaceutical care and providing pharmaceutical units more to the population.

5.1. INTRODUÇÃO

A osteoporose é caracterizada pela baixa densidade mineral óssea e pela degeneração da microarquitetura óssea, que aumentam a fragilidade do osso e o risco de fraturas. É reconhecida clinicamente pela ocorrência de fraturas não traumáticas, especialmente da coluna lombar (fraturas vertebrais), e ainda, pela ocorrência de fraturas de antebraço e quadril após queda da própria altura. É típica de idades mais avançadas e acomete principalmente indivíduos do sexo feminino.¹

A doença é um importante problema de saúde pública em sociedades desenvolvidas e em vias de desenvolvimento.¹. Assume especial atenção por se tratar de uma doença assintomática e com alta prevalência entre os idosos, pelo maior risco de fraturas nessa população e pelo alto custo relacionado ao tratamento clínico-cirúrgico. E, com o envelhecimento populacional, cresce o número de pessoas acometidas a cada ano.

Estudo realizado em São Paulo/Brasil no período de 2000 a 2001, detectou prevalência de osteoporose de 14,7% na coluna lombar e de 3,8% no fêmur em mulheres pós-menopáusicas.² Outro estudo, com amostra representativa da população brasileira encontrou prevalência de fraturas de fragilidade em mulheres acima de 40 anos de 15,1%.³ No Nordeste brasileiro, a incidência de fraturas de quadris foi de 27,7/10 mil mulheres e aumentou conforme a idade.⁴

Medicamentos para o tratamento da osteoporose eram disponibilizados nas Secretarias de Estados de Saúde pelo Programa de Medicamentos Excepcionais (PME/MS).⁵ Atualmente, após reestruturação, o programa recebe a denominação de Componente Especializado da Assistência Farmacêutica e esse tratamento passa a ser disponibilizado pela Atenção Básica, que passa a incluir o alendronato de sódio.⁶

A osteoporose está agrupada no capítulo das doenças osteomusculares da Classificação Internacional e Doenças (CID-10), que está entre os mais prevalentes do PME/MS.⁷ Os gastos com esse tratamento vêm aumentando progressivamente, sendo que em 2004 foram despendidos pelo Ministério da Saúde R\$1,5 milhão, em 2005 R\$2,0 milhões e em 2006 já somavam R\$2,7 milhões²¹. Além do tratamento ambulatorial (medicamentoso) para a

²¹Brandão CMR. Avaliação econômica dos medicamentos destinados ao tratamento da osteoporose no programa de medicamentos excepcionais do Ministério da Saúde [dissertação]. Belo Horizonte: Universidade Federal de Minas Gerais; 2008.

osteoporose, o Sistema Único de Saúde (SUS) provê assistência hospitalar aos pacientes com fraturas osteoporóticas. Estimativas de custos hospitalares para tratamento da fratura do fêmur por osteoporose em dois hospitais paulistas conveniados ao SUS (Hospital Universitário e Santa Casa de Misericórdia) encontraram que a média do custo foi de R\$8.266,25 e R\$1.949,65, respectivamente. Entretanto, os autores consideram que os custos não correspondem à realidade, estando possivelmente subestimados devido às fontes e metodologias de avaliação dos custos.⁸ No sistema de saúde suplementar (privado), a estimativa foi de custo por tratamento de cada fratura foi de R\$24.000,00.⁹

Em uma revisão de custos associados às fraturas osteoporóticas nos Estados Unidos, os autores encontraram que os custos médicos e de hospitalização no primeiro ano seguinte à ocorrência de fraturas foram 50-67,0% do valor total gastos com o tratamento das fraturas. Ademais, os custos foram maiores para fraturas dos quadris e menores para as de punhos e antebraço.¹⁰

O tratamento adequado é o componente principal tanto na redução da morbimortalidade de pacientes com osteoporose quanto na diminuição dos recursos gastos com o tratamento hospitalar das fraturas. Grande aporte de recursos tem sido disponibilizado para a prevenção e tratamento dessa doença pelo PME/MS. Vários estudos de avaliação de eficácia/efetividade têm sido publicados a respeito dessa medicação. Todavia, poucos estudos avaliam os gastos dessas intervenções sob o ponto de vista do SUS, que é o foco do presente estudo. Nesse sentido, este trabalho tem como objetivo descrever os gastos, segundo a faixa etária, com medicamentos disponibilizados pelo PME/MS para o tratamento da osteoporose na pós-menopausa e avaliar os fatores associados ao gasto médio mensal *per capita* com medicamentos a partir de uma coorte nacional não concorrente nacional de usuárias do SUS, portadoras de osteoporose pós-menopausa, que iniciaram o tratamento entre 2000 e 2006.

5.2. MÉTODOS

5.2.1. DESENHO DO ESTUDO

Uma coorte não-concorrente foi estabelecida a partir da base de dados do PME/MS, com indivíduos que tiveram o primeiro registro de uso de medicamentos para o tratamento da osteoporose na pós-menopausa no período de 2000 a 2006. Esses pacientes foram

acompanhados durante o período de permanência no programa, período no qual foi observado o gasto com medicamentos.

5.2.2. FONTE DE DADOS

Uma Base Nacional de Usuários de Medicamentos Excepcionais foi formada a partir dos registros existentes no banco de dados do subsistema de Procedimentos de Alta Complexidade (APAC) do Sistema de Informação Ambulatorial (SIA) do SUS e do Sistema de Informação de Mortalidade (SIM), utilizando-se o método de *linkage* determinístico-probabilístico. Os procedimentos metodológicos adotados para a realização do *linkage* e os principais resultados foram descritos por Brandão et al (2011)⁷ e Acurcio et al (2009)¹¹.

5.2.3. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

Os critérios de inclusão para este estudo foram: (i) pacientes em tratamento para osteoporose no primeiro registro de uso de medicamentos, (ii) com diagnóstico de osteoporose pós-menopausa (CID-10 M80.0 e M81.0) e (iii) com pelo menos dois registros de gastos com medicamentos no primeiro semestre de tratamento.

Os critérios de exclusão foram: (i) indivíduos em uso de drogas antiosteoporóticas para tratamento de outras doenças que não osteoporose na pós-menopausa, como osteomalácia, doença de Paget, mieloma múltiplo, doenças renais ou hepáticas, doenças malabsortivas, hiperparatiroidismo primário, hipo ou hipertiroidismo descontrolados; (ii) indivíduos sem registro de data de nascimento; (iii) homens; e (iv) indivíduos com registro de idade extremas, tais como menores que 36 anos e maiores de 93 anos. Uma distribuição em Box-plot da idade foi elaborada, e esses valores foram excluídos por serem extremos. Valores menores indicam erro de preenchimento da data de nascimento, uma vez que se tratava de mulheres na pós-menopausa e valores extremos por tratar-se de população com características muito peculiares que poderiam influenciar no resultado geral.

5.2.4. VARIÁVEIS

- a. Variável dependente: gasto médio mensal *per capita* com medicamentos para o tratamento da osteoporose na pós-menopausa. Os valores foram obtidos pela soma dos gastos individuais com medicamentos no primeiro ano de tratamento e dividido pelo

número de meses que os pacientes permaneceram em tratamento.

b. Variáveis explicativas:

- demográficas: idade (em faixa etária), região de residência (Norte, Nordeste, Sul, Sudeste e Centro-Oeste) e ano de entrada no programa (2000-2006);
- clínicas: diagnóstico (com fraturas – M80.0 e sem fraturas – M80.1) e medicamentos utilizados para osteoporose no início do tratamento no programa (alendronato, raloxifeno, calcitonina, calcitriol, alfacalcidol e risedronato), ocorrência de óbito (sim, não), alteração de medicação durante o tratamento (sim, não) e duração do tratamento (meses).

5.2.5. ANÁLISE ESTATÍSTICA

Foram realizadas distribuições de frequência e da média do gasto mensal *per capita* para as seguintes variáveis: ano de início de tratamento, região de residência, diagnóstico, medicamento utilizado, seguimento terapêutico, duração de tratamento e óbito nas diferentes faixas etárias (até 49 anos, 50-59, 60-69, 70-79 e 80 ou mais). Todos os valores de gastos foram atualizados para dezembro de 2010, de acordo com o IPCA do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). As comparações de médias entre as categorias foram feitas utilizando-se o teste de Bonferroni e as comparações de proporções, utilizando-se o teste t, considerando-se $p < 0,05$.

Para avaliar o impacto de características sócio demográficas e clínicas sobre o gasto médio mensal *per capita* com os medicamentos foi realizada análise univariada, considerando-se p valor $\leq 0,25$, e multivariada, com p valor $\leq 0,05$, utilizando-se um modelo de regressão linear. Para obter melhor ajuste do modelo, a variável dependente foi transformada para o logaritmo na base 10. A interpretação dos dados foi feita utilizando-se a seguinte fórmula: $100(10^{\beta}-1)$.¹² A análise estatística dos dados foi realizada com o auxílio do *software* R versão 2.8.0 e SPSS 17.0.

5.2.6. QUESTÕES ÉTICAS

A pesquisa foi conduzida dentro dos padrões exigidos pela Declaração de Helsinque, sendo o nome dos pacientes ocultados após o pareamento. Como parte do projeto “Avaliação farmacoeconômica e epidemiológica do Programa de Medicamentos Excepcionais do SUS – Brasil, 2000-2005”, a pesquisa foi submetida e aprovada pelo Comitê de Ética e Pesquisa da

Universidade Federal de Minas Gerais sob nº 0101/06 e aprovada pela comissão de ética da instituição onde a pesquisa foi realizada.

5.3. RESULTADOS

Foram identificados 72.265 mulheres que receberam medicamentos para o tratamento da osteoporose na pós-menopausa pelo PME/MS, no período de 2000 a 2006. O gasto médio mensal *per capita* em todo o período de análise com medicamentos variou de R\$0,07 a R\$7.610,45, com média de R\$68,76±135,55 e mediana de R\$49,68. O valor do gasto *per capita* médio mais frequente nesse período foi de 2,19 reais. O gasto médio mensal *per capita* no primeiro ano de tratamento foi de R\$73,90±144,49 e mediana de R\$55,98 e variação de R\$0,07 a R\$9.296,88.

A média de idade das pacientes foi de 64,8±9,8 anos e mediana de 64,7 anos, com variação de 36 a 93 anos. Das pacientes, 6,0% tinham idade até 49 anos; 26,4% 50-59 anos; 36,8% 60-69 anos; 24,3% 70-79 anos; e o restante (6,5%) tinha idade igual ou maior que 80 anos. O gasto médio mensal *per capita* no primeiro ano de tratamento foi progressivamente maior com o aumento da idade a partir dos 50 anos, sendo R\$64,33±122,77 para as que tinham idade entre 50-59 anos, R\$74,70±144,28 para 60-69, R\$80,10±132,02 para 70-79 e R\$87,85±170,63 para idades iguais ou superiores a 80 anos ($p < 0,05$). Pacientes com até 49 anos tiveram gasto médio *per capita* de R\$70,89±225,67.

17,4% das participantes iniciaram o tratamento em 2000, 9,5% em 2001, 12,8% em 2002, 16,7% em 2003, 23,0% em 2004, 12,9% em 2005 e o restante (7,8%) em 2006. No geral, o gasto médio *per capita* foi maior para mulheres que iniciaram o tratamento em 2000 (R\$155,54±216,78) e 2001 (R\$±86,39±144,85) ($p < 0,01$) (Tabela 1).

Grande parte das pacientes residia na região Sudeste (41,8%), Nordeste (34,5%) e Centro-Oeste (14,6%) e menor parte na região Norte (4,6%) e Sul (4,5%). Em relação à faixa etária, maiores proporções das pacientes tinham idade entre 60-69 anos e menores proporções tinham idade até 49 anos (regiões Centro-Oeste, Norte, Sudeste e Sul) ou maior ou igual a 80 anos (região Nordeste). Maiores gastos médios mensais *per capita* foram observados para mulheres que residiam na região Sudeste (R\$83,73±137,97) e Norte (R\$74,72±130,53). Para mulheres que residiam na região Sul, Centro-Oeste e Nordeste, os gastos médios mensais *per capita* foram de R\$58,07±273,20, R\$61,23±132,64 e R\$69,33±133,43, respectivamente. Essa mesma tendência foi observada quando se estratificou pela faixa etária das mulheres (Tabela

2).

Observa-se que 55,8% das pacientes entraram no programa após a ocorrência de fraturas osteoporóticas. Entre as mulheres que tiveram fraturas, maior proporção ocorreu na faixa etária de 60-69 anos (36,2%). Considerando-se as faixas etárias, maiores proporções de fraturas ocorreram entre 70-79 anos (26,3 vs. 21,8%) e 80 e mais (7,4 vs. 5,4%) ($p < 0,03$). Maiores gastos médios mensais *per capita* foram observados em mulheres com diagnóstico prévio de fraturas (R\$92,93±169,55), em relação àquelas que tinham somente osteoporose (R\$49,92±99,60). Essa mesma tendência foi observada quando se estratificou por faixa etária ($P < 0,05$).

O medicamento mais utilizado no início do tratamento foi alendronato de sódio (57,0%), seguido da calcitonina sintética de salmão (24,6%) e raloxifeno (15,6%). Risedronato, calcitriol e alfacalcidol tiveram baixa frequência de uso, com 0,4%, 2,2% e 0,1%, respectivamente. Na faixa etária até 49 anos e 50-59 anos, maiores proporções de indivíduos utilizavam alendronato de sódio e raloxifeno; nas mulheres com mais de 60 anos, alendronato e calcitonina (Tabela 3).

Maiores gastos médios mensais *per capita* foram observados em indivíduos que iniciavam o tratamento no programa utilizando calcitriol (R\$111,4±122,46), calcitonina sintética de salmão (R\$152,92±224,72) e raloxifeno (R\$115,25±108,24). A mesma tendência foi observada em todas as faixas etárias, com diferenças estatisticamente significativas (Tabela 3).

A maioria das pacientes permaneceu em uso do mesmo princípio ativo ao longo do período de tratamento (89,8%). Comparando-se com o grupo de pacientes que mudaram de tratamento ao longo do período, maiores proporções das que permaneceram em monoterapia tinham idade de 60-79 anos. No geral, pacientes que alteraram a medicação no primeiro ano de tratamento tiveram maiores gastos médios mensais *per capita* (R\$125,23±265,49) que pacientes que permaneceram em monoterapia (R\$68,05±121,99). Comportamento de gastos semelhantes foi observado quando se estratificou por faixa etária.

Foram identificados 6.429 óbitos no programa (8,9% do total), sendo que 6,4% ocorreram em mulheres com até 49 anos, 28,0% com idade entre 50-59 anos, 37,9% com idade ente 60-69 anos, 22,7% com idade entre 70-79 anos e o restante (4,9%) em maiores ou iguais a 80 anos. Mulheres que foram a óbito tiveram maiores gastos médios mensais *per capita* (R\$95,05±159,14) que indivíduos que sobreviveram (R\$71,84±142,81) ($p < 0,01$).

Em relação ao tempo de permanência no programa, mais de um terço das mulheres

permaneceram por até 12 meses em tratamento. 20,6% permaneceram entre 12-23 meses; 19,3% 24-35meses; 11,4% 36-47 meses; 7,1% 49-60 meses; 4,7% 61-72 meses; e o restante (5,7%), 73-88 meses. O gasto médio com medicamentos foi maior em mulheres que permaneceram ente 61-72 meses ($97,87\pm 103,95$) e 73-88 meses ($160,63\pm 210,34$) (Tabela 4).

Tabela 1 – Gasto médio mensal e frequência de ano de início de tratamento em mulheres com osteoporose na pós-menopausa atendidas pelo Programa de Medicamentos Excepcionais do Ministério da Saúde, estratificado pela faixa etária

Faixa etária		Ano de entrada no Programa de Medicamentos Excepcionais						
		2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006
Até 49	N(%)	536(4,30)	370(5,40)	586(6,30)	817(6,80)	1.032(6,20)	639(6,90)	362(6,40)
	R\$±DP	158,18±342,49	94,7±206,42	50,46±77,18	44,21±87,68	64,4±316,89	55,39±153,55	56,48±156,75
50 a 59	N(%)	2.392(19,00)	1.525(22,20)	2.305(24,90)	3.495(29,00)	4.999(30,10)	2.776(29,90)	1.552(27,60)
	R\$±DP	146,40±202,96	77,33±90,13	47,95±109,78	50,6±138,27	52,47±95,6	45,84±61,1	51,63±62,17
60 a 69	N(%)	4.866(38,70)	2.544(37,10)	3.357(36,30)	4.350(36,10)	6.120(36,90)	3.339(35,90)	2.041(36,20)
	R\$±DP	156,48±230,56	80,45±92,78	50,78±98,59	51,06±108,99	59,00±122,85	50,05±121,19	49,62±54,63
70 a 79	N(%)	3.755(29,80)	1.945(28,40)	2.341(25,30)	2.681(22,20)	3.509(21,10)	1.996(21,50)	1.317(23,40)
	R\$±DP	157,39±184,68	90,37±123,8	58,82±112,17	50,08±82,43	58,35±127,26	47,80±64	50,35±57,1
80 +	N(%)	1.037(8,20)	473(6,90)	656(7,10)	709(5,90)	940(5,70)	543(5,80)	360(6,40)
	R\$±DP	164,20±204,16	124,67±365,65	69,33±110,76	52,65±60,6	59,50±86,24	49,74±66,42	54,08±59,83
Total	N(%)	12.586(100,00)	6.857(100,00)	9.245(100,00)	12.052(100,00)	16.600(100,00)	9.293(100,00)	5.632(100,00)
	R\$±DP	155,54±216,78	86,39±144,85	53,41±104,88	50,34±109,91	57,26±135,67	48,66±95,67	51,07±68,66

DP=Desvio padrão

Tabela 2 – Região de residência das mulheres com osteoporose na pós-menopausa atendidas pelo Programa de Medicamentos Excepcionais do Ministério da Saúde, estratificado pela faixa etária

Faixa etária	Região de residência					
		Norte	Nordeste	Sudeste	Sul	Centro-Oeste
Até 49	N(%)	458(4,30)	1.840(7,40)	185(5,60)	1.262(4,20)	145(4,50)
	R\$±DP	67,36±178,21	60,66±185,01	84,85±180,99	108,58±751,17	62,24±94,26
50-59	N(%)	2.644(25,10)	7.528(30,20)	892(26,80)	6413(21,20)	740(22,90)
	R\$±DP	61,24±94,07	57,45±116,81	76,93±119,02	51,62±232,35	57,36±109,07
60-69	N(%)	4310(40,90)	8728(35,00)	1241(37,30)	11129(36,90)	1264(39,10)
	R\$±DP	79,60±168,72	73,82±133,61	82,45±140,28	53,62±264,41	61,03±112,74
70-79	N(%)	2464(23,40)	5.353(21,40)	781(23,50)	8757(29,00)	894(27,60)
	R\$±DP	80,57±83,04	80,26±133,63	87,15±133,16	60,06±139,04	61,91±132,04
80+	N(%)	662(6,30)	1518(6,10)	231(6,90)	2634(8,70)	192(5,90)
	R\$±DP	92,31±79,03	80,39±122,31	96,35±161,50	60,98±91,36	77,27±297,48
Total	N(%)	10.538(100,00)	24.967(100,00)	3.330(100,00)	30.195(100,00)	3.235(100,00)
	R\$±DP	74,72±130,53	69,33±133,43	83,73±137,97	58,07±273,20	61,23±132,64

Tabela 3 – Frequência e gasto médio mensal *per capita* segundo o medicamento utilizado e a faixa etária de mulheres com osteoporose na pós-menopausa atendidas pelo Programa de Medicamentos Excepcionais do Ministério da Saúde

Faixa etária (anos)		Medicamentos					
		Alendronato	Alfacalcidol	Calcitriol	Calcitonina	Raloxifeno	Risedronato
Até 49	N(%)	2814(6,80)	4(10,00)	111(6,90)	673(3,80)	727(6,40)	13(4,00)
	R\$±DP	28,16±85,7	63,59±42,61	143,96±310,42	193,37±505,01	113,04±41,42	2,04±0,00
50-59	N(%)	11.786(28,60)	6(15,00)	312(19,30)	3.291(18,50)	3.586(31,70)	63(19,60)
	R\$±DP	24,9±61,28	62,38±36,8	93,64±75,93	148,45±198,10	115,28±129,83	2,58±4,23
60-69	N(%)	15.133(36,70)	13(32,50)	590(36,40)	6.376(35,80)	4.382(38,80)	123(38,30)
	R\$±DP	28,67±91,05	75,94±50,42	116,64±110,24	152,57±208,88	116,73±120	2,04±0,21
70-79	N(%)	9.232(22,40)	10(25,00)	476(29,40)	5.566(31,30)	2.160(19,10)	100(31,20)
	R\$±DP	28,64±61,68	82,43±71,32	109,14±75,46	151,16±191,72	114,09±58,14	2,99±9,71
80+	N(%)	2.220(5,40)	7(17,50)	130(8,00)	1.897(10,70)	442(3,90)	22(6,90)
	R\$±DP	27,71±43,83	37,97	110,69±117,32	152,7±245,81	109,67±24,22	2,08±0,18
Total	N(%)	41.185(100,00)	40(100,00)	1.619(100,00)	17.803(100,00)	11.297(100,00)	321(100,00)
	R\$±DP	27,5±74,71	70,06±51,14	111,4±122,46	152,92±224,72	115,25±108,24	2,45±5,73

DP=Desvio padrão

Tabela 4 – Frequência e gasto médio mensal *per capita* segundo o tempo de acompanhamento de mulheres com osteoporose na pós-menopausa atendidas pelo Programa de Medicamentos Excepcionais do Ministério da Saúde

Tempo de acompanhamento (meses)		<12	12-23	24-35	36-47	49-60	61-72	73-88
Idade (anos)								
Até 49	N(%)	1.487(6,6)	960(6,4)	827(5,9)	490(5,9)	292(5,7)	151(4,4)	135(3,3)
	R\$±DP	66,7±160,24	66,31±235,4	77,94±357,99	57±105,85	65,21±210,89	105,98±155,39	130±87,83
50 a 59	N(%)	5.860(26,1)	4.035(27,1)	3.954(28,3)	2.269(27,4)	1.267(24,6)	787(23,0)	872(21,3)
	R\$±DP	60,65±114,33	58,88±133,82	58,4±136,32	56,81±107,83	58,11±69,39	91,45±106,35	145,39±137,88
60 a 69	N(%)	7.837(34,9)	5.323(35,7)	5.229(37,4)	3.146(38,0)	1964(38,1)	1.391(40,7)	1.727(42,2)
	R\$±DP	69,56±126,8	66,13±159,82	66,11±138,26	64,16±85,81	66,85±107,62	93,63±103,68	163,24±259,09
70 a 79	N(%)	5.452(24,3)	3.570(24,0)	3.152(22,6)	1.950(23,6)	1.329(25,8)	926(27,1)	1165(28,5)
	R\$±DP	70,69±128,63	72,3±147,19	69,35±109,27	74,52±105,99	79,99±139,6	102,56±85,82	168,7±174,2
80 +	N(%)	1.823(8,1)	1.018(6,8)	809(5,8)	414(5,0)	298(5,8)	165(4,8)	191(4,7)
	R\$±DP	78,99±200,8	87,33±167,5	80,19±115,01	78,32±92,49	95,75±128,52	130,5±121,23	179,05±247,7
Total	N(%)	22.459(100,0)	14.906(100,0)	13.971(100,0)	8.269(100,0)	5.150(100,0)	3.420(100,0)	4.090(100,0)
	R\$±DP	68,09±134,28	67,1±157,12	66,18±153,25	64,87±98,9	69,67±119,14	97,87±103,95	160,63±210,34

DP=Desvio padrão

Analisaram-se os fatores associados ao gasto médio mensal *per capita*. Pelo modelo de regressão linear múltipla, 76,3% (R^2 ajustado) da variabilidade do gasto médio mensal *per capita* com medicamentos foi explicado pelo medicamento utilizado, ano de início de tratamento, tempo de tratamento, alteração de medicação, região de residência, faixa etária, ocorrência de óbito durante o tratamento e diagnóstico de fraturas. Pela análise da variância e de resíduos, pode-se afirmar que o modelo ajustado aos dados é significativo ($p < 0,01$) (Tabela 5).

Tabela 5 – Resultados da análise multivariada

Variáveis preditoras	Coefficiente Beta	Erro padrão	Valor t	Pr(> t)
Intercepto	1,5649	0,0081	192,597	<0,01
Faixa etária no início do tratamento				
50-59/até 49	-0,0175	0,0048	-3,616	<0,01
60-69/ até 49	-0,0121	0,0047	-2,561	0,01
70-79/ até 49	-0,0079	0,0049	-1,598	0,11
80 ou mais/ até 49	0,0069	0,0062	1,109	0,27
Diagnóstico de osteoporose				
Com fraturas/sem Fraturas	0,0036	0,0026	1,380	0,17
Ter morrido	0,0091	0,0040	2,293	0,02
Medicamento				
Alfacalcidol/alendronato	0,3516	0,0456	7,707	<0,01
Calcitriol/alendronato	0,5815	0,0075	77,200	<0,01
Calcitonina/alendronato	0,7227	0,0031	232,820	<0,01
Raloxifeno/alendronato	1,0216	0,0032	319,461	<0,01
Risedronato/alendronato	-0,4406	0,0166	-26,484	<0,01
Politerapia/monoterapia	0,2932	0,0036	80,384	<0,01
Ano de início de tratamento				
2001/2000	-0,1057	0,0051	-20,927	<0,01
2002/2000	-0,3824	0,0048	-79,303	<0,01
2003/2000	-0,5295	0,0047	-111,891	<0,01
2004/2000	-0,5261	0,0047	-111,216	<0,01
2005/2000	-0,5639	0,0052	-108,305	<0,01
2006/2000	-0,7925	0,0060	-132,230	<0,01
Tempo de tratamento				
13 a 24 meses	-0,0087	0,0034	-2,570	0,01
25 a 36 meses	-0,0125	0,0036	-3,503	<0,01
37 a 48 meses	0,0147	0,0043	3,428	<0,01
49 a 60 meses	-0,0101	0,0052	-1,951	0,05
61 a 72 meses	0,0049	0,0062	0,790	0,43
73 meses ou mais	0,0259	0,0059	4,420	<0,01
Região de residência				

Variáveis preditoras	Coefficiente Beta	Erro padrão	Valor t	Pr(> t)
Centro-oeste/Sul	0,0070	0,0058	1,196	0,23
Nordeste/Sul	0,0126	0,0054	2,317	0,02
Sudeste/Sul	-0,0128	0,0054	-2,354	0,02
Norte/Sul	0,0574	0,0072	8,014	<0,01

A variável que teve maior impacto no gasto médio mensal *per capita* foi o medicamento. Consideradas constantes as demais variáveis, ter utilizado raloxifeno no início do tratamento aumentou em 951,07% o gasto médio mensal *per capita* em relação aos pacientes que utilizaram alendronato de sódio; ter utilizado calcitonina sintética de salmão aumentou em 428,11%; calcitriol aumentou em 281,50%; alfacalcidol aumentou em 124,68%; e risedronato diminuiu em 63,74%.

Em relação ao ano de início de tratamento, o aumento do gasto médio mensal *per capita* foi inversamente proporcional ao tempo. Consideradas constantes as demais variáveis e tomando como referência o ano 2000, ter iniciado o tratamento em 2001, diminuiu em 21,60% no gasto médio mensal *per capita*; em 2002, diminuiu em 58,54%; em 2003, diminuiu em 70,45%; 2004, 70,22%; 2005, 72,71%; e 2006, reduziu em 83,87% ($p < 0,01$).

Consideradas constantes as demais variáveis, ter alterado a medicação durante o período em relação aos pacientes que utilizaram o mesmo medicamento durante todo o período de acompanhamento aumentou o gasto médio mensal *per capita* em 96,42%.

Pacientes que residiam na região Nordeste e Norte apresentaram gastos médios mensais *per capita* 2,94% e 14,14% maiores em relação aos pacientes que residiam na região Sul; pacientes que residiam na região Sudeste tiveram gastos médios mensais *per capita* 2,91% menores que os que residiam na região Sul ($p < 0,01$); e residentes na região Centro-Oeste não apresentam gastos estatisticamente diferentes dos que residiam na região Sul.

Mulheres com idades entre 50-59 anos tiveram gastos médios mensais 3,95% menores que mulheres com idade até 49 anos. Já entre mulheres com 60-69 anos, as diferenças foram 2,75% menores que mulheres com idade até 49 anos ($p \leq 0,01$).

Indivíduos que foram a óbito apresentaram gastos médios mensais *per capita* 2,2% maiores que indivíduos que sobreviveram ($p = 0,02$).

Considerando-se o tempo de tratamento até 12 meses como padrão de referência para comparação, mulheres que permaneceram em tratamento entre 13-24 meses tiveram gastos 1,97% menores, entre 25-36 meses, 2,85% menores, entre 37-48 meses 3,45% maiores, 49-60 meses, 2,3% menores, 61 a 72 meses 1,14% maior e maior que 73 meses, 6,15% maior

($P \leq 0,05$).

5.4. DISCUSSÃO

A maioria da população com osteoporose na pós-menopausa atendida pelo PME/MS tinha idade entre 60-69 anos, o que está de acordo com a literatura. Resultados semelhantes foram observados no *Framingham Osteoporosis Study* (1987–2001), que encontrou a faixa etária de 65-75 anos como a mais prevalente com osteoporose na pós-menopausa¹³ e em estudos nacionais^{14,15}.

Custos com medicamentos foram menores para as pacientes mais idosas. Esses valores poderiam ser maiores se fossem incorporados os custos com internação devido a fraturas, conforme encontrado em revisão conduzida em estudos Norte-americanos.¹⁰

Em relação ao ano de entrada no PME/MS, observou-se grande proporção de pacientes atendida no ano de 2000, o que pode ser devido ao recente processo de informatização do sistema APAC e à estruturação do programa como um todo, ocasionando uma sobre-registro do número de indivíduos atendidos naquele ano. Aumento crescente de utilização dos medicamentos foi observado no período de 2001 a 2004. Maior utilização destes serviços pode estar relacionada à melhoria do gerenciamento, à maior disseminação do programa e às políticas públicas relacionadas aos medicamentos excepcionais. Em que pese a crescente utilização observada, as médias de gastos com medicamentos foram gradativamente menores no decorrer do período analisado, que ocorre possivelmente devido às alterações dos valores fixados pelo Ministério da Saúde. Os medicamentos para o tratamento da osteoporose tiveram seus preços de reembolso reduzidos ao longo dos anos (1999 a 2006), com exceção de calcitonina ampola 100UI e calcitriol ampola 1mcg.^{5,16-19}

Grande parte dos pacientes residia na região Sul e Nordeste. Vários determinantes da utilização dos serviços de saúde têm sido descritos e podem contribuir para a compreensão das diferenças encontradas entre regiões, como aqueles fatores relacionados: (a) à necessidade de saúde – morbidade, gravidade e urgência da doença (por exemplo, a ocorrência de fraturas); (b) aos usuários – características demográficas (como idade), socioeconômicas (renda, educação), culturais (religião) e psíquicas; (c) aos prestadores de serviços – tempo de graduação, especialidade, características psíquicas, experiência profissional, tipo de prática; e (d) à organização – recursos disponíveis, características da oferta (disponibilidade de médicos, hospitais, ambulatórios), modo de remuneração, acesso geográfico e social.²⁰ A diferença entre os gastos por região é, em parte, explicada pela diferença no perfil de prescrição, que no caso da osteoporose, ocorria de acordo com a pactuação de cada Estado e a critério do médico

prescritor.²¹

Constatou-se que a maior parte das pacientes atendidas iniciou tratamento medicamentoso após a ocorrência de fraturas osteoporóticas. Isto é particularmente importante uma vez que existem tratamentos eficazes e seguros disponíveis para aumento da densidade mineral óssea e redução do risco de fraturas.²² A osteoporose é detectada, muitas vezes, somente após a ocorrência de fratura, o que pode aumentar o risco de novas ocorrências e, ainda, o de morte.²³

Uma das hipóteses levantadas para esse elevado número de pacientes com fraturas é a dificuldade de acesso. Para o diagnóstico da osteoporose é necessário uma consulta especializada e realização de densitometria óssea, pré-requisitos para dispensação de medicamentos excepcionais. Dessa forma, dificuldades no acesso a esses serviços podem se tornar barreiras ao uso desses medicamentos.

Apesar de não existirem dados em relação à renda e se o paciente possui ou não plano de saúde suplementar, sabe-se que existe grande dificuldade de os pacientes usuários do SUS em conseguirem realizar estes exames. Essas informações seriam muito relevantes para avaliação da equidade no acesso ao tratamento da osteoporose.

Outro problema é que mesmo após a ocorrência de fraturas, o diagnóstico não é feito corretamente, como demonstrado em recente estudo. Depois de um evento significativo, como a fratura de quadril, somente 13,9% dos pacientes receberam diagnóstico de osteoporose e 11,6% iniciaram algum tratamento no momento da alta hospitalar.²⁴

Apesar das controvérsias existentes na literatura a respeito do uso de medicamentos para prevenção de fraturas que só irão ocorrer 20-30 anos após início do uso de medicamentos^{25,26}, os bisfosfonatos ainda são os medicamentos mais utilizados para o tratamento da osteoporose na pós-menopausa e apresentam boa eficácia no aumento da densidade mineral óssea e na redução da incidência de fraturas.^{27,28} Na coorte analisada, o medicamento mais utilizado no início do tratamento foi o alendronato de sódio, condizente com o preconizado.

Em relação às pacientes que foram a óbito, observaram-se maiores gastos que entre aquelas que sobreviveram, que pode ser explicado, em parte, pelo fato de os pacientes mais graves necessitarem mais cuidados terapêuticos e/ou por estarem utilizando mais de um medicamento pertencente ao programa de alto custo. Alta taxa de mortalidade foi encontrada, que pode ser explicada, em parte, porque o programa atende pessoas com doenças de alta gravidade, co-morbidades que puderam ser identificadas e às condições da própria doença. Estudo que descreveu a tendência de mortalidade entre idosos encontrou que as causas mais frequentes de mortalidade nas mulheres eram as quedas e os eventos de intenção

indeterminada.²⁹ Sendo as quedas, muitas vezes, consequência da osteoporose.

Na avaliação dos fatores associados ao gasto médio mensal per capita com medicamentos, identificou-se que o medicamento utilizado, ano de início de tratamento, alteração de medicação, região de residência, faixa etária, ocorrência de óbito durante o tratamento e diagnóstico foram responsáveis por 76,3% da variação linear desse gasto. Raloxifeno e calcitonina sintética foram as alternativas com maior impacto sobre o gasto quando comparadas ao alendronato de sódio.

Uma das limitações desse estudo consiste na utilização de base de dados administrativos que apresentam lacunas de informações clínicas e erros provenientes de digitação, inerentes ao seu caráter contábil. Apesar disso, destaca-se a grande potencialidade dos dados administrativos em traçar a trajetória do usuário nos serviços de saúde, fundamentais para subsidiar a tomada de decisões e auxiliar na organização dos serviços, por meio do planejamento das ações e do acompanhamento e avaliação dos objetivos propostos.

Neste estudo, pode-se descrever o perfil dos pacientes com osteoporose na pós-menopausa atendidos pelo programa, assim como os gastos envolvidos com o tratamento, avaliando-se os principais fatores associados ao gasto, fornecendo subsídios aos tomadores de decisão na alocação eficiente dos recursos com esse tratamento e para a atualização dos protocolos clínicos. Nesse caso, o tipo de medicamento utilizado apresentou maior impacto no aumento do gasto médio mensal com medicamentos. Mais estudos, como os de avaliação de custo-efetividade no uso de medicamentos para o tratamento da osteoporose na pós-menopausa tornam-se relevantes, tendo em vista as diferenças de gastos observadas entre as diferentes faixas etárias, medicamentos, região de residência e ocorrência de óbito.

Ademais, como as fraturas estão associadas a elevados custos hospitalares (não abordados neste trabalho), sua prevenção e tratamento adequados é um dos componentes efetivos para a redução dos custos com a doença.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. WHO (World Health Organization) Scientific Group on the Prevention and Management of Osteoporosis: Prevention and Management of Osteoporosis. *Technical Report Series 921*: Geneva 2003.
2. Costa-Paiva L, Horovitz AP, Santos AO, Fonsechi-Carvasan GA, Pinto-Neto AM. Prevalência de osteoporose em mulheres na pós-menopausa e associação com fatores clínicos e reprodutivos. *Rev. Bras. Ginecol. Obstet.* 2003; 25(7): 507-512.

3. Pinheiro MM, Ciconelli RM, Martini LA, Ferraz MB. Clinical risk factors for osteoporotic fractures in Brazilian women and men: the Brazilian Osteoporosis Study (BRAZOS). *Osteoporos Int*. 2009; 20: 399–408.
4. Silveira VAL, Medeiros MMC, Coelho-Filho JM, Mota RS, Noletto JCS *et al*. Incidência de fratura do quadril em área urbana do Nordeste brasileiro. *Cad. Saúde Pública*. 2005; 21(3): 907-912.
5. Brasil. Portaria GM nº 2.577/2006 de 27 de outubro de 2006. Aprova o Componente de Medicamentos de Dispensação Excepcional. Diário Oficial da União 2006; 30/out
6. Brasil. Portaria nº 2981, de 26 de novembro de 2009. Aprova o Componente Especializado da Assistência Farmacêutica. Diário Oficial da União, Brasília, republicação em 01 dez. 2009.
7. Brandão CMR, Guerra Junior AA, Cherchiglia ML, Andrade EIG, Almeida AM, et al. Gastos do Ministério da Saúde do Brasil com Medicamentos de Alto Custo: Uma Análise Centrada no Paciente. *Value in health* 2011; 14(5):S71-S77.
8. Bracco OL, Fortes EM, Raffaelli MP, Araújo DV, Santili C, Castro ML. Custo hospitalar para tratamento da fratura aguda do fêmur por osteoporose em dois hospitais-escola conveniados ao Sistema Único de Saúde. *JBES* 2009; 1(1): 3-10.
9. Araújo DV, Oliveira JHA, Bracco OL. Custo da fratura osteoporótica de fêmur no sistema suplementar de saúde brasileiro. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2005;49(6):897-901.
10. Budhia S, Mikyas Y, Tang M, Badamgarav E. Osteoporotic Fractures: A Systematic Review of US Healthcare Costs and Resource Utilization. *Pharmacoeconomics* 2012; 30(2):83-170.
11. Acurcio FA, Brandão CMR, Almeida AM, Guerra Junior AA, Cherchiglia ML, Andrade EIG et al. Perfil demográfico e epidemiológico dos usuários de medicamentos de alto custo no Sistema Único de Saúde. *REBEP* 2009;26:263-82.
12. Vittinghoff E, Glidden DV, Shiboski SC, McCulloch CE. Regression Methods in Biostatistics: linear, logistic, survival and repeated measures models. New York: *Springer*, 2004.
13. Berry SD, Kiel DP, Donaldson MG, Cummings SR, Kanis JA, Johansson H, Samelson EJ. Application of the National Osteoporosis Foundation Guidelines to postmenopausal women and men: the Framingham Osteoporosis Study. *Osteoporos Int* 2010;21:53–60.
14. Bandeira F, Carvalho EF. Prevalência de osteoporose e fraturas vertebrais em mulheres na pós-menopausa atendidas em serviços de referência. *Rev Bra Epidemiol* 2007; 10(1):86-89.
15. Faisal-Cury A, Zacchello KP. Osteoporose: Prevalência e fatores de risco em mulheres de clínica privada maiores de 49 anos de idade. *Acta Ortop Bras* 2007; 15(3):146-150.
16. Portaria SAS nº 125 de 19 de abril de 2001. Altera a Tabela Descritiva do SIA/SUS estabelecida pela Portaria GM/MS nº 1230, de 14 de outubro de 1999 no que diz respeito ao Grupo 36. Diário Oficial 2001; 20 abr.

17. Portaria SAS nº 341 de 22 de agosto de 2001. Define, para o Grupo 36 da Tabela Descritiva do SIA/SUS, a forma e a redação estabelecidas no Anexo desta Portaria.
18. Portaria nº 346, de 14 de maio de 2002. Define, para o Grupo 36 da Tabela Descritiva do SIA/SUS, a forma e a redação estabelecidas no Anexo desta Portaria. Diário Oficial 2002; 15 mai.
19. Portaria GM nº 1.318, de 23 de julho de 2002. Define, para o Grupo 36 da Tabela Descritiva do SIA/SUS, a forma e a redação estabelecidas no Anexo desta Portaria. Diário Oficial da União 2002; 24 jul.
20. Travassos C, Martins M. Uma revisão sobre os conceitos de acesso e utilização de serviços de saúde. *Cad. Saúde Pública*, 2004;20:S190-S198. ISSN 0102-311X.
21. Brasil. Portaria GM nº 470, de 23 de julho de 2002. Aprova, na forma do Anexo desta Portaria, o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas - Osteoporose -, Bisfosfonados, Calcitonina, Carbonato de Cálcio, Vitamina D, Estrógenos e Raloxifeno. Diário Oficial da União, Brasília, 24 jul. 2002
22. Pinheiro MM. Mortalidade após fratura por osteoporose. *Arq Bras Endocrinol Metab*, 2008;52(7):1071-1072. ISSN 0004-2730.
23. Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Increased mortality in patients with a hip fracture-effect of pre-morbid conditions and post-fracture complications. *Osteoporos Int* 2007; 18:1583-93.
24. Fortes E, Raffaelli MP, Bracco OL, Takata ETT, Reis FB, Santili C, Lazaretti-Castro M. Elevada morbimortalidade e reduzida taxa de diagnóstico de osteoporose em idosos com fratura de fêmur proximal na cidade de São Paulo. *Arq Bras Endocrinol Metab*, 2008;52(7):1106-1114. ISSN 0004-2730
25. Alonso-Coello P, García-Franco AL, Guyatt G, Moynihan R. Drugs for pre-osteoporosis: prevention or disease mongering? *BMJ* 2008;336:126-129.
26. Fundació Institut Catalã de Farmacologia. Bifosfonatos: uma relació benéfico-riesgo dudosa. *Butlletí groc*. 2009. 22(3):39-12.
27. Stevenson M; Jones ML; De NE; Brewer N; Davis S; Oakley J. A systematic review and economic evaluation of alendronate, etidronate, risedronate, raloxifene and teriparatide for the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. *Health Technol Assess* 2005; 9 (22) 1- 160.
28. Brandão CMR, Lima MG, Silva AL, Silva GD, Guerra Jr. AA, Acurcio FA. Treatment of postmenopausal osteoporosis in women: a systematic review. *Cad. Saúde Pública* 2008. 24 Sup 4:S592-S606.
29. Lima-Costa MF, Peixoto SV, Giatti L. Tendências da mortalidade entre idosos brasileiros (1980 - 2000). *Epidemiol. Serv. Saúde* 2004;13(4):217-228.

6. ARTIGO 4 - CUSTOS DE FRATURAS RELACIONADAS À
OSTEOPOROSE

6.1. INTRODUÇÃO

A osteoporose é caracterizada pela baixa densidade mineral óssea e pela degeneração da microarquitetura óssea, que aumentam a fragilidade do osso e o risco de fraturas. É reconhecida clinicamente pela ocorrência de fraturas não traumáticas, especialmente da coluna lombar (fraturas vertebrais), e ainda, pela ocorrência de fraturas de antebraço e quadril após queda da própria altura. É típica de idades mais avançadas e acomete principalmente indivíduos do sexo feminino¹.

A doença é um importante problema de saúde pública em sociedades desenvolvidas e em vias de desenvolvimento¹. Assume especial atenção por se tratar de uma doença assintomática e com alta prevalência entre os idosos, pelo maior risco de fraturas nessa população e pelo alto custo relacionado ao tratamento clínico-cirúrgico. E, com o envelhecimento populacional, cresce o número de pessoas acometidas a cada ano².

Medicamentos para prevenção e tratamento das fraturas osteoporóticas são disponibilizados nas Secretarias de Estados de Saúde pelo Programa de Medicamentos Excepcionais (PME/MS),³ atualmente, chamado de Componente Especializado da Assistência Farmacêutica⁴. As doenças osteomusculares foram responsáveis por 21,7% dos diagnósticos de pacientes que iniciaram o tratamento nesse Programa no período de 2000-2004, com um gasto médio mensal de R\$83,54±374,99 por paciente. Os medicamentos que afetam a estrutura óssea e a mineralização, segundo a classificação ATC representaram 10,9% dos medicamentos dispensados no primeiro atendimento⁵.

Em Minas Gerais foram identificados 6.596 pacientes usuários do Programa de Medicamentos Excepcionais com osteoporose. A população foi composta predominantemente do sexo feminino, idade igual ou superior a 50 anos. Grande parte dos pacientes atendidos só iniciou tratamento medicamentoso após a ocorrência de fraturas osteoporóticas⁶.

Os gastos com esse tratamento vêm aumentando progressivamente, sendo que em 2004 foram despendidos pelo Ministério da Saúde R\$1,5 milhão, em 2005 R\$2,0 milhões e em 2006 já somavam R\$2,7 milhões⁷. Além do tratamento ambulatorial (medicamentoso) para a osteoporose, o Sistema Único de Saúde (SUS), provê assistência hospitalar aos pacientes com fraturas osteoporóticas. Estimativas de custos hospitalares para tratamento da fratura do fêmur por osteoporose em dois hospitais paulistas conveniados ao SUS (Hospital Universitário e Santa Casa de Misericórdia) encontraram que a média do custo foi de R\$8.266,25 e R\$1.949,65, respectivamente. Entretanto, os autores consideram que os custos não

correspondiam à realidade, estando possivelmente subestimados devido às fontes e metodologias de avaliação dos custos⁸. No sistema de saúde suplementar (privado), a estimativa de custo por tratamento de cada fratura foi de R\$24.000,00⁹.

Nos Estados Unidos, a incidência estimada de fraturas de quadris é igual à incidência de carcinoma de mama, útero e ovário combinado. Seus custos médicos diretos e indiretos excedem os \$10 bilhões por ano¹⁰.

O tratamento adequado é o componente principal tanto na redução da morbi-mortalidade de pacientes com osteoporose, quanto na diminuição dos recursos gastos com o tratamento hospitalar das fraturas. Grande aporte de recursos tem sido disponibilizado para a prevenção, tratamento e reabilitação de pacientes portadores da osteoporose. Vários estudos de avaliação de eficácia/efetividade têm sido publicados a respeito da medicação. Todavia, poucos estudos avaliam os gastos decorrentes das fraturas osteoporóticas, principalmente devido à dificuldade de mensuração dos custos diretos e indiretos relacionados ao tratamento cirúrgico. Nesse sentido, este trabalho tem como objetivo descrever o custo do tratamento hospitalar, sob a perspectiva do SUS, das fraturas osteoporóticas na Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais (Fhemig), a partir de uma metodologia de mensuração de custos, que considera tanto custos diretos, quanto aqueles indiretamente relacionados ao tratamento cirúrgico. Adicionalmente, realizou-se uma descrição da frequência de fraturas no complexo de urgências e emergências da Fhemig no período de 2009-2011.

6.2. MATERIAIS E MÉTODOS

6.2.1. DESENHO DO ESTUDO

Trata-se de um estudo de custos por procedimentos realizado nas unidades assistenciais da Fhemig que englobam o Complexo de Urgência e Emergência, a saber: Hospital Maria Amélia Lins, Hospital João XXIII e Hospital Galba Ortopédico. Adicionalmente, foi realizado um estudo descritivo da frequência de fraturas relacionadas à osteoporose em mulheres nas unidades da Fhemig, no período de 2009-2011.

6.2.2. COLETA DOS DADOS

Os dados foram coletados no período de janeiro a maio de 2012.

6.2.3. FASES DO ESTUDO

O estudo de custo foi composto por cinco fases, estipulada pela metodologia de custeamento ABC (do original em Inglês – *Activity-Based Costing*):

- i. Identificação e definição dos macro-processos, processos e atividades relacionados às fraturas de quadril, ombros, punhos e vertebrais, decorrentes da osteoporose;
- ii. Elaboração de Mapeamento de Processos típicos de pacientes acometidos pela doença submetidos a tratamento cirúrgico;
- iii. Identificação dos recursos consumidos em cada atividade, como tempo gasto para cada atividade, materiais médico-hospitalares, órteses e próteses;
- iv. Construção da base de informações interligada com o Sistema de Gestão Hospitalar (SIGH – Custos ABC), que consiste em valorar todo o processo de acordo com os custos apurados pela Fhemig;
- v. Realização de Painel de Especialistas para validação do estudo;

6.2.4. METODOLOGIA DE MENSURAÇÃO DOS CUSTOS

A metodologia foi baseada no Sistema de custeio Baseado em Atividades – ABC, o qual busca uma visão mais orgânica da instituição na origem e formação de custos dos eventos, procedimentos, pacotes, recursos, alocações, transações e, principalmente, processos, por meio de visão sistêmica. Esse sistema permite, dentre outros, a apuração de custos por atividades, identificando assim os custos diretos e indiretos; além da identificação e mensuração dos custos da não qualidade (falhas internas e externas, prevenção, avaliação). Essa metodologia já foi executada previamente para descrever o custeamento de procedimentos e serviços, com o objetivo de subsidiar o desenvolvimento gerencial da instituição¹¹.

O desenho dos processos críticos (etapas 1 e 2) seguiu o modelo de entrevista baseado no método proposto por Gonçalves e Meireles (2004)¹² de fatores críticos de sucesso (Rockart), em duas fases: uma de levantamento e outra de confirmação. Essa fase compreendeu entrevistas sobre processos e informações pertinentes. As entrevistas foram realizadas no Hospital Maria Amélia Lins com o Coordenador da área de Ortopedia e especialistas responsáveis pela execução das atividades. Um dos produtos dessa fase de entrevistas foi o mapeamento de processos.

Na fase de identificação e definição dos processos (etapa 1) foram levantadas as atividades constitutivas do processo de trabalho que compõem o procedimento a ser custeado. Foi utilizado o mapeamento de processos para realçar os geradores aglutinadores de atividades.

Na definição das atividades que compõem os processos foram estabelecidos os direcionadores para apropriar os recursos às atividades (etapa 3). Os direcionadores de atividades rastreiam os custos das atividades até o objeto de custo, possibilitando, dessa forma, um maior grau de certeza de sua eficiência na alocação das atividades. Para definir esses direcionadores, foi analisado cada um dos recursos, e também, as atividades onde tais recursos foram consumidos. O quadro 1 – sintetiza exemplos de direcionadores de recursos utilizados:

Recursos	Direcionadores de recursos
Mão de obra	Tempo em minutos
Materiais de consumo (medicamentos, material médico, próteses)	Alocação direta (quantidade)
Equipamentos	Estimativa gerencial (utilização)
Rateio de centros de custos de apoio e auxiliares	Estimativa gerencial (tempo)
Custos indiretos (água e energia elétrica)	Estimativa gerencial (tempo)

Quadro 1 – Relação dos direcionadores de custos

A etapa 4 consistiu da utilização do SIGH-Custos ABC para construção da base de informações, mediante alocação direta, rastreamento e rateio¹³. Foram mensurados os recursos e custos das atividades constitutivas (etapa 5). Os dados serão levantados em dois grupos: diretos e indiretos. Os custos diretos foram subdivididos em custos de pessoal, custo de materiais de consumo e custo de utilização de equipamentos.

O custo de pessoal foi obtido por meio das informações geradas pelo SIGH Custos. Os dados foram baseados na folha salarial de todos os funcionários envolvidos via Sistema de Apuração do Ponto do Trabalhador – SAPT. Essa informação considera os valores de salários, provisão de férias, abono de férias, férias prêmio e previdência social do Instituto Nacional do Seguro Social (INSS).

Os custos com material de consumo foram obtidos por meio dos relatórios do armazém do Sistema Integrado de Administração de Material – SIAD, além daqueles gerados pelo SIGH

Custos. Por sua vez, o grupo de materiais de consumo foi dividido entre materiais médico-hospitalares, medicamentos, órteses e próteses e materiais de consumo.

Foram também apurados custos indiretos, relacionados ao consumo de água, energia elétrica e os referentes a serviços de outros setores que englobam o que cada setor não produtivo fornece para o setor produtivo ou para o processo em si, nesse caso, os centros de custos que desenvolvem atividades constitutivas do procedimento, como Diretoria, Manutenção, Rouparia, Central de Material Esterilizado. Os custos dos centros de custos que dão suporte aos processos foram apurados pelo SIGH Custos.

Para calcular o custo de internação, considerou-se o tempo de internação mínimo e máximo para cada tipo de fratura e multiplicou-se pelo custo por dia de internação, obtido pelo SIGH.

6.2.5. DESCRIÇÃO DOS CUSTOS

O estudo aborda a perspectiva do Sistema Único de Saúde. Como a amplitude de variação de tempo e do uso de materiais é grande, os dados serão descritos em seus valores mínimos e máximos. Assim, será possível estabelecer um intervalo de valor no qual cada procedimento deverá ser enquadrado. Os valores serão descritos em moeda corrente (real) para o primeiro trimestre do ano de 2012.

6.2.6. TEMPO DE PERMANÊNCIA HOSPITALAR

O tempo de permanência foi calculado com base nos registros de internação hospitalares, contidos no TABNET para os procedimentos relacionados às fraturas de baixa energia na Fhemig. A partir dos dados, calculou-se o tempo médio de permanência hospitalar para cada tipo de fratura.

6.2.7. METODOLOGIA DE DESCRIÇÃO DA FREQUÊNCIA DE FRATURAS

Os dados foram coletados no Sistema de Autorização de Internações Hospitalares, selecionando-se todos os procedimentos relacionados ao sistema osteomuscular. Um especialista selecionou todos os procedimentos que estavam relacionados às fraturas de baixa energia, típicos da osteoporose.

Foram selecionados os dados referentes à ocorrência somente no sexo feminino a partir de 40 anos. Estratificou-se por faixas-etárias: 40-49 anos; 50-59; 60-69; 70-79; 80 ou mais. Os dados disponíveis correspondiam ao período de 2009 a 2011.

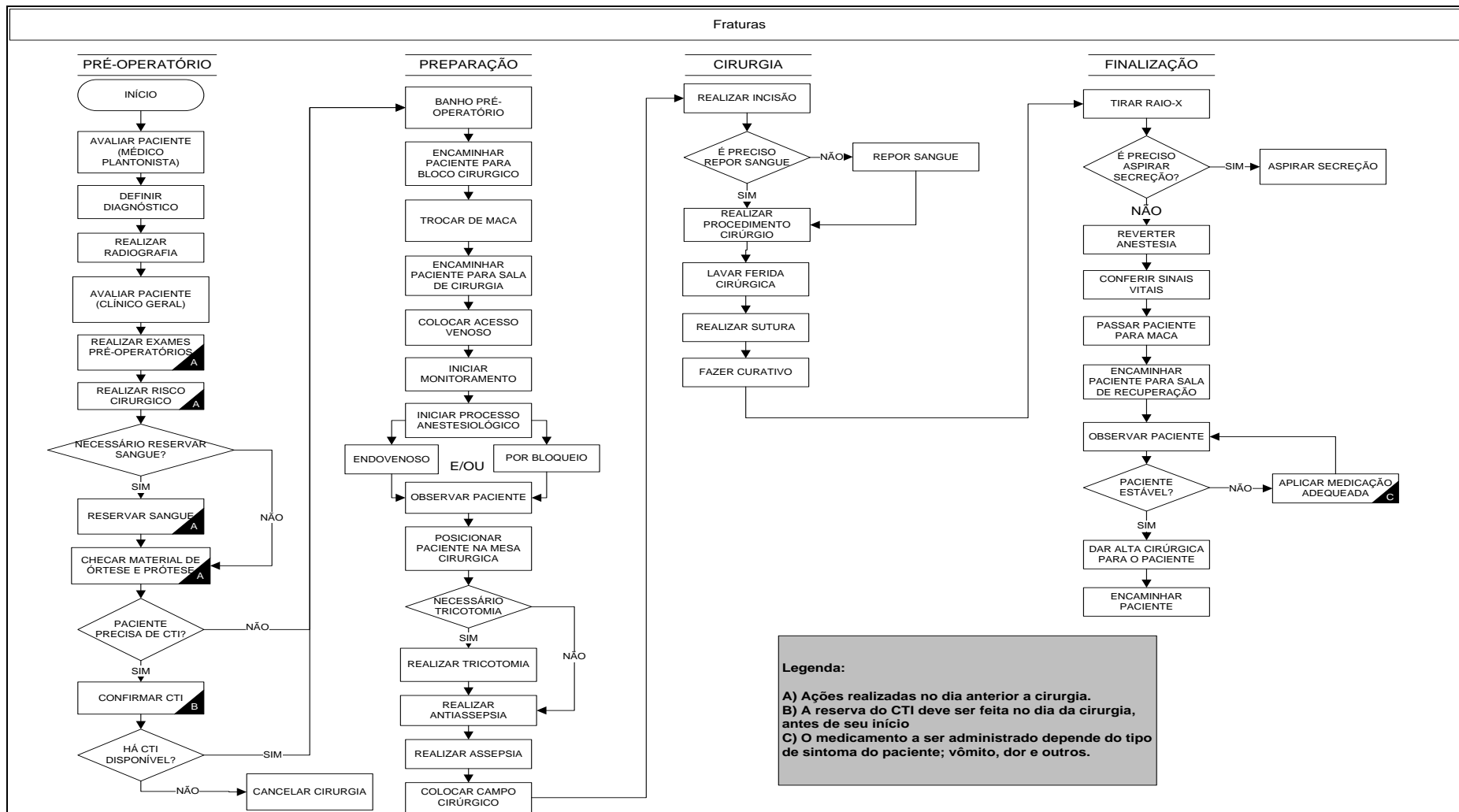
Os dados foram descritos em percentuais em relação ao sítio de ação, ano de ocorrência e faixa etária, em gráfico.

6.2.8. QUESTÕES ÉTICAS

O projeto foi submetido à Gerência de Ensino e Pesquisa e ao Comitê de Ética e Pesquisa da Fhemig e foi aprovado sob pareceres nº009/2012 e nº6646/2012, respectivamente.

6.3. RESULTADOS

Todo o processo cirúrgico foi mapeado, gerando um fluxograma das etapas constitutivas do processo (Fluxograma 1)



Fluxograma 1 – Etapas constitutivas do tratamento cirúrgico de fraturas na Fhemig

A partir do fluxograma foram levantados o tempo mínimo e máximo gasto para cada atividade. Assim como a quantidade mínima e máxima utilizada de materiais médico-hospitalares, próteses, equipamentos, materiais de escritório e hotelaria. O tempo total da cirurgia foi utilizado para quantificar recursos humanos, água e luz.

O tempo médio de internação para pacientes com fraturas de vertebrais foi de 13,5 dias (variação de 12,0-15,0 dias); para fraturas de quadris foi de 12,8 dias (4,0-27,7); fraturas de ombros 4,1 dias (3,0-5,1); e, fraturas de punhos 5,2 dias (1,0-7,0). O custo por dia de permanência é de R\$517,38.

Os custos para as fraturas vertebrais foram os maiores dentre as fraturas avaliadas. Variaram de R\$18.299,31 a 36.970,99, sendo que o maior percentual de custos foi para as próteses (63,2-70,7%), seguido de gastos com permanência no hospital para recuperação cirúrgica (21,0-33,9%) e com pessoal (1,7-7,4%).

Os custos para as fraturas de quadris variaram de R\$3.870,07 a 20.042,60, sendo que o maior percentual de custos foi para as próteses (16,8-36,8%), seguido de gastos com pessoal (8,2-35,0%) e material médico-hospitalar (1,8-4,2%).

Os custos para as fraturas de ombros variaram de R\$2.467,26 a 8.074,55. Sendo que o maior percentual de custos foi para gastos com permanência no hospital para recuperação cirúrgica (32,7-62,9%) para as próteses (26,2-25,3%), seguido de gastos com recursos humanos (5-38,8%).

Os menores custos estavam associados às fraturas de punhos. A variação foi de R\$827,64 a 7.043,29. O maior percentual gasto foi com permanência no hospital para recuperação cirúrgica (51,4-62,5%), seguido de gastos com recursos humanos (14,1-42,5%).

Tabela 1 – Custos de fraturas sob a perspectiva do Sistema Único de Saúde (R\$)

Tipo de fratura	Coluna		Quadril		Punhos		Ombros	
Item	Mínimo	Máximo	Mínimo	Máximo	Mínimo	Máximo	Mínimo	Máximo
Energia elétrica	3,31	6,62	3,31	6,62	1,47	6,29	1,38	3,53
Água	2,09	4,18	2,09	4,18	0,93	3,97	0,87	2,23
Lavanderia	36,32	72,65	36,32	72,65	36,32	72,65	36,32	72,65
Material esterilizado	61,2	61,2	61,2	61,2	61,2	61,2	61,2	61,2
Material para escritório	0,12	0,18	0,12	0,18	0,18	0,18	0,06	0,12
Material médico e hospitalar	70,75	99,26	75,29	104,64	55,67	74,54	25,78	78,31
Medicamentos	37,92	59,4	37,49	48,92	12,08	30,63	14,71	37,27
Materiais de laboratório e produtos químicos	1,13	1,42	10,4	31,25	2,61	4,6	0,63	1,66
Material radiológico	3,13	4,7	3,3	4,96	4,76	7,15	3,18	4,76
Artigos para limpeza e higiene	0,73	0,73	0,98	0,98	0,23	0,23	0,00	0,73
Materiais acondicionamento e embalagem	0,49	0,98	0,25	0,74	0,25	0,49	0,49	0,98
Próteses	11.563,90	26.151,26	1.422,30	3.374,11	17,79	167,05	647,45	2.040,12
Recursos humanos	309,66	2.747,71	147,50	2.000,74	116,77	2.992,65	123,05	3.132,35
Permanência hospitalar	6.208,56	7.760,70	2.069,52	14.331,43	517,38	3.621,66	1.552,14	2.638,64
Total	18.299,31	36.970,99	3.870,07	20.042,60	827,64	7.043,29	2.467,26	8.074,55

As fraturas decorrentes de quedas de baixa energia, geralmente estão associadas à osteoporose. Na Rede Fhemig o número de cirurgias para correção de fraturas típicas da osteoporose em mulheres acima de 40 anos foi de 338 em 2009, 368 em 2010 e 340 em 2011. Dessas, o maior número ocorreu em pacientes acima de 80 anos em 2009 (28,7%) e em 2010 (27,4%). Em 2011, maior número de fraturas ocorreu em pacientes de 60-69 anos (27,1%). As cirurgias mais comuns no período eram relacionadas às fraturas de punho (41,7%, 40,5% e 52,1%, respectivamente) e quadris (53,6%, 55,2% e 44,4%, respectivamente). Cirurgias decorrentes de fraturas de ombros (3,6%, 3,0% e 3,2%, respectivamente) e vértebras (1,2%, 1,4% e 0,3%, respectivamente) foram menos comuns (Gráfico 1).

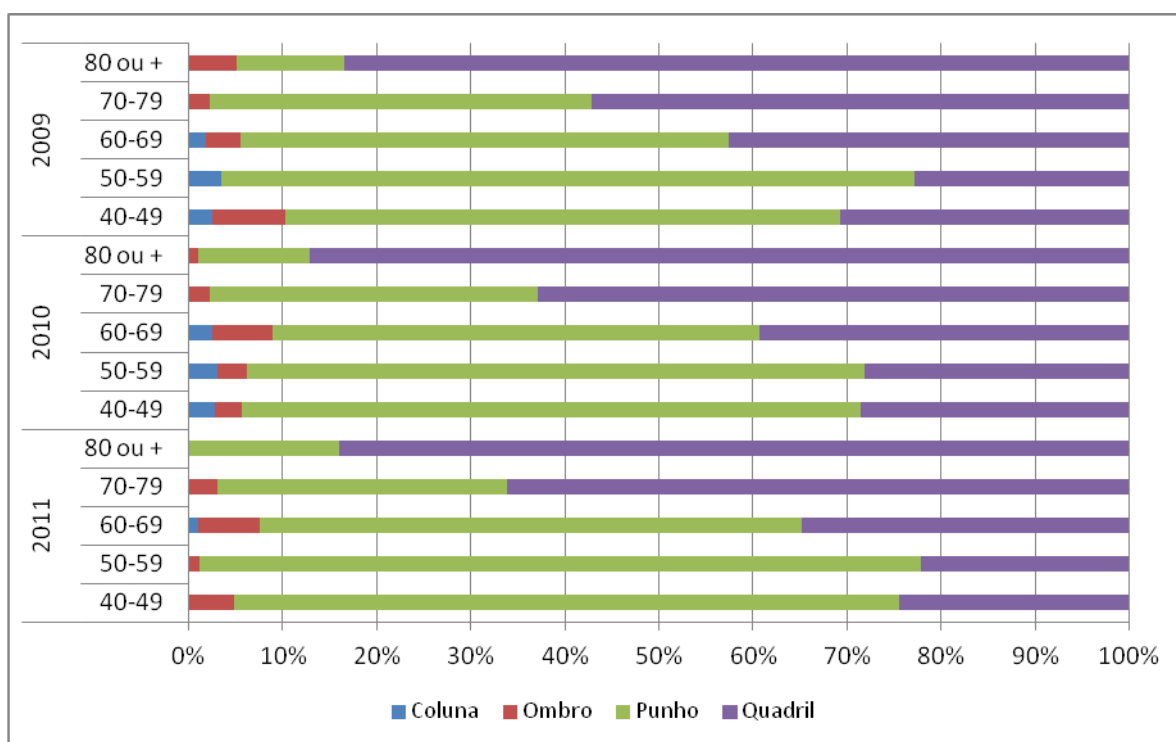


Gráfico 1 – Percentual de fraturas de baixa energia na Fhemig em mulheres acima de 40 anos, estratificado por faixa etária, no período de 2009 a 2011.

6.4. DISCUSSÃO

Apesar de os maiores custos estarem relacionados às fraturas vertebrais (R\$18.299,31-36.970,99), os desfechos clínicos mais relevantes da osteoporose são as fraturas de quadris, devido à sua elevada incidência. Nesse estudo, a frequência das fraturas do quadril variou de 44,4-53,6% de todas as fraturas no período de 2009-2011. Deve-se também enfatizar os altos custos associados a este grupo de fraturas (R\$3.870,07- 20.042,60). Considerando-se a incidência média anual de fraturas de quadris nas unidades da Fhemig de 178 fraturas, a estimativa de custo anual com fraturas poderia variar de R\$688.872,46-3.567.582,80; enquanto

que para as fraturas vertebrais, com uma incidência média de 3 casos por ano poderia custar entre R\$54.897,93 - 110.912,97; fraturas de ombros, com incidência média anual de 11 casos, ao custo total anual estimado em R\$27.139,86 -88.820,05; e fraturas de punhos com incidência média anual de 156 casos, ao custo total estimado em R\$129.111,84 -1.098.753,24.

Budhia et al (2011)¹⁴, em estudo de revisão de custos encontrou que os custos de hospitalização das fraturas de quadris foram os mais elevados (US\$8.358-32.195), enquanto que punhos e antebraço foram as menos custosas (US\$1.885-12.136). Não foi mensurado o custo das fraturas vertebrais¹⁴. Os dados mostram coerência com os resultados encontrados no presente estudo.

Os valores encontrados para fraturas de quadris foram inferiores ao estudo realizado por Bracco et al (2009)⁸, no qual foram estimados custos de R\$1.949,65 e R\$8.266,25 em dois diferentes hospitais. O referido estudo engloba em sua análise o custo da internação, que foi em média 13,0 e 11,1 dias para cada hospital. Estudo descritivo realizado no sistema privado de saúde de Brasília em idosos acima de 60 anos encontrou valores para custos de hospitalização e reabilitação das fraturas de fêmur proximal de R\$39.160,75 (2009), com permanência hospitalar média de 7,1 dias e de 2,7 dias em Unidade de Terapia Intensiva (UTI)¹⁵. Outro estudo, que aborda a perspectiva do sistema de saúde suplementar (privado), a estimativa foi de custo por tratamento de cada fratura foi de R\$24.000,00¹⁶.

Alguns fatores podem interferir na variabilidade do tempo médio de internação dos pacientes, sem, necessariamente, estarem relacionados aos custos diretos do tratamento cirúrgico da fratura. Entre estes fatores, devem ser destacados:

- a) Questões administrativas relacionadas à permanência do indivíduo no ambiente hospitalar, tais como espera para cirurgia programada, reforma da estrutura física, disponibilidade da prótese solicitada pelo cirurgião, liberação do paciente pelo médico clínico ou anestesiológico para o procedimento cirúrgico e adequação da escala dos especialistas envolvidos no procedimento.
- b) E eventuais complicações pós-operatórias principalmente as infecções associadas ao procedimento cirúrgico.

Ressalta-se a importância desse trabalho, uma vez que as fraturas são, em grande parte, evitáveis, a partir do controle dos fatores de risco¹⁷ e medicação preventiva adequada¹⁸.

O custeamento das fraturas foi feito de maneira sistemática, utilizando-se bases de dados confiáveis. Entretanto, a leitura destes dados deve ser feita com cautela, uma vez que não se

refere aos preços pagos e sim uma estimativa do custo do procedimento. Reconhece-se o potencial da utilização desses resultados em avaliações econômicas, que abordem a perspectiva do SUS, para avaliação do perfil de custo-efetividade das terapias utilizadas para a prevenção de fraturas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. WHO (World Health Organization) Scientific Group on the Prevention and Management of Osteoporosis: Prevention and Management of Osteoporosis. Technical Report Series 921: Geneva 2003.
2. Costa-Paiva L, Horovitz AP, Santos AO, Fonsechi-Carvasan GA, Pinto-Neto AM. Prevalência de osteoporose em mulheres na pós-menopausa e associação com fatores clínicos e reprodutivos. *Rev. Bras. Ginecol. Obstet.* 2003; 25(7): 507-512.
3. Brasil. Portaria GM nº 2.577/2006 de 27 de outubro de 2006. Aprova o Componente de Medicamentos de Dispensação Excepcional. *Diário Oficial da União* 2006; 30/out
4. Brasil. Portaria nº 2981, de 26 de novembro de 2009. Aprova o Componente Especializado da Assistência Farmacêutica. *Diário Oficial da União, Brasília*, republicação em 01 dez. 2009.
5. Brandão CMR, Guerra Júnior AA, Cherchiglia ML, Andrad EIG, Almeida AM, Silva GD et al. Gastos do Ministério da Saúde do Brasil com Medicamentos de Alto Custo: Uma Análise Centrada no Paciente. *Value Health* 2011; 14(Suppl. 1): S71-77.
6. Brandão CMR, Guerra Júnior AA, Cherchiglia ML, Andrade EIG, Queiroz OV, Acurcio FA. Perfil dos usuários e gastos com medicamentos excepcionais pelo SUS, destinados ao tratamento da osteoporose, em Minas Gerais, 2000-2004. *Rev Med Minas Gerais* 2012; 22 (Supl 2): S1-S172.
7. Brandão CMR. Avaliação econômica dos medicamentos destinados ao tratamento da osteoporose no programa de medicamentos excepcionais do Ministério da Saúde [dissertação]. Belo Horizonte: Universidade Federal de Minas Gerais; 2008.
8. Bracco OL, Fortes EM, Raffaelli MP, Araújo DV, Santili C, Castro ML. Custo hospitalar para tratamento da fratura aguda do fêmur por osteoporose em dois hospitais-escola conveniados ao Sistema Único de Saúde. *JBES* 2009; 1(1): 3-10.
9. Araújo DV, Oliveira JHA, Bracco OL. Custo da fratura osteoporótica de fêmur no sistema suplementar de saúde brasileiro. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2005;49(6):897-901.
10. Dere W, Avouac B, Boers M, Buxton M, Christiansen C, Dawson A et al. Recommendations for the Health Economics Analysis to be performed with a drug to be registered in prevention or treatment of osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 1998;63:93-97.
11. Fhemig. Diretoria de desenvolvimento estratégico e pesquisa. Relatório de cumprimento da meta pactuada. Acordo externo de resultados. 2010
12. Gonçalves CA. Meirelles AM. Projetos e relatórios de Pesquisa em Administração. São

Paulo: Atlas, 2004.

13. Martins ACB, Chaves JG, Alemão MM. Implantação do Sistema de custos na Fhemig. *Rahis* 2010. 2(4).

14. Budhia S, Mikiyas Y, Tang M, Badamgarav E. Osteoporotic Fractures: A Systematic Review of US Healthcare Costs and Resource Utilization. *Pharmacoeconomics* 2012; 30(2):83-170.

15. Arndt ABM. O custo direto da fratura de fêmur decorrente de quedas em pessoas idosas: análise no sistema privado de saúde de Brasília. Dissertação (mestrado). Universidade Católica de Brasília. 2009. 67 f.

16. Araujo DV; Oliveira JHA; Bracco OL. Custo da fratura osteoporótica de fêmur no sistema suplementar de saúde brasileiro. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2005;49(6):897-901.

17. Pinheiro MM, Ciconelli RM, Martini LA, Ferraz MB. Clinical risk factors for osteoporotic fractures in Brazilian women and men: the Brazilian Osteoporosis Study (BRAZOS). *Osteoporos Int.* 2009; 20: 399–408.

18. Pinheiro MM. Mortalidade após fratura por osteoporose. *Arq Bras Endocrinol Metab,* 2008;52(7):1071-1072.

**7. ARTIGO 5 - CUSTO-EFETIVIDADE DOS MEDICAMENTOS PARA O
TRATAMENTO DA OSTEOPOROSE NA PÓS MENOPAUSA**

7.1. INTRODUÇÃO

A osteoporose vem se tornando um dos maiores problemas em saúde pública devido à sua elevada incidência, os custos associados às fraturas e o aumento da população idosa, na qual se tem maior número de casos. As fraturas comumente associadas à doença são de fêmur, punhos, ombros e na coluna lombar¹.

A incidência das fraturas está relacionada com a idade, sendo maior conforme o aumento da idade². Além da variação na incidência, diferenças são encontradas na eficácia dos medicamentos, diferindo principalmente na ação nos sítios anatômicos. Os bisfosfonatos são os medicamentos mais largamente utilizados para prevenir e tratar a osteoporose. Eles reduzem a incidência de novas fraturas em pacientes tanto com osteoporose, quanto naqueles com osteoporose grave^{3,4}.

A terapia hormonal (TH) foi utilizada por muito tempo para o tratamento da osteoporose⁵. Estudo importante, que avaliou 170.852 mulheres nos Estados Unidos, o *National Osteoporosis Risk Assessment* (NORA), encontrou associação positiva entre o uso de TH e maiores níveis de densidade mineral óssea (DMO)⁶. Entretanto, seu efeito só se mantém durante o período de utilização da medicação, reduzindo após a cessação do uso, além de seu uso estar associado ao aumento dos riscos de câncer de mama e eventos trombo-embólicos. Nesse sentido, os riscos da TH na prevenção de fraturas devem ser considerados⁷, principalmente devido ao longo período de tempo requerido para o tratamento e a existência de medicamentos mais seguros para a prevenção e tratamento da osteoporose.

Os moduladores seletivos dos receptores de estrogênio têm como principal representante o raloxifeno, que é aprovado para o tratamento da osteoporose. Tem eficácia na redução de fraturas vertebrais, e, apesar do seu potencial como redutor do risco de câncer de mama, seu uso tem sido associado ao aumento do risco de tromboembolismo⁸.

A calcitonina sintética de salmão na forma spray nasal é a formulação de calcitonina mais comumente usada, devido à conveniência de sua administração. Apresenta efeito reduzido no aumento da densidade mineral óssea da coluna vertebral e na redução da incidência de fraturas vertebrais com a dose de 200 UI por dia. A calcitonina nasal possui biodisponibilidade variável e pode, portanto, ser menos eficaz quando comparado aos demais medicamentos utilizados para o tratamento da osteoporose e fraturas osteoporóticas⁹.

A teriparatida é um hormônio paratireóideo aprovado para o uso em osteoporose. Tem ação na redução da incidência de fraturas vertebrais e não vertebrais, além de aumentar a DMO da

coluna lombar e fêmur⁸. Revisão sistemática concluiu que a teriparatida tem ação superior ao placebo. Comparando-se esse medicamento ao alendronato 10mg/dia, foi superior no aumento da massa óssea geral, da coluna lombar e fêmur, porém não houve diferenças na incidência de novas fraturas¹⁰.

O denosumabe é um novo anticorpo monoclonal, aprovado para comercialização no Brasil em outubro de 2011, sob o nome comercial de Prolia (GlaxoSmithkline). A apresentação do medicamento é na forma de solução injetável 60mg/1mL¹¹. Dados clínicos tem mostrado redução de fraturas vertebrais, fraturas não vertebrais e fraturas dos quadris^{12,13,14}. Os resultados mostraram que o denosumabe foi mais eficaz no aumento da DMO em todos os sítios avaliados comparado ao alendronato (quadril: 3,5% versus 2,6%; rádio distal 1,1% versus 0,6%; coluna lombar 5,3% versus 4,2%)¹⁵. Estudo clínico que acompanhou pacientes com osteoporose em uso de denosumabe ou placebo durante 36 meses, relatou que não houve diferenças estatisticamente significativas na incidência de eventos adversos sérios nos dois grupos de estudo. Em pacientes que utilizavam denosumabe foi maior a incidência de celulites (incluindo-se os eczemas)¹⁶.

A suplementação com cálcio é requerida quando a ingestão é insuficiente. A recomendação diária é de 700mg por dia para adultos. Idosos podem requerer maior ingestão devido à absorção prejudicada. A vitamina D₂ é fundamental para a absorção do cálcio no organismo e sua suplementação diária recomendada é de 20microgramas. O calcitriol é um metabólito ativo da vitamina D e é indicado para o tratamento da osteoporose grave na dose de 0,25micrograma, duas vezes ao dia¹⁷.

Enquanto os dados a respeito da eficácia de medicamentos podem ser transferíveis de uma localidade para outra, para os resultados de avaliações econômicas em saúde existem inúmeras razões que dificultam a generalização de resultados. Aspectos relacionados à validade externa, como as diferenças das estimativas de efetividade e custos entre populações devem ser consideradas antes de utilizar os resultados de avaliações econômicas obtidas em diferentes países. Até mesmo estudos conduzidos dentro de uma mesma localidade podem gerar resultados que não devem ser confrontados quando existem diferenças na perspectiva da avaliação¹⁸.

Análises econômicas têm sido conduzidas para subsidiar os tomadores de decisão quanto ao valor das alternativas terapêuticas disponíveis, com o intuito de prover uma alocação eficiente dos recursos para alcançar o máximo benefício nos cuidados de saúde¹⁹. Essas avaliações

incorporam tanto as diferenças na eficácia dos medicamentos, quanto a variação nos custos com o tratamento da osteoporose. Na osteoporose é particularmente importante, uma vez que incorpora a ação das diferentes estratégias farmacológicas nos diferentes sítios de ação terapêutica. Nesse sentido, o objetivo deste trabalho é realizar uma avaliação de custo-efetividade dos medicamentos disponíveis para o tratamento da osteoporose na pós-menopausa, sob a perspectiva do Sistema Único de Saúde.

7.2 MATERIAIS E MÉTODOS

7.2.1 CONSTRUÇÃO DO MODELO DE MARKOV

Fraturas associadas à osteoporose geralmente levam anos para se tornarem aparentes. Pesquisas clínicas e de custos de curta duração de seguimento não são adequadas para identificar o impacto dos custos do tratamento medicamentoso a longo prazo. Por isso, utilizou-se um modelo de Markov para simular a progressão da osteoporose na pós-menopausa presumindo-se uma coorte hipotética de mulheres utilizando as terapias medicamentosas disponíveis para o tratamento em questão²⁰. Esse modelo econômico é particularmente útil quando se trata de modelagem de doenças crônicas, caracterizadas pela recorrência de eventos e quando o risco de ocorrência de eventos é contínuo ao longo do tempo, como a osteoporose^{21,22}.

Foram construídos modelos distintos para os pacientes com osteoporose sem fraturas prévias e pacientes com osteoporose grave (com fraturas prévias) e ainda, para as diferentes faixas etárias (40-49 anos, 50-59 anos, 60-69 anos, 70-79 anos e 80 ou mais), devido ao aumento da incidência de fraturas com o aumento da idade. A definição foi baseada nos critérios diagnósticos propostos pela OMS e que vem sendo apontadas nos recentes estudos clínicos¹. Baseia-se nos resultados de DMO medidos ao nível do fêmur proximal (embora a coluna lombar e o rádio distal possam ser empregados para essa finalidade). O modelo levou em consideração a eficácia do tratamento nos diferentes sítios de fraturas (quadril, punhos, ombros e vértebras). O horizonte temporal das análises foi representado pela sequência de transições entre estágios de saúde mutuamente exclusivos, cada um definido pela condição clínica do paciente, e dividido em incrementos semelhantes de tempo (um ano cada), conhecido como ciclos de Markov²³. O tempo de seguimento foi de 50 anos ou até a morte.

Para a construção de um modelo de Markov todos os indivíduos que constituem a coorte hipotética iniciam em um determinado estado de saúde. Mulheres com osteoporose podem

evoluir para fraturas de quadris, punhos, vértebras e ombros, não ter nenhuma fratura ou morrer (Figura 1).

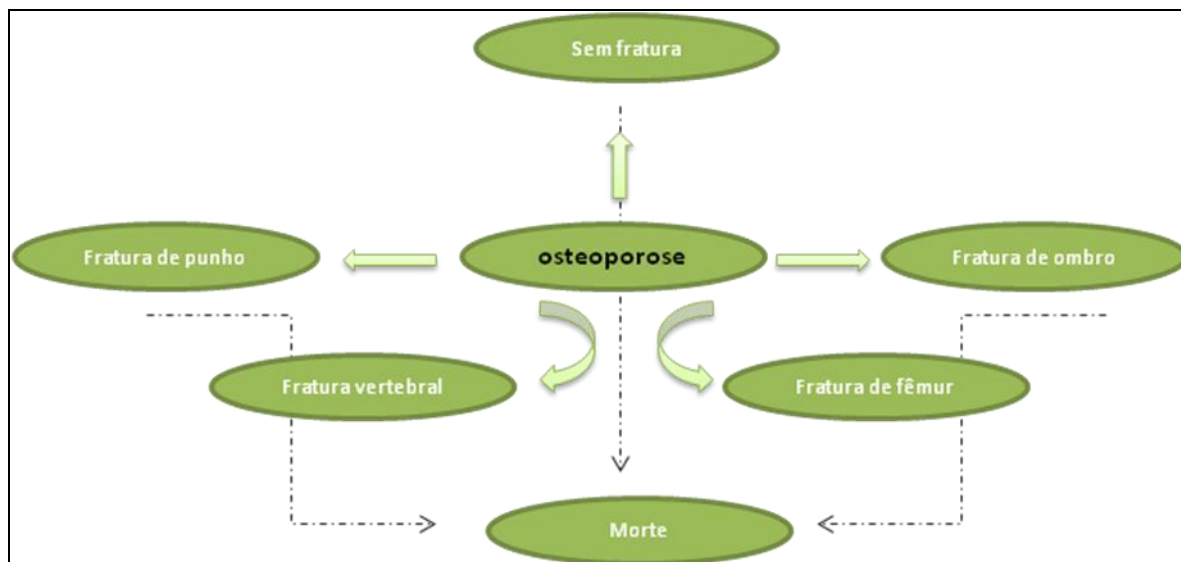


Figura 1 - Diagrama de estados de transição do modelo de Markov para o tratamento da osteoporose na pós-menopausa

7.2.2 PROBABILIDADES DE TRANSIÇÃO

As probabilidades de transição das fraturas foram baseadas na incidência de fraturas de baixa energia, típicas da osteoporose, na população feminina em Minas Gerais. Considerando-se que a proporção de pacientes SUS-dependentes é de 75,5%²⁵, foi feita uma extrapolação do número de casos para a população geral (Tabela 1). Considerou-se que as fraturas ocorreram somente uma vez em um ano, uma vez que a literatura relata que esses eventos raramente ocorrem mais que uma vez nesse período²⁶.

Tabela 1 – Incidência média anual de fraturas osteoporóticas para cada 100 mulheres na pós-menopausa, estratificado por idade. Minas Gerais, 2009-2011

Faixa etária	Fraturas			
	Coluna	Ombro	Punho	Quadril
40-49	0,018	0,036	0,403	0,158
50-59	0,023	0,072	0,872	0,420
60-69	0,016	0,126	1,169	1,186
70-79	0,013	0,191	1,400	4,133
80-89	0,004	0,214	1,138	11,638
Total	0,018	0,089	0,824	1,477

Fonte: Sistema de Autorização de Internações Hospitalares²⁴ e IBGE²⁷

O risco de fraturas subsequentes, ou seja, para pacientes com fraturas prévias, foi calculado a partir dos valores descritos na literatura (Tabela 2)

Tabela 2 – Aumento do risco de fraturas subsequentes a uma fratura inicial

Fraturas prévias	Localização das fraturas subsequentes			
	Quadril	Punho	Ombro	Vértebras
Quadril	2,3	1,4	1,9	2,5
Punho	1,9	3,3	2,4	1,7
Ombro	2,0	1,8	1,9	1,9
Vértebras	2,3	1,4	1,9	2,5

Fonte: Klotzbuecher et al, 2000²⁸

O risco de morte foi obtido pelo número de óbitos ocorridos por faixa etária dividido pela população residente no ano de 2010, para a população do sexo feminino.

Tabela 3 - Taxa de mortalidade em mulheres estratificado por faixa etária (%), Brasil, 2010

	Óbitos	População	Óbitos/população
Até 49 anos	31.741	12.012.583	0,26
50 a 59 anos	52.116	8.737.339	0,60
60 a 69 anos	73.091	5.265.099	1,39
70 a 79 anos	105.691	2.757.891	3,83
80 anos e mais	166.848	1.133.122	14,72
Total	487.137	93.406.990	0,52

Fonte: Sistema de Informações sobre Mortalidade – SIM²⁹ e IBGE - Censo Demográfico²⁷

Excesso de mortalidade após fratura de quadril está bem descrito na literatura. Considerou-se aumento do risco de 21,5% no 1º ano após a ocorrência do evento³⁰. Excesso de mortalidade após fraturas vertebrais é controverso, por isso, optou por utilizar uma taxa mais conservadora: 1,66 (IC 95% 1,51-1,80)³¹.

A distribuição das fraturas prévias seguiu a frequência encontrada em Minas Gerais: 61,3% de fraturas nos quadris, 34,2 de fraturas dos punhos, 3,7% de fraturas dos ombros, e o restante, 0,7% de fraturas vertebrais, conforme apresentado no artigo 4.

7.2.3. EFICÁCIA DO TRATAMENTO

A eficácia do tratamento foi baseada em dados da literatura, quando possível, de revisões sistemáticas com metanálises (Tabelas 4 e 5).

Tabela 4 – Eficácia do tratamento para pacientes com osteoporose

Alternativa terapêutica	Sítio de ação			
	Quadril	Punho	Ombro	Vértebras

Alternativa terapêutica	Sítio de ação			
	Quadril	Punho	Ombro	Vértebras
Calcitriol	1,13 (0,94-1,34) Murad et al ³²	1,01 (0,85-1,20)* ¹ Murad et al ³²	1,01 (0,85-1,20)* ¹ Murad et al ³²	0,96 (0,59-1,58) Murad et al ³²
Alendronato	0,46 (0,23-0,91) Stevenson et al ²⁶	0,48 (0,31-0,75) Stevenson et al ²⁶	0,64 (0,58-0,82)* ¹ Cummings et al ³³	0,53 (0,42-0,67) Stevenson et al ²⁶
Ibandronato	0,49 (0,21-1,20) Murad et al ³²	0,88 (0,43-1,64)* ¹ Murad et al ³²	0,88 (0,43-1,64)* ¹ Murad et al ³²	0,62 (0,37-0,98) Murad et al ³²
Risedronato	0,48 (0,31-0,66) Murad et al ³²	0,68 (0,55-0,81)* ¹ Murad et al ³²	0,80 (0,70-1,0) Stevenson et al ²⁶	0,46 (0,31-0,68) Murad et al ³²
Raloxifeno	0,87 (0,63-1,22) Murad et al ³²	0,90 (0,76-1,03)* ¹ Murad et al ³²	0,90 (0,76-1,03)* ¹ Murad et al ³²	0,57 (0,39-0,83) Murad et al ³²
Calcitonina	-	0,52 (0,22-1,23)* ¹ Cranney et al ⁹	0,52 (0,22-1,23)* ¹ Cranney et al ⁹	0,46 (0,25-0,87)* ¹ Cranney et al ⁹
Teriparatida	0,50 (0,09-2,73) Stevenson et al ²⁶ ; Murad et al ³²	0,50 (0,32-0,78)* ¹ Murad et al ³²	0,50 (0,32-0,78)* ¹ Murad et al ³²	0,30 (0,16-0,55) Murad et al ³²
Denosumabe	0,50 (0,27-0,86) Murad et al ³²	0,74 (0,56-0,94) Murad et al ³²	0,74 (0,56-0,94)* ¹ Murad et al ³²	0,33 (0,19-0,65) Murad et al ³²

*¹ Foram considerados os valores para fraturas não vertebrais

Tabela 5 – Eficácia do tratamento para pacientes com osteoporose grave (com fraturas prévias)

Alternativa terapêutica	Sítio de ação			
	Quadril	Punho	Ombro	Vértebras
Calcitriol	1,13 (0,94-1,34) Murad et al ³²	1,01 (0,85-1,20)* ¹ Murad et al ³²	2,50 (0,51-12,19)* ¹ Stevenson et al ²⁶	1,02 (0,44-2,32) Stevenson et al ²⁶
Alendronato	0,46 (0,23-0,91) Stevenson et al ²⁶	0,48 (0,31-0,75) Stevenson et al ²⁶	0,64 (0,58-0,82)* ¹ Cummings et al ³³	0,53 (0,42-0,67) Stevenson et al ²⁶
Ibandronato	0,49 (0,21-1,20) Murad et al ³²	0,88 (0,43-1,64)* ¹ Murad et al ³²	0,88 (0,43-1,64)* ¹ Murad et al ³²	0,62 (0,37-0,98) Murad et al ³²
Risedronato	0,60 (0,42-0,88) Stevenson et al ²⁶	0,68 (0,42-0,88) Stevenson et al ²⁶	0,67 (0,50-0,90) Stevenson et al ²⁶	0,63 (0,51-0,78) Stevenson et al ²⁶
Raloxifeno	0,87 (0,63-1,22) Murad et al ³²	0,90 (0,76-1,03)* ¹ Murad et al ³²	0,90 (0,76-1,03)* ¹ Murad et al ³²	0,69 (0,56-0,83) Stevenson et al ²⁶
Calcitonina	-	0,52 (0,22-1,23)* ¹ Cranney et al ⁹	0,52 (0,22-1,23)* ¹ Cranney et al ⁹	0,46 (0,25-0,87)* ¹ Cranney et al ⁹

Teriparatida	0,50 (0,09-2,73) Stevenson et al ²⁶ ; Murad et al ³²	0,54 (0,22-1,35) Stevenson et al ²⁶	0,80 (0,22-2,98) Stevenson et al ²⁶	0,35 (0,22-0,55) Stevenson et al ²⁶
Denosumabe	0,50 (0,27-0,86) Murad et al ³²	0,74 (0,56-0,94)* ¹ Murad et al ³²	0,74 (0,56-0,94)* ¹ Murad et al ³²	0,33 (0,19-0,65) Murad et al ³²

*¹ Foram considerados os valores para fraturas não vertebrais

7.2.4. DESFECHOS

As simulações foram realizadas com o software Tree Age Pro 2009. O modelo foi utilizado para estimar os benefícios clínicos em termos de anos de vida ganhos (AVG) e os custos associados ao tratamento medicamentoso na perspectiva do SUS. Consideraram como estados de saúde as fraturas de quadris, punhos, ombros e vértebras. No modelo de Markov, durante cada ciclo, os pacientes podem transitar de um estado de saúde para outro, de acordo com as probabilidades estimadas em estudos de incidência, taxas de mortalidade e eficácia do tratamento medicamentoso. Os pacientes que permanecem vivos ao final de cada ciclo ganham um ano de vida, como medida de efetividade e tem computado o custo do tratamento referente a cada estágio da doença. Assim, ao final do número de ciclos estabelecido, determinam-se os anos de vida ganhos (efetividade) e o custo para cada intervenção (razão custo-efetividade).

A comparação entre as alternativas de tratamento foi medida pela relação de custo-efetividade incremental (RCEI), definida como o custo adicional do tratamento dividido pelo benefício clínico adicional comparado à alternativa de menor custo de acordo com a seguinte fórmula¹⁸:

$$RCEI = \text{Custo incremental} / \text{efetividade incremental}.$$

O custo incremental corresponde ao custo médio do tratamento em análise menos o custo médio do tratamento anterior correspondente, durante o horizonte de tempo de análise. A efetividade incremental corresponde à diferença entre o total de fraturas verificadas, durante esse tempo, entre as pacientes tratadas com o medicamento analisado e o tratamento anterior correspondente¹⁸.

7.2.5. VALOR DAS TERAPIAS MEDICAMENTOSAS

Para os medicamentos constantes no Programa de Medicamentos Excepcionais do Ministério da Saúde, foi utilizado o valor do gasto médio mensal, multiplicado por 12, atualizados para o

primeiro trimestre de 2012. Esses dados, referentes ao alendronato de sódio, calcitonina, calcitriol e raloxifeno, estão contidos no artigo 3 dessa tese.

Para a teriparatida, risedronato e denosumabe, o preço foi baseado na tabela de preço de medicamentos da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) em março de 2012³⁴. Somente para o denosumabe foi considerado o preço publicado em maio de 2012, visto que foi a primeira vez que entrou na tabela de conformidades. Utilizou-se a média do preço de fábrica (PF) com ICMS de 18% (Minas Gerais) e foi aplicado o Coeficiente de Adequação de Preços (CAP) de 24,92%, que é um desconto mínimo obrigatório, incidente sobre o PF de alguns medicamentos nas compras realizadas pelos entes públicos.

Para o carbonato de cálcio, utilizou-se a média do preço constante no Banco de Preços em Saúde, com valores do primeiro trimestre de 2012³⁵. Os valores anuais, considerados no estudo, estão apresentados na Tabela 6.

Tabela 6 – Custo anual das estratégias terapêuticas para o tratamento da osteoporose da pós-menopausa

Estratégia terapêutica	Gasto anual (R\$)*
Carbonato de cálcio 1000mg/dia	58,79
Alendronato de sódio 10mg/dia	32,12
Ibandronato 150mg/mês	1.171,40
Risedronato de sódio 5mg/dia	1.418,03
Calcitriol 0,50mcg/dia	301,47
Calcitonina sintética de salmão 200UI/dia	694,25
Raloxifeno 60mg/dia	1.446,93
Teriparatida 20mcg/dia	19.663,17
Denosumabe	971,16

*Valores atualizados para março de 2012

7.2.6. CUSTOS ANUAIS DEVIDO ÀS FRATURAS

Os custos das fraturas foram os descritos no artigo 4 dessa tese e estão sumariamente apresentados na Tabela 7.

Tabela 7 – Custo das fraturas, sob a perspectiva do Sistema Único de Saúde

Sítio das fraturas	Custos de fraturas (R\$)		
	Mínimo	Máximo	Média
Punho	827,64	7.043,29	3.935,47
Ombro	2.467,26	8.074,55	5.270,91
Quadril	3.870,07	20.042,60	11.956,34
Vertebral	18.299,31	36.970,99	27.635,15

*Valores referentes ao primeiro trimestre de 2012

7.2.4. PREMISSAS E PARÂMETROS DO MODELO

1. Indivíduos que sofrem fraturas de quadris e vertebrais tem um risco aumentado de morte no primeiro ano após a ocorrência do evento^{30,31};
2. Pacientes sem tratamento que sofreram uma fratura passam a utilizar alendronato de sódio;
3. Pacientes que sofrem uma fratura continuam em tratamento;
4. O tempo de tratamento para os medicamentos é de 5 anos, com redução linear da eficácia do tratamento ao longo de 5 anos até retornar ao risco de fraturas sem o tratamento^{3,4}. Somente para a teriparatida e o denosumabe, o tempo de tratamento é de 2 anos, com redução linear da eficácia do tratamento ao longo de 2 anos até retornar ao risco de fraturas sem o tratamento para a teriparatida³⁶; e de 1 ano para o denosumabe³⁷.
5. Todos os pacientes com osteoporose ou osteoporose grave, independente se estão no grupo sem ou com tratamento, tomam suplemento de cálcio 1000mg/dia. Nesse grupo, será considerada a incidência de fraturas na população geral, uma vez que o cálcio não apresenta eficácia na redução de fraturas³².

7.2.7. ANÁLISE DE SENSIBILIDADE

Custos e resultados que ocorrem no futuro costumam receber da sociedade um valor no presente distinto daqueles incorridos no futuro, de acordo com o que a sociedade estabelece como sendo sua “taxa de preferência no tempo”. Assim, tanto custos como resultados realizados no futuro devem ser descontados do seu valor no momento presente, usando-se uma taxa de desconto padrão, de 5%, quando o universo temporal de análise for superior a 1

ano¹⁹. De acordo com as orientações do Ministério da Saúde, todos os resultados apresentados foram descontados em 5%, tanto nos custos, como nos resultados.

Além disso, todas as análises econômicas são realizadas em condições de variabilidade e incerteza sobre os parâmetros usados nas suas estimativas. A primeira é produto das diferenças conhecidas dos parâmetros, está representada pela função da frequência da distribuição de probabilidade e não pode ser reduzida. As incertezas decorrem do desconhecimento do valor exato dos parâmetros como consequência das imperfeições da medida realizada. Na escolha das estratégias de intervenção em saúde, a análise de sensibilidade é o procedimento mais comum para avaliar o impacto da variabilidade dos dados e da incerteza dos resultados finais e na repercussão¹⁸. Assim, para a análise de sensibilidade, as análises foram feitas sem utilizar taxas de descontos (0%) e com descontos de 10%, tanto nos custos, quanto nos resultados.

Utilizou também o diagrama de tornado para avaliar a alteração dos resultados com diferentes valores de custos. Para os custos das fraturas, consideraram-se os valores mínimo e máximo, obtido no estudo de custos. Para os medicamentos, utilizou-se uma variação de $\pm 10\%$.

Foi avaliado o impacto dos parâmetros de incerteza no modelo a partir de uma análise de sensibilidade probabilística, utilizando-se uma microsimulação de Monte Carlo.

O limiar de custo-efetividade utilizado foi de 1 a 3 Produtos Interno Bruto (PIB) per capita³⁸, conforme recomendado pela Organização Mundial de Saúde (OMS), que é de R\$21.252,00 a 63.756,00³⁹.

7.3. RESULTADOS

7.3.1. OSTEOPOROSE SEM FRATURAS PRÉVIAS

O Alendronato de sódio foi o padrão de comparação em todas as faixas etária por ter apresentado menor custo e ser o medicamento de primeira escolha para o tratamento da osteoporose na pós-menopausa. Nas faixas etárias de 50-59 anos e 60-69 anos todos os medicamentos foram custo-efetivos. Na faixa etária de até 49 anos, apesar de o denosumabe e o risedronato serem custo-efetivos, ultrapassam o limiar de disponibilidade a pagar preconizado (Tabela 8).

Na faixa etária de 50-59 anos, o custo adicional do tratamento pelo aumento de 1 ano de vida em relação ao alendronato de sódio (ICER) variou de R\$83.962,02 a R\$231.394.677,66, ou

seja, superior ao limiar de custo-efetividade preconizado, sendo que somente o denosumabe permaneceu dentro do limiar de custo-efetividade (Tabela 8).

Na faixa etária de 60-69 anos, o ICER variou de R\$16.548,40 a R\$5.485.552,61. A opção de não tratar e Denosumabe permaneceram dentro do limiar de custo-efetividade, ICER = R\$16.548,40 e ICER = 26.084,65, respectivamente (Tabela 8).

Na faixa etária de 70-79 anos e 80 ou mais todas as estratégias terapêuticas foram dominadas pelo alendronato, ou seja, apresentaram maiores custos e menor efetividade (Tabela 8) (Gráfico 1).

Tabela 8 – Resultados da avaliação econômica em pacientes com osteoporose sem fraturas prévias, estratificado por faixa etária

Estratégia	Custo (R\$)	Custo incremental (R\$)	Efetividade (AVG)	Efetividade incremental	C/E (R\$/AVG)	RCEI (R\$/AVG)
40-49 anos						
Alendronato	4.680,42		16,8839		277,21	
Denosumabe	5.485,18	804,76	16,8865	0,0026	324,83	312.500,60
Sem tratamento	4.841,51	161,09	16,8832	- 0,0007	286,76	(Dominado)
Calcitriol	6.032,77	1.352,35	16,8832	- 0,0007	357,32	(Dominado)
Calcitonina	7.986,50	3.306,09	16,8832	- 0,0007	473,04	(Dominado)
Ibandronato	10.375,84	5.695,43	16,8832	- 0,0007	614,56	(Dominado)
Risedronato	11.532,73	6.852,31	16,8842	0,0003	683,05	23.710.683,51
Raloxifeno	11.752,39	7.071,97	16,8832	- 0,0007	696,10	(Dominado)
Teriparatida	43.849,69	39.169,27	16,8824	- 0,0015	2.597,36	(Dominado)
50-59 anos						
Alendronato	2273,2854		14,93098		152,25	
Denosumabe	3092,9284	819,64	14,94074	0,0098	207,01	83.962,02
Sem tratamento	2547,1296	273,84	14,93363	0,0027	170,56	103.261,09
Calcitriol	3669,3265	1.396,04	14,93363	0,0027	245,71	526.418,73
Calcitonina	5613,2464	3.339,96	14,93354	0,0026	375,88	1.301.699,15
Ibandronato	8004,0812	5.730,80	14,93356	0,0026	535,98	2.216.489,42
Risedronato	9149,6776	6.876,39	14,93241	0,0014	612,74	4.815.974,47
Raloxifeno	9380,1412	7.106,86	14,93356	0,0026	628,13	2.755.307,55
Teriparatida	41460,146	39.186,86	14,93115	0,0002	2.776,76	231.394.677,66
60-69 anos						
Alendronato	3.160,91		12,2557		257,91	
Sem tratamento	3.346,87	185,97	12,2670	0,0112	272,84	16.548,40
Denosumabe	3.851,00	690,09	12,2822	0,0265	313,54	26.084,65

Estratégia	Custo (R\$)	Custo incremental (R\$)	Efetividade (AVG)	Efetividade incremental	C/E (R\$/AVG)	RCEI (R\$/AVG)
Calcitriol	4.469,15	1.308,24	12,2670	0,0112	364,32	116.414,46
Calcitonina	6.421,15	3.260,24	12,2669	0,0111	523,46	293.394,65
Ibandronato	8.810,14	5.649,24	12,2669	0,0111	718,21	506.873,21
Risedronato	10.036,05	6.875,14	12,2581	0,0023	818,73	2.974.109,33
Raloxifeno	10.186,78	7.025,87	12,2669	0,0111	830,43	630.981,70
Teriparatida	42.267,80	39.106,89	12,2629	0,0071	3.446,81	5.485.552,61
70-79 anos						
Alendronato	3.917,33		8,9152		439,40	
Sem tratamento	4.338,02	420,70	8,8655	- 0,0497	489,31	(Dominado)
Denosumabe	4.733,49	816,17	8,8970	- 0,0182	532,03	(Dominado)
Calcitriol	5.498,30	1.580,98	8,8655	- 0,0497	620,19	(Dominado)
Calcitonina	7.452,98	3.535,66	8,8655	- 0,0498	840,68	(Dominado)
Ibandronato	9.840,89	5.923,57	8,8655	- 0,0498	1.110,02	(Dominado)
Risedronato	10.798,90	6.881,57	8,9152	- 0,0001	1.211,29	(Dominado)
Raloxifeno	11.217,88	7.300,55	8,8655	- 0,0498	1.265,35	(Dominado)
Teriparatida	43.311,56	39.394,24	8,8610	- 0,0543	4.887,90	(Dominado)
80 ou mais anos						
Alendronato	3.038,16		5,2452		579,23	
Sem tratamento	4.698,06	1.659,89	5,2022	- 0,0430	903,10	(Dominado)
Denosumabe	4.826,79	1.788,63	5,2184	- 0,0268	924,96	(Dominado)
Calcitriol	5.948,94	2.910,77	5,2022	- 0,0430	1.143,55	(Dominado)
Calcitonina	7.898,07	4.859,91	5,2021	- 0,0431	1.518,25	(Dominado)
Risedronato	9.971,66	6.933,49	5,2442	- 0,0010	1.901,47	(Dominado)
Ibandronato	10.284,26	7.246,10	5,2021	- 0,0431	1.976,95	(Dominado)
Raloxifeno	11.661,78	8.623,61	5,2021	- 0,0431	2.241,75	(Dominado)
Teriparatida	43.756,87	40.718,71	5,2006	- 0,0446	8.413,89	(Dominado)

AVG = Anos de vida ganho; RCEI = razão custo-efetividade incremental

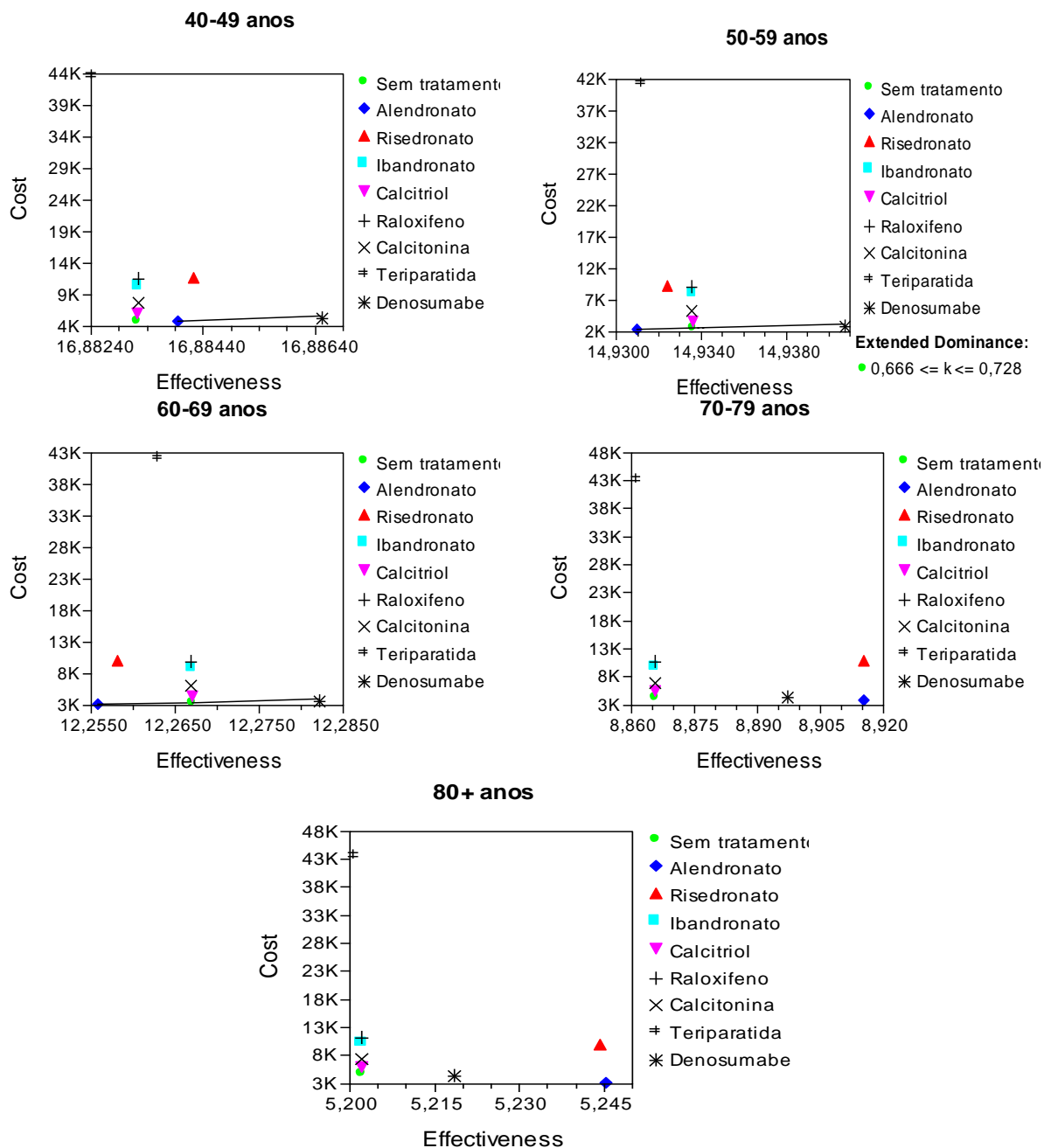


Gráfico 1 - Custo versus efetividade nas diferentes faixas etárias para pacientes com osteoporose na pós menopausa sem fraturas prévias

7.3.1.1. Análise de sensibilidade

Os dados de análise de sensibilidade foram apresentados na tabela 9 (sem desconto) e tabela 10 (com desconto de 10%). Os diagramas de tornado para as diferentes faixas etárias foram apresentados na figura 2.

Na faixa etária de 40-49 anos, na qual nenhum medicamento mostrou-se custo-efetivo na análise padrão (5% desconto), a não utilização de taxa de desconto não alterou a direção dos resultados. A utilização de taxa de 10% de desconto tornou a estratégia de não tratar custo-efetiva. A análise probabilística confirma os resultados, sendo que há somente 40,0% de probabilidade de o alendronato ser a estratégia mais custo-efetiva nessa faixa etária.

Na faixa etária de 50-59 anos, além do alendronato, o denosumabe, não tratar e calcitriol tornaram-se custo-efetivos (sem desconto); com 10% de desconto nenhum medicamento apresentou-se custo-efetivo. Há probabilidade de 50,0% de o alendronato ser o medicamento mais custo-efetivo nessa faixa etária.

Na análise padrão da faixa etária de 60-69 anos alendronato, denosumabe e não tratar foram custo-efetivos. Sem desconto, o calcitriol também tornou-se custo-efetivo. Utilizando-se 10% de desconto, somente o alendronato permaneceu custo-efetivo. Há probabilidade de 40,0% de o alendronato ser o medicamento mais custo-efetivo, 30,0% sem tratamento e de 1% de ser o denosumabe.

Na faixa etária de 70-79 anos e 80 ou mais, os resultados não foram sensíveis às alterações de diferentes taxas de descontos, ou seja, somente o alendronato permaneceu custo-efetivo. Há probabilidade de 40,0% de o alendronato ser o medicamento mais custo-efetivo nessa faixa etária. Na faixa etária de 80 anos ou mais, há probabilidade de 30,0% de o alendronato ser o medicamento mais custo-efetivo nessa faixa etária.

No diagrama de tornado as estimativas de RCEI foram mais sensíveis à variação nas estimativas de custos de fraturas de quadris e de punhos. Nas demais probabilidades, a variação foi reduzida (figura 2).

Tabela 9 – Resultados da análise de sensibilidade em pacientes com osteoporose sem fraturas prévias, estratificado por faixa etária, sem desconto nos custos e nos efeitos

Estratégia	Custo (R\$)	Custo incremental (R\$)	Efetividade (AVG)	Efetividade incremental	C/E (R\$/AVG)	RCEI (R\$/AVG)
40-49 anos						
Alendronato	5.403,77		36,9138		146,39	
Denosumabe	6.202,71	798,94	36,9249	0,0112	167,98	71.609,57
Sem tratamento	6.530,33	1.126,56	36,9181	0,0043	176,89	259.350,82
Calcitriol	6.748,83	1.345,06	36,9181	0,0043	182,81	309.651,41
Calcitonina	8.701,05	3.297,28	36,9180	0,0042	235,69	779.813,98
Ibandronato	11.091,19	5.687,43	36,9180	0,0043	300,43	1.330.312,69
Risedronato	12.254,45	6.850,68	36,9163	0,0025	331,95	2.714.132,38
Raloxifeno	12.467,49	7.063,72	36,9180	0,0043	337,71	1.657.845,44

Estratégia	Custo (R\$)	Custo incremental (R\$)	Efetividade (AVG)	Efetividade incremental	C/E (R\$/AVG)	RCEI (R\$/AVG)
Teriparatida	44.567,37	39.163,60	36,9141	0,0004	1.207,32	103.277.426,66
50-59 anos						
Alendronato	5.545,87		28,3457		195,65	
Denosumabe	6.290,67	744,80	28,3813	0,0357	221,65	20.891,95
Sem tratamento	6.521,29	975,43	28,3685	0,0228	229,88	42.696,52
Calcitriol	6.847,85	1.301,98	28,3685	0,0228	241,39	56.990,48
Calcitonina	8.789,54	3.243,68	28,3681	0,0224	309,84	144.796,38
Ibandronato	11.180,73	5.634,86	28,3682	0,0225	394,13	250.358,18
Risedronato	12.387,71	6.841,84	28,3521	0,0064	436,92	1.064.083,42
Raloxifeno	12.556,68	7.010,81	28,3682	0,0225	442,63	311.951,93
Teriparatida	44.673,42	39.127,55	28,3600	0,0143	1.575,22	2.727.772,74
60-69 anos						
Alendronato	5.844,00		19,9770		292,54	
Denosumabe	6.388,74	544,74	20,0498	0,0728	318,64	7.478,25
Sem tratamento	6.382,66	538,65	20,0252	0,0482	318,73	11.172,38
Calcitriol	6.978,30	1.134,29	20,0252	0,0482	348,48	23.526,74
Calcitonina	8.928,87	3.084,86	20,0249	0,0479	445,89	64.435,71
Ibandronato	11.318,16	5.474,16	20,0249	0,0480	565,20	114.131,30
Risedronato	12.680,29	6.836,29	19,9845	0,0075	634,51	909.376,09
Raloxifeno	12.694,70	6.850,70	20,0249	0,0479	633,95	142.914,16
Teriparatida	44.813,82	38.969,81	20,0150	0,0380	2.239,02	1.025.813,36
70-79 anos						
Alendronato	5.843,74		12,5603		465,26	
Risedronato	12.691,26	6.847,52	12,5621	0,0018	1.010,28	3.846.241,54
Sem tratamento	6.286,26	442,52	12,5015	- 0,0588	502,84	(Dominado)
Denosumabe	6.429,05	585,32	12,5472	- 0,0131	512,39	(Dominado)
Calcitriol	7.150,99	1.307,26	12,5015	- 0,0588	572,01	(Dominado)
Calcitonina	9.103,96	3.260,22	12,5013	- 0,0589	728,24	(Dominado)
Ibandronato	11.492,11	5.648,38	12,5014	- 0,0589	919,27	(Dominado)
Raloxifeno	12.869,02	7.025,29	12,5014	- 0,0589	1.029,41	(Dominado)

Estratégia	Custo (R\$)	Custo incremental (R\$)	Efetividade (AVG)	Efetividade incremental	C/E (R\$/AVG)	RCEI (R\$/AVG)
Teriparatida	44.993,11	39.149,38	12,4929	- 0,0674	3.601,49	(Dominado)
80 anos ou mais						
Alendronato	3.803,75		6,6569		571,40	
Sem tratamento	5.647,50	1.843,75	6,5980	- 0,0589	855,94	(Dominado)
Denosumabe	5.657,57	1.853,81	6,6186	- 0,0383	854,80	(Dominado)
Calcitriol	6.749,63	2.945,87	6,5980	- 0,0589	1.022,98	(Dominado)
Calcitonina	8.696,84	4.893,09	6,5978	- 0,0590	1.318,13	(Dominado)
Risedronato	10.732,00	6.928,24	6,6559	- 0,0009	1.612,39	(Dominado)
Ibandronato	11.083,07	7.279,32	6,5978	- 0,0590	1.679,80	(Dominado)
Raloxifeno	12.460,58	8.656,82	6,5978	- 0,0590	1.888,58	(Dominado)
Teriparatida	44.566,80	40.763,05	6,5952	- 0,0617	6.757,42	(Dominado)

AVG = Anos de vida ganho; RCEI = razão custo-efetividade incremental

Tabela 10 – Resultados da análise de sensibilidade em pacientes com osteoporose sem fraturas prévias, estratificado por faixa etária, com 10% desconto nos custos e nos efeitos

Estratégia	Custo (R\$)	Custo incremental (R\$)	Efetividade (AVG)	Efetividade incremental	C/E (R\$/AVG)	RCEI (R\$/AVG)
40-49 anos						
Sem tratamento	750,51		10,3214		72,71	
Alendronato	770,32	19,81	10,3230	0,0016	74,62	12.023,08
Denosumabe	1.593,39	842,89	10,3233	0,0020	154,35	432.160,59
Calcitriol	2.150,70	1.400,19	10,3214	0,0000	208,37	-
Calcitonina	4.103,94	3.353,44	10,3214	0,0000	397,61	112.040.057,86
Ibandronato	6.493,35	5.742,84	10,3214	0,0000	629,12	282.067.129,39
Risedronato	7.641,75	6.891,24	10,3230	0,0016	740,27	4.290.298,46
Raloxifeno	7.869,88	7.119,37	10,3214	0,0000	762,48	305.140.865,99
Teriparatida	39.947,11	39.196,60	10,3212	-0,0002	3.870,41	(Dominado)
50-59 anos						
Alendronato	1.197,33		9,7122		123,28	
Denosumabe	2.048,53	851,19	9,7145	0,0023	210,87	373.643,00
Sem tratamento	1.282,86	85,53	9,7100	-0,0022	132,12	(Dominado)
Calcitriol	2.629,13	1.431,79	9,7100	-0,0022	270,77	(Dominado)
Calcitonina	4.575,99	3.378,65	9,7100	-0,0023	471,27	(Dominado)

Ibandronato	6.966,20	5.768,87	9,7100	-0,0023	717,43	(Dominado)
Risedronato	8.081,42	6.884,09	9,7125	0,0003	832,06	24.709.103,76
Raloxifeno	8.342,46	7.145,12	9,7100	-0,0023	859,16	(Dominado)
Teriparatida	40.411,24	39.213,91	9,7091	-0,0031	4.162,21	(Dominado)
60-69 anos						
Alendronato	1.941,01		8,6407		224,64	
Denosumabe	2.722,18	781,17	8,6500	0,0093	314,70	83.852,09
Sem tratamento	2.035,24	94,23	8,6397	-0,0011	235,57	(Dominado)
Calcitriol	3.349,41	1.408,40	8,6397	-0,0011	387,68	(Dominado)
Calcitonina	5.302,97	3.361,96	8,6396	-0,0011	613,80	(Dominado)
Ibandronato	7.691,59	5.750,58	8,6396	-0,0011	890,27	(Dominado)
Risedronato	8.829,39	6.888,38	8,6414	0,0007	1.021,76	10.267.801,26
Raloxifeno	9.068,34	7.127,33	8,6396	-0,0011	1.049,62	(Dominado)
Teriparatida	41.134,27	39.193,26	8,6377	-0,0030	4.762,16	(Dominado)
70-79 anos						
Alendronato	2.793,53		6,8944		405,19	
Sem tratamento	3.223,75	430,22	6,8537	-0,0407	470,37	(Dominado)
Denosumabe	3.737,75	944,22	6,8769	-0,0175	543,52	(Dominado)
Calcitriol	4.520,21	1.726,68	6,8537	-0,0407	659,53	(Dominado)
Calcitonina	6.476,28	3.682,75	6,8536	-0,0407	944,94	(Dominado)
Ibandronato	8.863,95	6.070,42	6,8537	-0,0407	1.293,32	(Dominado)
Risedronato	9.690,19	6.896,66	6,8938	-0,0006	1.405,64	(Dominado)
Raloxifeno	10.241,01	7.447,48	6,8537	-0,0407	1.494,24	(Dominado)
Teriparatida	42.318,63	39.525,10	6,8510	-0,0434	6.177,00	(Dominado)
80 ou mais anos						
Alendronato	2.525,40		4,3979		574,23	
Sem tratamento	4.030,57	1.505,17	4,3652	0,0327	923,33	(Dominado)
Denosumabe	4.227,80	1.702,40	4,3784	0,0195	965,60	(Dominado)
Calcitriol	5.360,42	2.835,02	4,3652	0,0327	1.227,98	(Dominado)
Calcitonina	7.311,12	4.785,72	4,3652	0,0327	1.674,87	(Dominado)
Risedronato	9.458,66	6.933,26	4,3970	0,0009	2.151,16	(Dominado)

Ibandronato	9.697,27	7.171,87	4,3652	0,0327	2.221,50	(Dominado)
Raloxifeno	11.074,80	8.549,40	4,3652	0,0327	2.537,07	(Dominado)
Teriparatida	43.162,81	40.637,41	4,3642	0,0337	9.890,19	(Dominado)

AVG = Anos de vida ganho; RCEI = razão custo-efetividade incremental

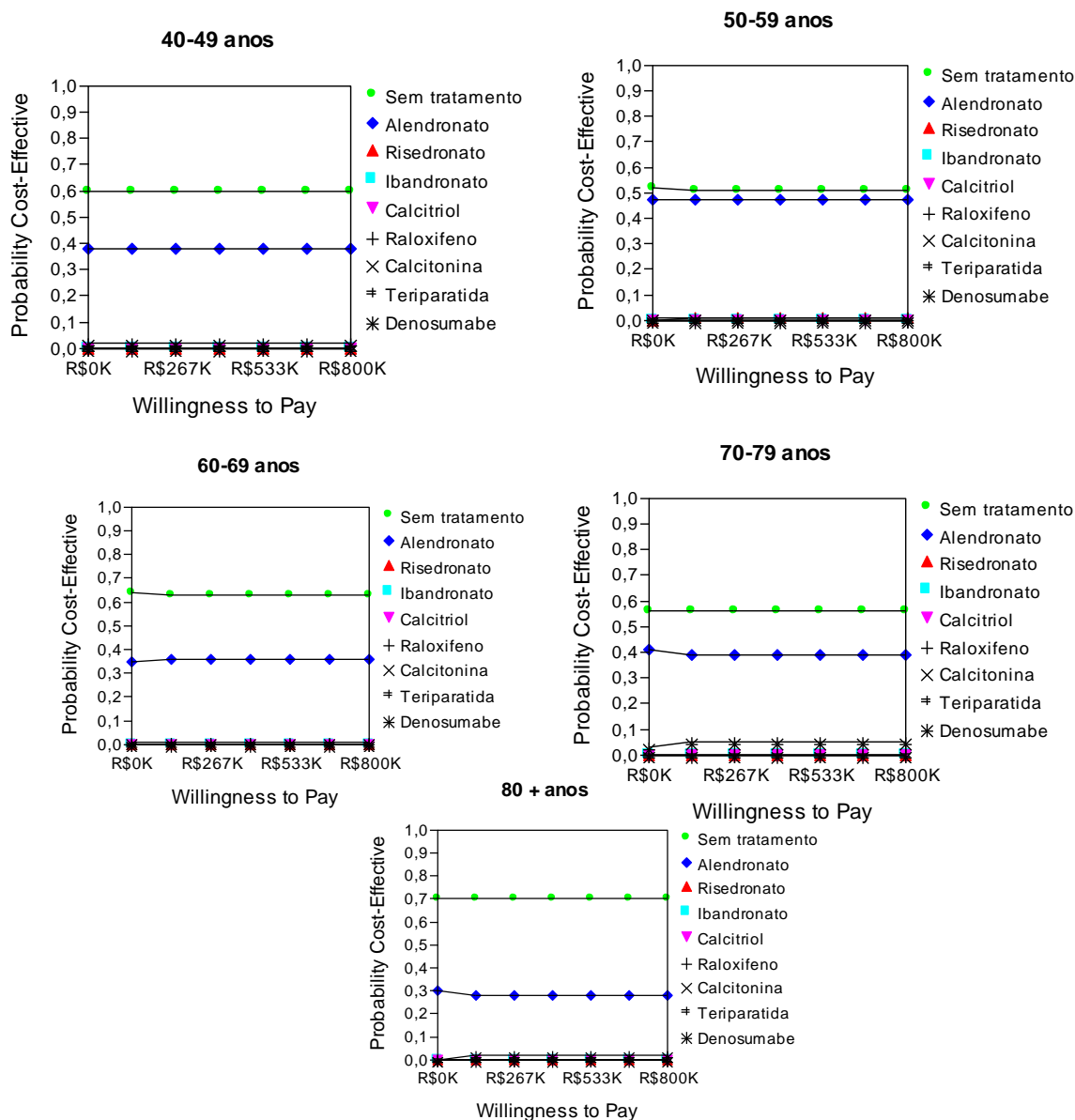


Figura 2 – Micro-simulação de Monte Carlo: curva de aceitabilidade (pacientes com osteoporose sem fraturas prévias)

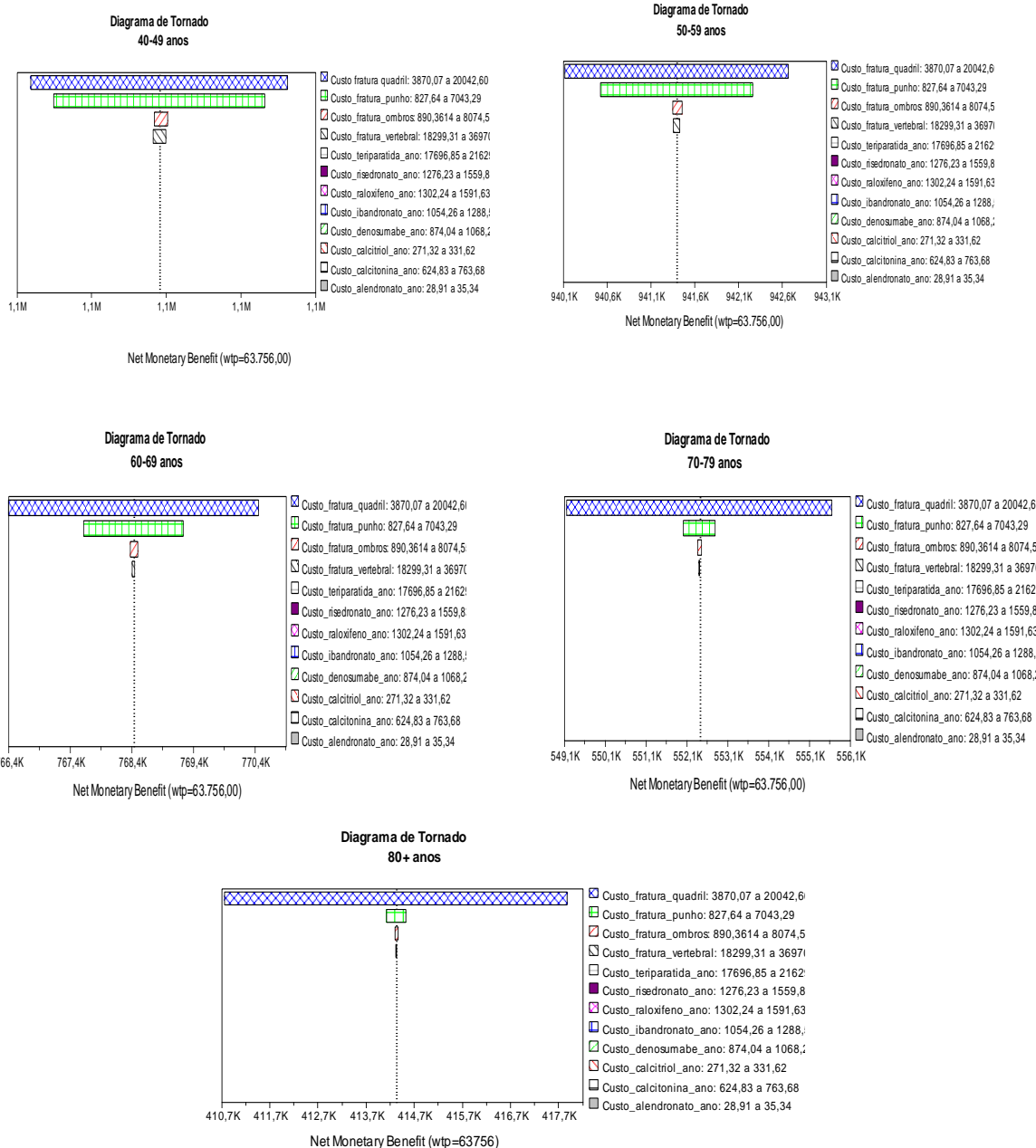


Figura 3 – Diagrama de tornado para as variáveis relacionadas ao custo em pacientes com osteoporose sem fraturas prévias na pós-menopausa

7.3.2. OSTEOPOROSE COM FRATURAS PRÉVIAS

Na faixa etária de até 49 anos, o custo adicional do tratamento com denosumabe pelo aumento de 1 ano de vida em relação ao alendronato de sódio (ICER) foi de R\$172.769,34, ou seja, superior ao limiar de custo-efetividade preconizado (Tabela 11).

Na faixa etária de 50-59 anos, somente a estratégia de não tratar foi custo-efetiva. O ICER do Denosumabe estava acima do limiar de custo-efetividade e as outras estratégias foram dominadas: mais caras e menos efetivas (Tabela 11).

Na faixa etária de 60-69 anos, o ICER variou de R\$12.562,85 a R\$1.784.866,71. Denosumabe (ICER = R\$12.562,85), sem tratamento (ICER = R\$24.403,47) e calcitriol (ICER = R\$59.265,64) permaneceram dentro do limiar de custo-efetividade (Tabela 11).

Na faixa etária de 70-79 anos e 80 anos ou mais, somente alendronato foi custo-efetivo. Todas as outras estratégias terapêuticas foram dominadas, ou seja, apresentaram maiores custos e menor efetividade (Tabela 11) (Gráfico 1).

Tabela 11 – Resultados da avaliação econômica em pacientes com osteoporose grave, estratificado por faixa etária

Estratégia	Custo (R\$)	Custo incremental (R\$)	Efetividade	Efetividade incremental	C/E (R\$)	RCEI (R\$)
40-49 anos						
Alendronato	2.522,29		16,7950		150,18	
Denosumabe	3.348,93	826,64	16,7997	0,0048	199,34	172.769,34
Sem tratamento	3.109,55	587,27	16,7931	-0,0018	185,17	(Dominado)
Calcitriol	3.927,39	1.405,11	16,7931	-0,0018	233,87	(Dominado)
Calcitonina	5.863,57	3.341,28	16,7931	-0,0019	349,17	(Dominado)
Ibandronato	8.259,08	5.736,79	16,7931	-0,0018	491,81	(Dominado)
Risedronato	9.430,49	6.908,20	16,7909	-0,0041	561,64	(Dominado)
Raloxifeno	9.640,98	7.118,69	16,7931	-0,0018	574,10	(Dominado)
Teriparatida	41.729,84	39.207,55	16,7931	-0,0018	2.484,94	(Dominado)
50-59 anos						
Sem tratamento	6.240,34		14,8174		421,15	
Denosumabe	7.108,81	868,48	14,8308	0,0134	479,33	64.716,03
Alendronato	6.484,45	244,11	14,8051	-0,0123	437,99	(Dominado)
Calcitriol	7.672,62	1.432,29	14,8174	0,0000	517,81	-
Calcitonina	9.588,64	3.348,30	14,8170	-0,0004	647,14	(Dominado)
Ibandronato	11.986,30	5.745,97	14,8171	-0,0003	808,95	(Dominado)
Risedronato	13.321,76	7.081,42	14,7978	-0,0196	900,25	(Dominado)
Raloxifeno		7.128,82	14,8171	-0,0003	902,28	(Dominado)

	13.369,16					
Teriparatida	45.472,33	39.231,99	14,8172	-0,0002	3.068,88	(Dominado)
60-69 anos						
Alendronato	4.512,16		12,0831		373,43	
Denosumabe	5.144,01	631,86	12,1334	0,0503	423,96	12.562,85
Sem tratamento	5.052,56	540,41	12,1052	0,0221	417,39	24.403,47
Calcitriol	5.824,58	1.312,42	12,1052	0,0221	481,16	59.265,64
Calcitonina	7.764,14	3.251,98	12,1048	0,0217	641,41	149.848,44
Ibandronato	10.156,61	5.644,46	12,1049	0,0218	839,05	258.663,10
Risedronato	11.459,01	6.946,85	12,0683	-0,0147	949,51	(Dominado)
Raloxifeno	11.537,20	7.025,04	12,1049	0,0219	953,10	321.157,85
Teriparatida	43.630,61	39.118,46	12,1050	0,0219	3.604,35	1.784.866,71
70-79 anos						
Alendronato	5.530,85		8,7513		632,00	
Sem tratamento	6.439,94	909,09	8,6678	-0,0835	742,97	(Dominado)
Denosumabe	6.444,26	913,40	8,7226	-0,0287	738,80	(Dominado)
Calcitriol	7.345,58	1.814,73	8,6678	-0,0835	847,46	(Dominado)
Calcitonina	9.294,05	3.763,20	8,6675	-0,0838	1.072,28	(Dominado)
Ibandronato	11.683,77	6.152,91	8,6676	-0,0837	1.347,98	(Dominado)
Risedronato	12.600,28	7.069,43	8,7191	-0,0322	1.445,14	(Dominado)
Raloxifeno	13.063,15	7.532,29	8,6676	-0,0837	1.507,12	(Dominado)
Teriparatida	45.155,45	39.624,60	8,6676	-0,0837	5.209,67	(Dominado)
80 ou mais anos						
Alendronato	4.891,04		5,1958		941,34	
Denosumabe	6.765,00	1.873,96	5,1677	-0,0282	1.309,10	(Dominado)
Sem tratamento	7.052,00	2.160,96	5,1427	-0,0531	1.371,26	(Dominado)
Calcitriol	8.164,35	3.273,30	5,1427	-0,0531	1.587,55	(Dominado)
Calcitonina	10.126,03	5.234,99	5,1427	-0,0531	1.969,01	(Dominado)
Risedronato	12.364,55	7.473,51	5,1794	-0,0164	2.387,25	(Dominado)
Ibandronato	12.512,46	7.621,41	5,1427	-0,0531	2.433,04	(Dominado)
Raloxifeno	13.890,39	8.999,35	5,1427	-0,0531	2.700,98	(Dominado)
Teriparatida		41.092,28	5,1427	-0,0531	8.941,43	(Dominado)

AVG = Anos de vida ganho; RCEI = razão custo-efetividade incremental

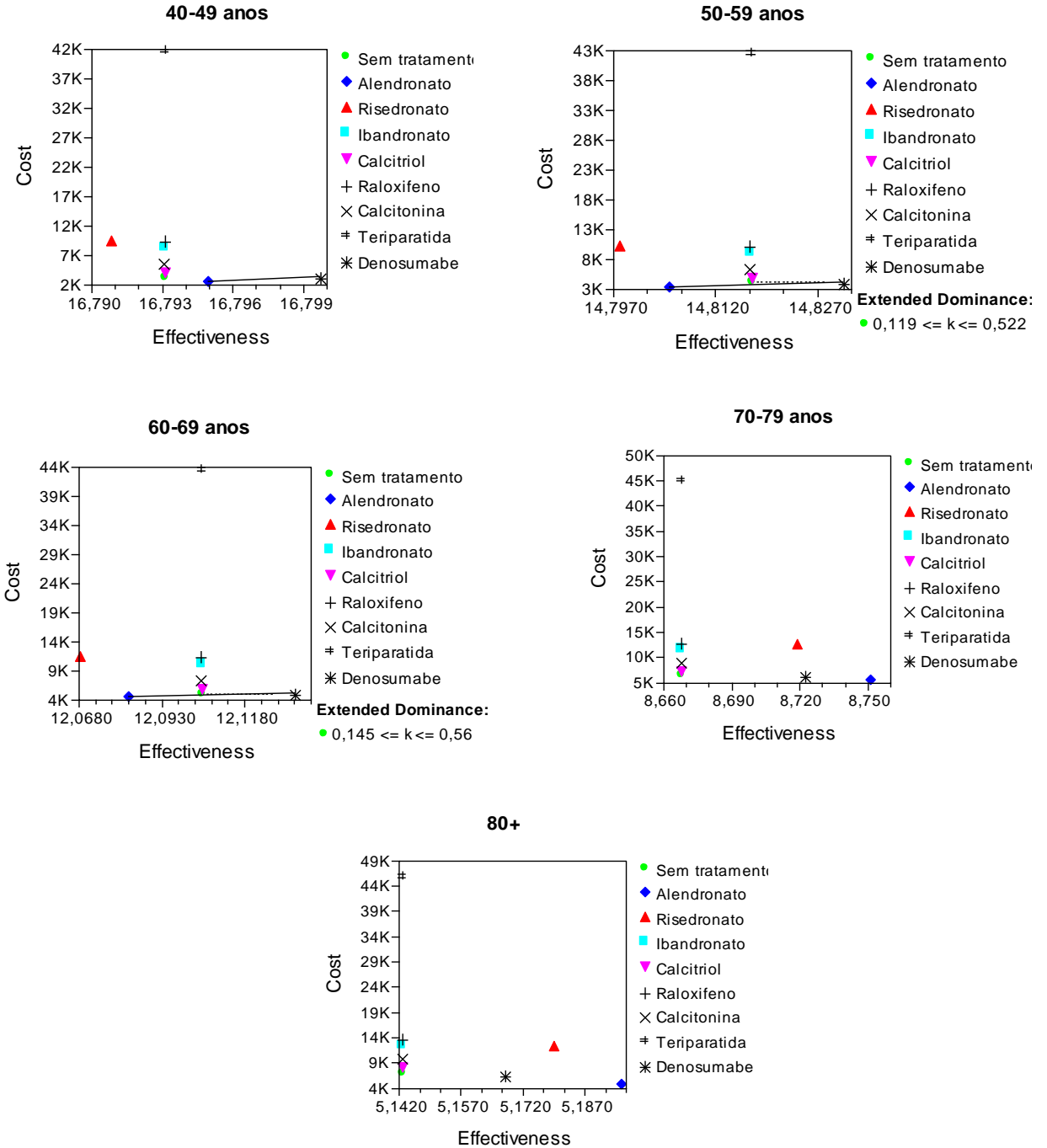


Gráfico 2 – Custo versus efetividade nas diferentes faixas etárias para pacientes com osteoporose na pós menopausa, com fraturas prévias

7.3.2.1. Análise de sensibilidade

Os dados de análise de sensibilidade foram apresentados na tabela 12 (sem desconto) e tabela 13 (com desconto de 10%). Os diagramas de tornado para as diferentes faixas etárias foram apresentados na figura 5.

Na faixa etária de 40-49 anos, na qual somente o alendronato mostrou-se custo-efetivo na análise padrão (5% desconto), a não utilização de taxa de desconto tornou o denosumabe custo-efetivo. A utilização de 10% de desconto não alterou a direção dos resultados (Tabelas 12 e 13).

Na faixa etária de 50-59 anos, além do alendronato e denosumabe, o calcitriol, não tratar e calcitonina tornaram-se custo-efetivo (sem desconto); com 10% de desconto somente o alendronato apresentou-se custo-efetivo.

Na faixa etária de 60-69 anos, também tornaram-se custo-efetivos calcitonina e ibandronato (sem desconto). Aplicando-se 10% de desconto, somente o alendronato e denosumabe foram custo-efetivos.

Na faixa etária de 70-79 anos e 80 anos ou mais, a alteração das taxas de descontos utilizadas não alterou a direção dos resultados. Ou seja, somente o alendronato permaneceu custo-efetivo.

No diagrama de tornado as estimativas de RCEI foram mais sensíveis à variação nas estimativas de custos de fraturas de quadris e punhos. Nas demais probabilidades, a variação foi reduzida (figura 2).

Tabela 12 – Resultados da análise de sensibilidade em pacientes com osteoporose grave, estratificado por faixa etária de, sem desconto nos custos e nos efeitos

Estratégia	Custo (R\$)	Custo incremental (R\$)	Efetividade	Efetividade incremental	C/E (R\$)	RCEI (R\$)
40-49 anos						
Alendronato	6.183,37		36,6407		168,76	
Denosumabe	6.978,70	795,33	36,6619	0,0212	190,35	37.453,48
Calcitriol	7.529,60	1.346,23	36,6497	0,0090	205,45	149.884,91
Sem tratamento	8.507,69	2.324,32	36,6497	0,0090	232,14	258.782,30
Calcitonina	9.465,97	3.282,60	36,6490	0,0084	258,29	392.603,45
Ibandronato	11.861,94	5.678,56	36,6493	0,0086	323,66	660.339,20
Risedronato	13.030,11	6.846,74	36,6382	-0,0025	355,64	(Dominado)
Raloxifeno	13.244,03	7.060,65	36,6494	0,0087	361,37	811.266,32

Estratégia	Custo (R\$)	Custo incremental (R\$)	Efetividade	Efetividade incremental	C/E (R\$)	RCEI (R\$)
Teriparatida	45.333,08	39.149,71	36,6493	0,0086	1.236,94	4.535.670,75
50-59 anos						
Alendronato	6.484,45		28,0379		231,27	
Denosumabe	7.108,81	624,36	28,1295	0,0916	252,72	6.814,99
Calcitriol	7.672,62	1.188,17	28,1076	0,0697	272,97	17.035,07
Sem tratamento	8.326,30	1.841,85	28,1076	0,0697	296,23	26.406,87
Calcitonina	9.588,64	3.104,19	28,1060	0,0681	341,16	45.554,03
Ibandronato	11.986,30	5.501,86	28,1064	0,0685	426,46	80.279,42
Risedronato	13.321,76	6.837,31	28,0316	-0,0063	475,24	(Dominado)
Raloxifeno	13.369,16	6.884,71	28,1066	0,0687	475,66	100.207,23
Teriparatida	45.472,33	38.987,88	28,1070	0,0691	1.617,83	564.015,75
60-69 anos						
Alendronato	7.192,27		19,6268		366,45	
Denosumabe	7.510,80	318,53	19,7672	0,1404	379,96	2.269,11
Calcitriol	8.119,44	927,17	19,7244	0,0976	411,64	9.500,76
Sem tratamento	8.186,05	993,78	19,7244	0,0976	415,02	10.183,33
Calcitonina	10.056,49	2.864,22	19,7233	0,0965	509,88	29.682,46
Ibandronato	12.449,51	5.257,24	19,7236	0,0968	631,20	54.316,47
Raloxifeno	13.830,33	6.638,06	19,7237	0,0969	701,20	68.491,83
Risedronato	14.032,75	6.840,48	19,6099	-0,0170	715,60	(Dominado)
Teriparatida	45.925,69	38.733,42	19,7239	0,0971	2.328,43	399.084,90
70-79 anos						
Alendronato	7.519,73		12,2894		611,89	
Denosumabe	8.054,98	535,25	12,2726	-0,0168	656,34	(Dominado)
Sem tratamento	8.371,62	851,89	12,1962	-0,0932	686,41	(Dominado)
Calcitriol	8.851,05	1.331,32	12,1962	-0,0932	725,72	(Dominado)
Calcitonina	10.797,43	3.277,70	12,1957	-0,0937	885,35	(Dominado)
Ibandronato	13.187,50	5.667,77	12,1958	-0,0935	1.081,31	(Dominado)
Risedronato	14.446,27	6.926,54	12,2471	-0,0423	1.179,57	(Dominado)
Raloxifeno	14.567,04	7.047,31	12,1959	-0,0935	1.194,42	(Dominado)
Teriparatida	46.660,81	39.141,08	12,1959	-0,0935	3.825,95	(Dominado)
80 ou mais anos						
Alendronato	5.727,62		6,5885		869,33	
Denosumabe	7.581,45	1.853,83	6,5516	-0,0370	1.157,19	(Dominado)
Sem tratamento	7.972,80	2.245,17	6,5213	-0,0673	1.222,59	(Dominado)
Calcitriol	8.893,33	3.165,71	6,5213	-0,0673	1.363,75	(Dominado)
Calcitonina	10.854,87	5.127,25	6,5212	-0,0673	1.664,55	(Dominado)
Risedronato	13.170,09	7.442,47	6,5678	-0,0208	2.005,26	(Dominado)

Estratégia	Custo (R\$)	Custo incremental (R\$)	Efetividade	Efetividade incremental	C/E (R\$)	RCEI (R\$)
Ibandronato	13.241,34	7.513,71	6,5212	-0,0673	2.030,50	(Dominado)
Raloxifeno	14.619,29	8.891,67	6,5212	-0,0673	2.241,80	(Dominado)
Teriparatida	46.712,31	40.984,69	6,5213	-0,0673	7.163,09	(Dominado)

AVG = Anos de vida ganho; RCEI = razão custo-efetividade incremental

Tabela 13 – Resultados da análise de sensibilidade em pacientes com osteoporose grave, estratificado por faixa etária de, com 10% desconto nos custos e nos efeitos

Estratégia	Custo (R\$)	Custo incremental (R\$)	Efetividade	Efetividade incremental	C/E (R\$)	RCEI (R\$)
40-49 anos						
Alendronato	1.347,86		10,2879		131,01	
Denosumabe	2.200,02	852,17	10,2882	0,0004	213,84	2.256.052,76
Sem tratamento	1.536,02	188,17	10,2841	-0,0037	149,36	(Dominado)
Calcitriol	2.784,81	1.436,95	10,2841	-0,0037	270,79	(Dominado)
Calcitonina	4.723,32	3.375,47	10,2842	-0,0037	459,28	(Dominado)
Ibandronato	7.117,69	5.769,84	10,2841	-0,0037	692,10	(Dominado)
Risedronato	8.266,43	6.918,57	10,2848	-0,0030	803,75	(Dominado)
Raloxifeno	8.499,10	7.151,24	10,2841	-0,0037	826,43	(Dominado)
Teriparatida	40.587,84	39.239,98	10,2841	-0,0037	3.946,64	(Dominado)
50-59 anos						
Alendronato	2.009,52		9,6533		208,17	
Denosumabe	2.924,46	914,94	9,6599	0,0067	302,74	136.691,05
Sem tratamento	2.413,14	403,62	9,6509	-0,0024	250,04	(Dominado)
Calcitriol	3.555,01	1.545,49	9,6509	-0,0024	368,36	(Dominado)
Calcitonina	5.481,27	3.471,74	9,6508	-0,0025	567,96	(Dominado)
Ibandronato	7.876,99	5.867,47	9,6508	-0,0024	816,20	(Dominado)
Risedronato	8.962,81	6.953,29	9,6475	-0,0058	929,03	(Dominado)
Raloxifeno	9.259,00	7.249,47	9,6508	-0,0024	959,40	(Dominado)
Teriparatida	41.354,55	39.345,03	9,6508	-0,0024	4.285,07	(Dominado)
60-69 anos						
Alendronato	3.066,23		8,5464		358,78	

Estratégia	Custo (R\$)	Custo incremental (R\$)	Efetividade	Efetividade incremental	C/E (R\$)	RCEI (R\$)
Denosumabe	3.880,37	814,13	8,5637	0,0173	453,12	47.067,31
Sem tratamento	3.483,86	417,62	8,5436	-0,0028	407,77	(Dominado)
Calcitriol	4.592,15	1.525,91	8,5436	-0,0028	537,49	(Dominado)
Calcitonina	6.534,46	3.468,22	8,5434	-0,0030	764,85	(Dominado)
Raloxifeno	6.543,13	3.476,90	8,5435	-0,0029	765,86	(Dominado)
Ibandronato	8.926,26	5.860,03	8,5435	-0,0029	1.044,80	(Dominado)
Risedronato	10.056,36	6.990,13	8,5347	-0,0117	1.178,29	(Dominado)
Teriparatida	42.398,53	39.332,30	8,5435	-0,0029	4.962,65	(Dominado)
70-79 anos						
Alendronato	4.243,44		6,7876		625,17	
Sem tratamento	5.204,35	960,91	6,7169	-0,0707	774,82	(Dominado)
Denosumabe	5.364,43	1.120,99	6,7586	-0,0290	793,72	(Dominado)
Calcitriol	6.323,14	2.079,70	6,7169	-0,0707	941,38	(Dominado)
Calcitonina	8.273,39	4.029,96	6,7167	-0,0709	1.231,76	(Dominado)
Ibandronato	10.662,76	6.419,32	6,7168	-0,0708	1.587,48	(Dominado)
Risedronato	11.381,20	7.137,76	6,7627	-0,0249	1.682,95	(Dominado)
Raloxifeno	12.041,99	7.798,55	6,7168	-0,0708	1.792,82	(Dominado)
Teriparatida	44.133,29	39.889,85	6,7168	-0,0708	6.570,62	(Dominado)
80 ou mais anos						
Alendronato	4.265,74		4,3608		978,20	
Denosumabe	6.112,18	1.846,44	4,3390	-0,0219	1.408,68	(Dominado)
Sem tratamento	6.345,80	2.080,06	4,3179	-0,0429	1.469,64	(Dominado)
Calcitriol	7.566,33	3.300,59	4,3179	-0,0429	1.752,31	(Dominado)
Calcitonina	9.528,16	5.262,41	4,3179	-0,0429	2.206,66	(Dominado)
Risedronato	11.742,68	7.476,94	4,3476	-0,0132	2.700,93	(Dominado)
Ibandronato	11.914,54	7.648,79	4,3179	-0,0429	2.759,33	(Dominado)
Raloxifeno	13.292,46	9.026,71	4,3179	-0,0429	3.078,44	(Dominado)
Teriparatida	45.385,31	41.119,57	4,3179	-0,0429	10.510,91	(Dominado)

AVG = Anos de vida ganho; RCEI = razão custo-efetividade incremental

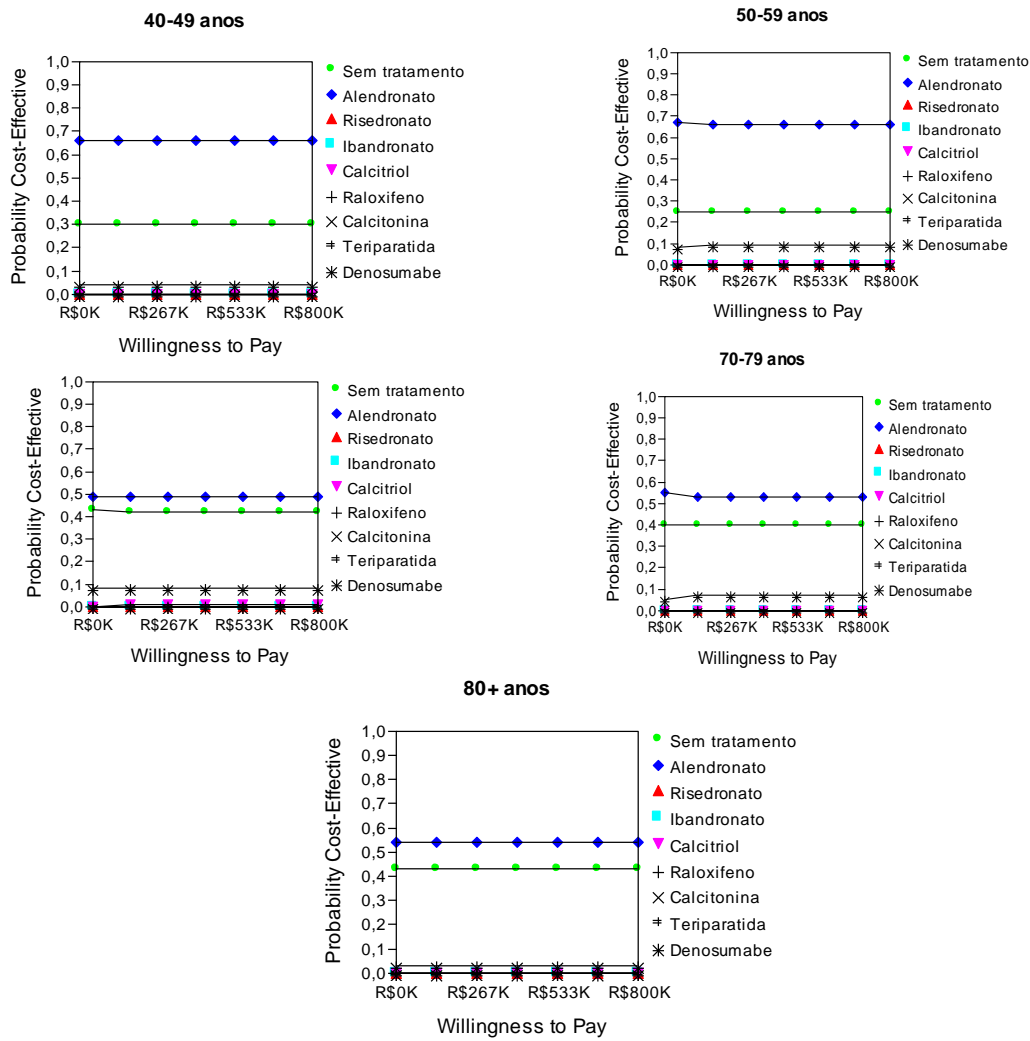


Figura 4 – Micro-simulação de Monte Carlo: curva de aceitabilidade (pacientes com osteoporose grave)

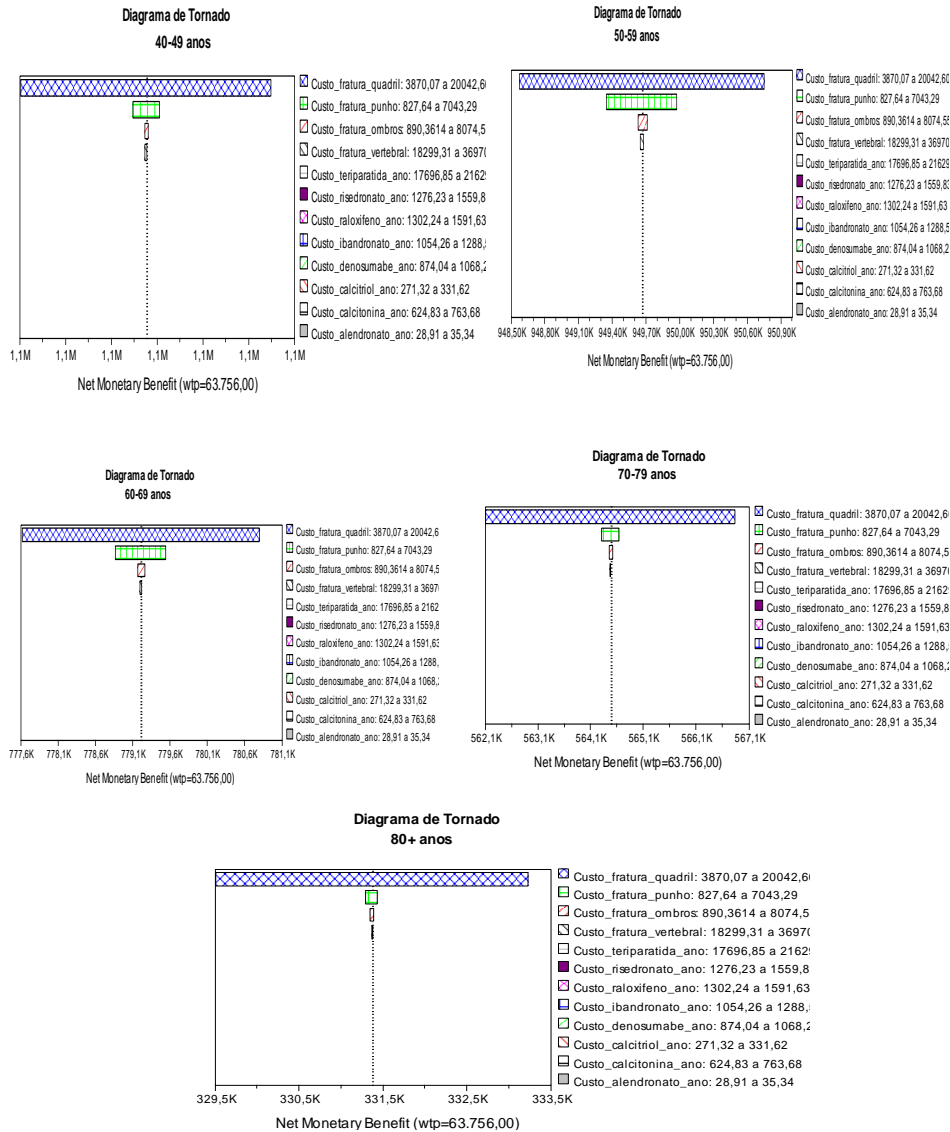


Figura 5 – Diagrama de tornado para as variáveis relacionadas ao custo em pacientes com osteoporose grave na pós-menopausa

7.4. DISCUSSÃO

Os resultados de análise de decisão econômicas são tão bons quanto as informações utilizadas para se desenvolver os modelos. Nessa avaliação, os dados de eficácia do tratamento foram retirados de revisões sistemáticas com metanálise, após avaliação crítica dos resultados. Os dados de incidência de fraturas e mortalidade foram construídos a partir de dados brasileiros e as premissas assumidas no modelo foram baseadas na literatura e validadas por especialista, proporcionando uma estimativa mais próxima da realidade. Análises de sensibilidade com os parâmetros de incerteza foram realizadas e puderam indicar quais estimativas incertas

causavam maior impacto sobre os resultados. Ademais, o modelo econômico foi baseado em modelos previamente validados²¹. Nesse modelo, o parâmetro que mais teve impacto na alteração dos resultados foi o custo das fraturas de quadris, uma vez que os valores mínimo e máximo foram bem amplos, características da estimativa de custo.

O principal achado dessa avaliação é que as estratégias terapêuticas, das quais se destaca o alendronato de sódio, são custo-efetivas para todas as faixas etárias, independente da presença ou não de fraturas prévias. E, apesar de existirem diferentes opções terapêuticas para o tratamento da osteoporose na pós-menopausa, poucas tem efeito em todos os sítios de ação. Nenhuma das estratégias apresentou-se *cost-saving*, ou seja, nenhuma estratégia provocou economia dos custos a partir da prevenção das fraturas. As estratégias que apresentaram melhores razões custo-efetividade foram em razão de combinarem baixos custos e efetividade em vários sítios de ação.

Os medicamentos têm ação limitada na redução das fraturas. Para pacientes com osteoporose sem fraturas prévias, a redução do risco de fraturas varia de 0,46-0,50 nos quadris, 0,48-0,74 nos punhos, 0,50-0,80 nos ombros e 0,30-0,62 nas vértebras^{9,26,32,33}. Para pacientes com fraturas prévias, a redução do risco é maior, entretanto, a incidência de fraturas também é maior nessa população. Ademais, existe pouca diferença na efetividade relativa de medicamentos para o tratamento da osteoporose⁴⁰.

Para pacientes com osteoporose sem fraturas prévias e com fraturas prévias, os resultados foram muito semelhantes. Na faixa etária de 40-49 e 50-59 anos, o medicamento mais custo-efetivo foi o alendronato de sódio. Na faixa etária de 60-69 anos, além do alendronato, o denosumabe e a estratégia de não tratar. Na faixa etária de 70-79 e 80 ou mais, somente o alendronato foi custo-efetivo.

A direção dos resultados de custo-efetividade encontrada nesse trabalho foi consistente com os achados em estudos que compararam estratégias farmacológicas para o tratamento da osteoporose. Os bisfosfonatos foram os medicamentos mais avaliados em estudos de avaliação econômica, sendo o alendronato e risedronato os que apresentaram melhores RCEI. Estudo desenvolvido pelo *Health Technology Assessment* (HTA), órgão inglês de avaliação de tecnologias, encontrou que aos 50 anos de idade, não se recomenda tratamento farmacológico. Aos 60, o medicamento de escolha foi o raloxifeno o que apresentou melhor RCEI²⁶.

Estudos que avaliaram o denosumabe também encontraram boa RCEI. O medicamento apresenta boa eficácia em todos os sítios de ação, além da vantagem de ser de uso injetável, com uso semestral, propiciando melhora na adesão ao tratamento⁴¹⁻⁴³. Entretanto, o medicamento é novo e foi recentemente aprovado no Brasil para comercialização. Mais estudos de farmacovigilância devem ser conduzidos para avaliar sua efetividade e segurança.

A idade definida para se iniciar a terapia anti-osteoporose é controversa. Iniciar o tratamento aos 40 ou 50 anos, apesar de ser custo-efetivo, é muito precoce, uma vez que a terapia não deve ser utilizada para o resto da vida e as fraturas têm maior risco de ocorrerem nas idades mais avançadas. Entretanto, em idades muito avançadas, após substancial perda óssea ou após a primeira fratura clinicamente aparente pode não ser tão efetivo.

As limitações do modelo econômico consistem naqueles relacionados às estimativas da realidade, próprias dos estudos de simulação. Entretanto, os parâmetros de incerteza do modelo foram testados na análise de sensibilidade, demonstrando a robustez dos resultados. Reações adversas devido ao uso dos medicamentos que poderiam influenciar na adesão ao tratamento não foram estimadas nesse estudo devido à limitação dos dados de sua incidência e dos custos associados.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. WHO (World Health Organization) Scientific Group on the Prevention and Management of Osteoporosis: Prevention and Management of Osteoporosis. Technical Report Series 921: Geneva 2003.
2. Pinheiro MM, Ciconelli RM, Jacques NO, Genaro PS, Martini LA, Ferraz MB. The burden of osteoporosis in Brazil: regional data from fractures in adult men and women - The Brazilian Osteoporosis Study (BRAZOS). *Rev. Bras. Reumatol.* 2010; 50(2):113-120.
3. Bone HG, Hosking D, Devogelaer JP, Tucci JR, Emkey RD, Tonino RP et al. Ten Years' Experience with Alendronate for Osteoporosis in Postmenopausal Women. *N Engl J Med* 2004;350:1189-99.
4. Ott SM. Long-term safety of bisphosphonates. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005 Mar;90(3):1897-9.
5. Rao SS, Singh M, Parkar M, Sugumaran R. Health maintenance for postmenopausal women. *Am Fam Physician.* 2008;78(5):583-591.
6. Barret-Connor E, Wehren LE, Siris ES, Miller P, Chen YT, Abbott III TA et al. Recency and duration of postmenopausal hormone therapy: effects on bone mineral density and

fracture risk in the National Osteoporosis Risk Assessment (NORA) study. *Menopause* 2003; 10(5):412-419.

7. Rozenfeld S. Terapia hormonal para a menopausa (TH): múltiplos interesses a considerar. *Cienc Saúde Col* 2007;12(2):437-442.

8. Delmas PD, Ensrud KE, Adachi JD, Harper KD, Sarkar S, Gennari C et al. Efficacy of raloxifene on vertebral fracture risk reduction in postmenopausal women with osteoporosis: four year results from a randomized clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:3609-17.

9. Cranney A, Tugwell P, Zytaruk N, Robinson V, Weaver B, Shea B et al. Meta-Analysis of Calcitonin for the Treatment of Postmenopausal Osteoporosis. USA. *Endocrine Review* 2001;23(4): 540-551.

10. Trevisani VFM, Riera R, Imoto AM, Saconato H, Atallah AN. Teriparatide (recombinant human parathyroid hormone 1-34) in postmenopausal women with osteoporosis: systematic review. *Sao Paulo Med J*. 2008;125(5):279-84.

11. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos – CMD. Consulta de produtos. Disponível em: www7.anvisa.gov.br/datavisa/consulta_produto/consulta_produto_detalhe.asp. Acesso em: maio de 2012.

12. Harris KB, Nearly KL, Jackson DJ, Thornton PL. The clinical use of denosumab for the management of low bone mineral density in postmenopausal women. *J Pharm Pract* 2012 may 1. [Epub ahead of print].

13. Bone HG, Bolognese MA, Yuen CK, Kendler DL, Miller PD, Yang YC. Effects of Denosumab Treatment and Discontinuation on Bone Mineral Density and Bone Turnover Markers in Postmenopausal Women with Low Bone Mass. *JCEM* 2011 96: 972-980.

14. Cummings SR, Martin JS, McClung MR, Siris ES, Eastell R et al. Denosumab for Prevention of Fractures in Postmenopausal Women with Osteoporosis *N Engl J Med* 2009;361:756-65.

15. Brown JP, Prince RL, Deal C, Recker RR, Kiel DP, Gregorio LH et al. Comparison of the Effect of Denosumab and Alendronate on BMD and Biochemical Markers of Bone Turnover in Postmenopausal Women With Low Bone Mass: A Randomized, Blinded, Phase 3 Trial. *J Bone Miner Res* 2009;24:153–161.

16. Miller PD, Wagman RB, Peacock M, Lewiecki EM, Bolognese MA, Weinstein RL. Effect of Denosumab on Bone Mineral Density and Biochemical Markers of Bone Turnover: Six-Year Results of a Phase 2 Clinical Trial. *JCEM* 2011 96: 394-402; doi:10.1210/jc.2010-1805

17. Brasil. Portaria GM nº 470, de 23 de julho de 2002. Aprova, na forma do Anexo desta Portaria, o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas - Osteoporose - Bisfosfonatos, Calcitonina, Carbonato de Cálcio, Vitamina D, Estrógenos e Raloxifeno. *Diário Oficial da União, Brasília, 24 jul. 2002.*

18. Brasil. Ministério da Saúde. Avaliação econômica em Saúde: desafios para gestão no Sistema Único de Saúde. Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2008.

19. Ministério da Saúde. Diretrizes metodológicas: estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde. Brasília (DF). 2009a. 150p.
20. Zethraeus N, Sedrine WB, Caulin F, Corcaud S, Gathon HJ, Haim H et al. Models of assessing the cost-effectiveness of the treatment and prevention of osteoporosis. *Osteoporos Int* 2002;13:841-857.
21. Hiligsmann M, Ethgen O, Bruyere O, Richy F, Gathon HJ, Reginster JY. Development and validation of a Markov Microsimulation Model for the Economic Evaluation of Treatments in Osteoporosis. *Value in Health* 2009;12(5):687-696.
22. Sonnenberg FA, Beck JR. Markov models in medical decision making: a practical guide. *Med Decis Making* 1993;13:322–38.
23. Xin S, Thomas F. Decision-analytical modelling in health-care economic evaluations. *Eur J Health Econ*. 2008; 9:313–323.
24. Datasus. Tabwin. Autorização de Informações Hospitalares. Disponível em: www.datasus.gov.br. Acesso: maio de 2012.
25. Bahia L, Luiz RR, Salm C, Costa AJL, Kale PL, Cavalcanti MLT. O mercado de planos e seguros de saúde no Brasil: uma abordagem exploratória sobre a estratificação das demandas segundo a PNAND 2003. *Ciênc. Saúde coletiva* 2006; 11(4):951-965.
26. Stevenson M; Jones ML; De NE; Brewer N; Davis S; Oakley J. A systematic review and economic evaluation of alendronate, etidronate, risedronate, raloxifene and teriparatide for the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. *Health Technol Assess* 2005; 9(22):1-160.
27. IBGE. Contagem populacional Disponível em www.ibge.gov.br. Acesso em maio de 2012.
28. Klotzbuecher CM, Ross PD, Landsman PB, Aboot TA III, Berger M. Patients with prior fractures have an increased risk of future fractures: a summary of the literature and statistical synthesis. *J bone Miner R* 2000; 15:721-39.
29. Datasus. Sistema de Informação de Mortalidade. Disponível em: www.datasus.gov.br. Acesso: maio de 2012.
30. Vidal EIO, Coeli CM, Pinheiro RS, Camargo Jr KR. Mortality within 1 year after hip fracture surgical repair in the elderly according to postoperative period: a probabilistic Record linkage study in Brazil. *Osteoporos. Int* 2006;17:1569-1576.
31. Center JR, Nguyen TV, Schneider D, Sambrook PN, Eisman JA. Mortality after all mayor types of osteoporotic fracture in men and women: an observational study. *Lancet* 1999;353:878-82
32. Murad MH, Drake MT, Mullan RJ, Mauch KF, Stuart LM, Lane MA. Comparative effectiveness of drug treatments to prevent fragility fractures: a systematic review and network meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97 [Epub ahead of print].

33. Cummings SR, Black DM, Thompson DE, Applegate WB, Barret-Conner E, Musliner TA et al. Effect of alendronato on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures: results from the Fracture Intervention Trial. *JAMA* 1998;280:2077-82.
34. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED). Disponível em: www.saude.gov.br. Acesso: março de 2012.
35. Ministério da Saúde. Banco de Preços em Saúde. Disponível em: <http://bps.saude.gov.br>. Acesso em: maio de 2012.
36. Hodsmann AB, Bauer DC, Dempster DW, Dian L, Hanley DA, Harris ST. Parathyroid Hormone and teriparatide for the treatment of osteoporosis: a review of the evidence and suggested guidelines for its use. *Endocrine Reviews* 2005;26:688-703.
37. Boonen S, Ferrari S, Miller PD, Eriksen EF, Sambrook PN, Compston J et al. Postmenopausal osteoporosis treatment with antireabsorptives: effects of discontinuation on bone turnover and fracture risk – a perspective. *J bone Miner R* 2012; 27(5):963-974.
38. World Health Organization (WHO). Cost-effectiveness thresholds [online]. 2009. [Accessed in: 08 de junho de 2010]. Available in: http://www.who.int/choice/costs/CER_thresholds/en/index.html.
39. IBGE. Indicadores de volume e valores correntes. Disponível em www.ibge.gov.br. Acesso em maio de 2012.
40. Cadarette SM, Katz JN, Brookhart MA, Sturmer T, Stedman MR, Solomon DH. Relative effectiveness of osteoporosis drugs for preventing novertebral fracture. *Ann Intern Med* 2008;148(9):637-646.
41. Hiligsmann M, Reginster JY. Potential cost-effectiveness of denosumab for the treatment of postmenopausal osteop+orotic women. *Bone* 2010;47(1):34-40.
42. Jönsson B, Ström O, Eisman JA, Papaioannou A, Siris ES et al Cost-effectiveness of Denosumab for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int* 2011; 22:967-82.
43. Hiligsmann M, Reginster JY. Cost-effectiveness of denosumab compared with oral bisphosphonates int the treatment of post-menopausal osteoporotic women in Belgium. *Pharmacoeconomics* 2011;29(10):895-911.

8. CONSIDERAÇÕES FINAIS

No artigo 1 foram identificados 611.419 indivíduos que utilizaram o Programa de Medicamentos Excepcionais no período de 2000-2004. As mulheres representaram 63,5% da coorte. Doenças do sistema osteomuscular e do tecido conjuntivo representaram 21,7% de todos os diagnósticos do programa, estando entre os três mais prevalentes. O custo médio dos medicamentos que afetam a estrutura óssea e a mineralização foi de R\$26,50±60.56. Apesar de não serem os mais caros do programa, são representativos pela sua alta frequência (10,9% dos medicamentos).

Na revisão sistemática das avaliações econômicas dos medicamentos para o tratamento da osteoporose na pós menopausa (artigo 2) observou-se que no geral, os bisfosfonatos foram as estratégias mais avaliadas e que resultaram em melhores razões custo-efetividade incrementais. Terapia Hormonal, suplementação de cálcio e vitamina D, ranelato de estrôncio, raloxifeno, teriparatida e denosumabe foram avaliados e apresentaram resultados variáveis dependendo da perspectiva adotada, do país e das premissas assumidas para cada estudo.

No artigo 3 foram identificados 72.265 mulheres que receberam medicamentos para o tratamento da osteoporose na pós-menopausa no período de 2000-2006 pelo Programa de Medicamentos Excepcionais do Ministério da Saúde. A população foi composta predominantemente por mulheres com idade entre 60-69 anos, que iniciaram o tratamento em 2000, residentes na região Sudeste, que sofreram fraturas osteoporóticas prévias. O alendronato de sódio foi o medicamento mais utilizado no início do tratamento, sendo que a maioria dos pacientes permaneceu em uso do mesmo princípio ativo ao longo do período de tratamento. Foram identificados 6.429 óbitos entre as participantes (8,9%). Raloxifeno e calcitonina sintética foram as alternativas com maior impacto sobre no aumento do gasto médio mensal com medicamentos, tendo como padrão de referência o alendronato de sódio.

O custeamento das fraturas (artigo 4), encontrou que os maiores custos foram para as fraturas vertebrais, seguido das fraturas dos quadris, ombros e punhos. Custos de fraturas vertebrais variaram de R\$18.299,31-36.970,99. Os custos para as fraturas de quadris variaram de R\$3.870,07-20.042,60. Para as fraturas de ombros de R\$2.467,26-8.074,55. E, custos das fraturas de punhos variaram de R\$827,64-7.043,29. O maior percentual gasto, na maioria das vezes, estava relacionado às próteses utilizadas nos procedimentos e à permanência hospitalar.

Os resultados do artigo de custo-efetividade dos medicamentos para a osteoporose na pós-menopausa (artigo 5) indicaram que para pacientes com osteoporose, iniciar o tratamento na faixa etária de 40-49e 50-59 anos, o alendronato foi o medicamento mais custo-efetivo. Na

faixa etária de 60-69 anos, além do alendronato, a estratégia de não tratar e o denosumabe. Na faixa etária de 70-79 e 80 ou mais, somente o alendronato mostrou-se custo-efetivo.

Observou-se que a osteoporose apresenta elevada relevância pública dada a sua alta incidência e os custos associados, conforme identificados no trabalho. Outras consequências, não avaliadas no estudo, podem ser descritas, como a perda de trabalho em decorrência das fraturas, redução da qualidade de vida, custos associados à reabilitação, custos com o cuidado individual ou de dependentes.

Os medicamentos para o tratamento da osteoporose apresentam efeitos distintos nos diferentes sítios de ação e a combinação da eficácia é de suma importância para prover uma terapia efetiva. Os resultados indicaram que as terapias farmacológicas são pouco custo-efetivas no tratamento de indivíduos mais jovens, entretanto, é importante destacar o papel das medidas não farmacológicas para a prevenção das fraturas, assim como a identificação de mulheres com maior risco de desenvolverem as fraturas.

Abordagens não-farmacológicas para grupos de pacientes cujos tratamentos não são custo-efetivos incluem exercícios físicos para aumentar a massa muscular, luz solar para produção de vitamina D, ingestão adequada de cálcio, segurança ambiental para evitar quedas (relacionados à iluminação e arquitetura), visita frequente ao oftalmologista com o mesmo intuito. Essas medidas, além de melhorarem a qualidade de vida, reduzem o risco de fraturas osteoporóticas.

Identificar mulheres com alto risco para desenvolver osteoporose requer testes diagnósticos porque os fatores clínicos isoladamente tem uma pobre sensibilidade para essa identificação. O diagnóstico da doença é feito com base em resultados de densitometria óssea, sendo que a Sociedade Brasileira de Densitometria Clínica indica esse exame para todas as mulheres com os principais fatores de risco para a doença: idade igual ou maior que 65 anos, mulheres na pós menopausa, adultos com história de fratura por fragilidade, adultos com doença ou condição associada à baixa massa óssea ou perda óssea, adultos usando medicamentos associados à perda óssea, e ainda, pessoas que deveriam estar em uso de medicamentos para osteoporose ou para monitorar a efetividade naquelas que já estão utilizando e mulheres que interromperem a terapia de reposição hormonal²².

Foi desenvolvida uma ferramenta, denominada FRAXTM, para aglutinar os fatores clínicos de risco (genéticos e ambientais) e a densidade óssea, a fim de quantificar a probabilidade de

²² Zerbini CAF, Pippa MGB, Eis SR, Lazaretti-Castro M, Mota Neto H, Tourinho TF *et al* . Densitometria clínica: posições oficiais 2006. Rev. Bras. Reumatol. 2007; 47(1):25-33.

ocorrência de fratura osteoporótica em dez anos. Entretanto, autores brasileiros realizaram uma revisão de estudos epidemiológicos nacionais e internacionais e concluíram que se faz necessária a obtenção de mais dados epidemiológicos representativos da população brasileira para utilização da ferramenta FRAXTM. Para isso, os estudos brasileiros deveriam possuir características adequadas, como o delineamento prospectivo, avaliação da qualidade de vida, mortalidade e incapacidade física após as fraturas, levando em consideração a expectativa de vida da população brasileira e a análise de custos diretos e indiretos relacionados às fraturas por osteoporose. Para eles, a partir dos conhecimentos atuais, a utilização de qualquer um dos bancos de dados populacionais, disponibilizadas pelo FRAXTM, não é recomendada no Brasil²³.

Recentemente, foi desenvolvido um instrumento para identificar mulheres na pré, peri e pós-menopausa, provenientes da população geral, com maior risco de apresentar baixa densidade óssea e fratura por baixo impacto. Esse instrumento denominado Sao Paulo Osteoporosis Risk Index (SAPORI), teve bom desempenho para selecionar pacientes candidatos a realizar a densitometria óssea (diagnóstico precoce); identificar aqueles de maior risco para fraturas e, assim, otimizar o início e a adesão ao tratamento (janela de oportunidade e eficácia terapêutica). O melhor desempenho desse instrumento também tem impacto econômico, uma vez que o médico pode estabelecer critérios de solicitação do exame ao ponderar quantitativamente os fatores clínicos de risco. Com esse instrumento, os autores estimam que a solicitação desnecessária de densitometria óssea, ou seja, em pacientes de baixo risco, pode ser reduzida em até 50%^{24,25}.

Para identificar e diagnosticar corretamente indivíduos com osteoporose é necessário uma avaliação médica. Para estabelecer o diagnóstico é necessário a identificação de fatores de risco clínico e exames de densitometria óssea. Reconhece-se a dificuldade, no Sistema Único de Saúde, em conseguir uma consulta com especialista e mais ainda, para realizar o exame de

²³ Pinheiro MM, Camargos BM, Borba VZC, Lazaretti-Castro M. FRAX TM: Construindo uma ideia para o Brasil. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2009;53(6): 783-790.

²⁴ Pinheiro MM, Reis Neto ET, Machado FS, Omura F, Szejnfeld J, Szejnfeld VL. Development and validation of a tool for identifying women with low bone mineral density and low-impact fractures: the São Paulo Osteoporosis Risk Index (SAPORI). *Osteoporos Int.* 2012;23(4):1371-9.

²⁵ Reis Neto ET, Machado FS, Omura F, Pinheiro MM, Szejnfeld J, Szejnfeld VL. Desenvolvimento e validação de instrumento para identificação de mulheres com baixa densidade óssea e fraturas por baixo impacto – *The São Paulo Osteoporosis Risk Index (SAPORI)* in Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência e Tecnologia e Insumos Estratégicos. Prêmio de Incentivo e Tecnologia 2011.

densitometria óssea. Essas dificuldades dizem respeito à inequidade no acesso a serviços de saúde. Exemplo disso é ilustrado pela distribuição de densitômetros no país. Os parâmetros para cobertura assistencial de equipamentos de densitometria óssea no âmbito do SUS é de 7,1/1.000.000 de habitantes²⁶. Entretanto, observa-se que a oferta geral desses aparelhos no período de 2005 a 2010, não atingiu os parâmetros pré-estabelecidos, que variou de 1,53 a 2,46/1.000.000 para o setor público (Tabela 1).

Os dados demonstram também ampla desigualdade regional, sendo que baixas taxas foram observadas na região Norte (2,52-4,73), Nordeste (3,19-5,18) em contraste com Sul (6,51-9,53), Sudeste (7,91-10,98), Centro-Oeste (7,14-9,67). Mesmo dentro de uma mesma região, detectou-se grande variação. Rio Grande do Norte apresenta uma taxa que variou de 10,32 a 12,63 para cada 1.000.000 habitantes, enquanto Alagoas apresentou uma taxa de 0,33-3,53 no período. Maiores taxas foram observadas no Distrito Federal, onde foram detectadas taxas de 18,86-21,01 (Tabela 1).

Quando se considera a oferta pública, observam-se taxas que variaram de Norte 1,07-1,85 no Norte, 1,10-4,09 no Nordeste, 2,15-3,51 no Sul, 1,59-2,55 no Sudeste e 1,92-2,56 no Centro-Oeste. Esses dados evidenciam a baixa oferta pública, aquém do preconizado pelo próprio governo. Alguns Estados, como Amapá e Acre permaneceram sem oferta pública desses exames até 2005 e 2007, respectivamente.

Tabela 1 - Taxa de aparelhos de raio-x para densitometria óssea para cada 1.000.000 habitantes

Região	2005		2006		2007		2008		2009		2010	
	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B
Norte	1,22	2,52	1,07	2,73	1,37	3,19	1,85	3,83	1,95	4,17	1,95	4,73
.. Rondônia	1,30	4,56	1,28	4,48	1,26	4,40	2,68	6,03	2,66	6,65	1,28	8,32
.. Acre	0,00	1,49	1,46	2,91	1,42	4,26	1,47	4,41	1,45	7,23	1,36	9,54
.. Amazonas	1,24	2,17	0,91	1,81	0,89	2,07	1,20	2,10	1,18	2,06	1,44	2,30
.. Roraima	5,11	5,11	4,96	4,96	7,22	7,22	7,27	7,27	9,49	9,49	8,88	8,88
.. Pará	0,86	1,86	0,84	2,25	1,24	3,03	1,50	3,69	1,61	3,90	1,71	4,48
.. Amapá	0,00	1,68	0,00	1,62	0,00	1,57	1,63	3,26	1,60	3,19	1,49	2,99
.. Tocantins	3,06	4,60	1,50	5,25	2,21	4,42	3,12	5,47	3,10	5,42	3,61	5,06
Nordeste	1,10	3,19	1,26	3,58	1,36	3,81	1,51	4,09	1,70	4,57	1,92	5,18
.. Maranhão	0,49	1,47	0,49	1,46	0,80	1,92	0,79	1,90	0,94	2,04	0,91	2,13
.. Piauí	2,33	4,66	2,31	4,61	2,61	5,22	3,21	6,09	3,50	6,99	3,21	7,05
.. Ceará	0,62	3,33	0,73	3,53	0,96	3,96	1,07	4,38	1,40	5,03	1,66	5,56
.. Rio Grande do	3,00	10,32	3,61	10,84	4,22	11,35	4,18	11,59	5,10	12,43	5,37	12,63

²⁶ Brasil. Gabinete Ministerial. Portaria nº1.101 de 12 de junho de 2002. Estabelece os parâmetros para cobertura assistencial no âmbito do Sistema Único de Saúde – SUS.

Região	2005		2006		2007		2008		2009		2010	
	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B
Norte												
.. Paraíba	1,39	3,62	1,93	4,14	1,37	3,56	2,14	4,54	2,12	5,04	2,39	6,11
.. Pernambuco	0,36	2,61	0,47	3,18	0,47	3,26	0,69	3,43	0,68	3,75	0,91	4,21
.. Alagoas	0,33	0,33	0,66	0,98	0,97	1,30	0,96	1,60	1,27	2,22	1,92	3,53
.. Sergipe	1,02	1,52	1,00	1,50	0,98	1,48	1,00	2,50	0,50	2,48	0,00	2,42
.. Bahia	1,52	3,11	1,65	3,73	1,63	3,91	1,65	3,86	1,84	4,37	2,28	5,42
Sudeste	1,59	7,91	1,71	8,46	1,76	8,67	2,06	9,52	2,20	10,28	2,55	10,98
.. Minas Gerais	1,30	4,37	1,39	4,62	1,37	4,77	1,41	5,19	1,50	5,39	1,68	5,92
.. Espírito Santo	1,17	4,99	1,73	6,06	1,99	6,82	2,03	8,40	2,01	8,32	2,28	8,82
.. Rio de Janeiro	0,78	9,69	1,09	10,41	1,21	11,44	1,51	12,10	1,69	12,80	2,00	13,57
.. São Paulo	2,08	9,17	2,09	9,74	2,14	9,62	2,58	10,70	2,75	11,84	3,20	12,55
Sul	2,15	6,71	2,38	7,07	2,46	7,45	2,58	8,00	2,99	8,59	3,51	9,53
.. Paraná	0,97	5,94	1,35	6,26	1,33	6,47	1,32	6,80	1,87	7,49	2,39	8,71
.. Santa Catarina	2,90	7,16	3,36	7,22	3,47	7,77	3,80	8,59	3,76	9,15	4,16	9,60
.. Rio Grande do Sul	2,86	7,19	2,83	7,75	2,98	8,21	3,13	8,84	3,67	9,35	4,21	10,29
Centro-Oeste	1,92	7,14	1,96	7,31	2,15	8,14	2,26	8,54	2,23	9,21	2,56	9,67
.. Mato Grosso do Sul	3,09	4,42	3,48	4,35	3,00	5,58	2,57	5,56	2,54	7,20	2,04	7,35
.. Mato Grosso	3,21	5,71	2,80	6,30	3,09	7,22	3,38	7,78	3,33	8,00	3,95	8,90
.. Goiás	1,07	4,09	1,22	4,36	1,54	4,79	1,88	5,30	1,86	5,57	2,00	6,16
.. Distrito Federal	1,29	18,86	1,26	18,46	1,64	19,72	1,56	19,55	1,53	20,71	2,72	21,01
TOTAL	1,53	5,95	1,65	6,37	1,75	6,67	1,98	7,25	2,16	7,87	2,46	8,54

Legenda: A = Aparelhos de densitometria óssea do SUS; B = Aparelhos de densitometria óssea em geral. Fonte: Datasus, 2012²⁷

Outro aspecto importante na abordagem da osteoporose diz respeito à adesão ao tratamento, componente fundamental para a efetividade terapêutica. O fato de se utilizar o medicamento para prevenir um evento que pode ou não ocorrer, por si só, desestimula o seu uso contínuo. Alta adesão está relacionada ao sucesso terapêutico, alta efetividade e redução do risco de fraturas. Baixa adesão ao tratamento tem sido associada ao aumento dos custos com o tratamento e aumento do risco de fraturas²⁸. No Brasil não foram publicados estudos a este respeito, mas se pressupõe que a adesão ao tratamento da osteoporose seja baixa. Estudos que mediram a adesão de pacientes em uso de bisfosfonatos encontram adesão em torno de 37-48%. Pacientes utilizando bisfosfonatos em regimes semanais tiveram cumprimento e adesão

²⁷ Datasus. Ministério da Saúde. Cadastro Nacional de Estabelecimentos de Saúde do Brasil – CNES. Disponível em: www.datasus.gov.br. Acessado em: maio de 2012.

²⁸ Cadarette SM; Burden AM. Measuring and Improving Adherence to Osteoporosis Pharmacotherapy. *Curr Opin Rheumatol* 2010; 22(4):397-403.

significativamente melhor que aqueles que os tomaram em doses diárias^{28,29,30,31}. As principais razões para descontinuação do tratamento foram reações adversas e falta de motivação, enquanto a melhor adesão ao tratamento foi observada em pacientes com osteoporose grave e bem documentada³². Em suma, estudos internacionais recentes mostraram que adesão ao tratamento à osteoporose é baixa, o que constitui um problema reconhecidamente grave. Medidas que possam auxiliar no aumento da adesão ao tratamento da osteoporose devem ser divulgadas e estabelecidas. Ações relacionadas à Atenção Farmacêutica, grupos de discussão da terceira idade, cuidado e incentivo de familiares podem ser úteis na melhoria da adesão ao tratamento farmacológico.

Os resultados dessa avaliação devem ser vistos sob a perspectiva do Sistema Único de Saúde e podem auxiliar nas discussões a respeito do tema e subsidiar o processo de tomada de decisão quanto às alternativas terapêuticas a serem disponibilizadas para pacientes com osteoporose. Novas investigações que abordem a qualidade de vida em pacientes com fraturas devem ser realizadas para que se possam conduzir estudos que considerem não somente o aumento da expectativa de vida, mas também o impacto na qualidade de vida. Estudos incluídos na revisão sistemática aqui apresentada apontam diferenças importantes nos resultados quando se utiliza a utilidade como medida de desfecho.

²⁹ Lin TC, Yang CY, Lin SJ. Alendronate Adherence and its Impact on Hip-Fracture Risk in Patients With Established Osteoporosis in Taiwan. *Clin Pharmacol Ther* 2011;90(1):109-116.

³⁰ Cramer JA, AmonkarMM, Hebborn A, Altman R. Compliance and persistence with bisphosphonate dosing regimens among women with postmenopausal osteoporosis. *Curr Med Opin* 2005;21(9):1453-1460.

³¹ Siris ES, Selby PL, Saak KG, Borgstrom F, Herings RM, Silverman SL. Impact of Osteoporosis Treatment Adherence on Fracture Rates in North America and Europe. *Am J Med* 2009; 122: s3- s13.

³² Rossini M, Bianchi G, Di Munno O, Giannini S, Minisola S, Sinigaglia L, Adami S. Determinants of adherence to osteoporosis in clinical practice. *Osteoporos. Int* 2006;17:914-921.

APÊNDICE 1 – ARTIGO PUBLICADO

APÊNDICE 2 – PROJETO DE PESQUISA

Cristina Mariano Ruas Brandão

AVALIAÇÃO DE EFETIVIDADE E DE CUSTO-EFETIVIDADE DOS MEDICAMENTOS
PARA O TRATAMENTO DA OSTEOPOROSE DO PROGRAMA DE MEDICAMENTOS
EXCEPCIONAIS DO MINISTÉRIO DA SAÚDE

Plano de trabalho apresentado ao Programa de Pós Graduação em Saúde Pública da
Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito para seleção de doutorado.

Orientador: Francisco de Assis Acurcio

Belo Horizonte
2008

Avaliação de efetividade e de custo-efetividade dos medicamentos para o tratamento da osteoporose do Programa de Medicamentos Excepcionais do Ministério da Saúde

Introdução

A osteoporose é uma doença típica dos idosos e, com o envelhecimento populacional, vem se tornando um dos problemas de saúde mais comuns e mais sérios para a população idosa (Silva, 2003). A doença é caracterizada pela baixa densidade óssea (DO) e pela degeneração da microarquitetura óssea, que aumentam a fragilidade óssea e o risco de fratura. É reconhecida clinicamente pela ocorrência de fraturas não traumáticas, especialmente da coluna lombar (fraturas vertebrais) e do antebraço, e ainda, pela ocorrência de fratura de fêmur após queda da própria altura. A doença é diagnosticada utilizando-se dados de DO, expressos pelo número de desvios padrões abaixo da DO normal para jovens adultos (T score). De acordo com estes critérios, DO com escore $T \leq -2,5$, associada à fratura de fragilidade, indica osteoporose estabelecida; escore $T \leq -2,5$ apenas, osteoporose; T escore entre -1 e -2,5, osteopenia; e, escore T até -1, o indivíduo é considerado normal (WHO, 2003). As opções farmacológicas atuais para o tratamento da osteoporose, preconizadas nos Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas para Medicamentos Excepcionais do Ministério da Saúde são suplementação com cálcio e vitamina D; Estrogênios; Bifosfonados (classe de medicamentos que engloba o alendronato, risedronato e pamidronato); Raloxifeno; e Calcitonina (Brasil, 2006). Atualmente estão disponíveis no Brasil para o tratamento da osteoporose além destes medicamentos, o clodronato, ibandronato, ranelato de estrôncio e a teriparatida.

Os gastos com financiamento público de medicamentos de dispensação em caráter excepcional têm mostrado tendência ininterrupta de crescimento no Sistema Único de Saúde, o que gera a necessidade de racionalização e otimização dos crescentes aportes de recursos financeiros destinados à saúde (Acurcio *et al.*, 2008). Neste contexto, propõe-se uma revisão sistemática dos medicamentos destinados ao tratamento da Osteoporose do Programa de medicamentos Excepcionais do Ministério da Saúde e uma análise de custo-efetividade que irão auxiliar no processo de tomada de decisões sobre medicamentos incorporados pelo SUS.

Objetivos gerais e específicos

Objetivo Geral

Realizar uma avaliação econômica e de efetividade dos medicamentos indicados para o tratamento da osteoporose no Programa de Medicamentos de Dispensação em Caráter Excepcional.

Objetivos Específicos

- I. Avaliar a eficácia/efetividade dos medicamentos disponíveis para o tratamento da osteoporose por meio de uma revisão sistemática sobre o assunto;
- II. Realizar uma análise de custo-efetividade dos medicamentos pertencentes ao Programa de Medicamentos Excepcionais, a partir de dados obtidos do Sistema de Informações Ambulatoriais (SIA) - Autorização para Procedimentos de Alto Custo/ Complexidade (APAC) e Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM).

Proposta metodológica

3.1. Revisão sistemática

3.1.1. Avaliação de eficácia

Foi conduzida uma revisão sistemática sobre a eficácia de medicamentos destinados ao tratamento da osteoporose a partir de ensaios clínicos randomizados publicados até outubro de

2007 (Brandão *et al.*, 2008). Neste projeto, pretende-se atualizar estes dados com estudos publicados a partir desta data até 2011, com a metodologia já estabelecida no estudo.

3.1.2. Avaliação de efetividade

Será conduzida uma revisão sistemática de artigos publicados nas bases de dados Medline (Pubmed®) e Lilacs, para identificar estudos relevantes sobre a efetividade do tratamento da osteoporose, no período de janeiro de 1970 a dezembro de 2011.

As seguintes palavras-chave serão utilizadas: *Osteoporosis and post menopausal and (raloxifene or calcitonin or strontium ranelate or bisphosphonates or alendronate or risedronate or ibandronate or pamidronate or parathyroid hormone or zoledronic acid or arzoxifene or lasofoxifene or etidronate or tiludronate or clodronate or zoledronate or neridronate or anti reabsorptive or calcium or vitamin D or estrogen or progesterone or selective estrogen modulator or tamoxifen or alfacalcidol).*

Os títulos e resumos de artigos relevantes serão analisados segundo os seguintes critérios de elegibilidade: i. ser estudo observacional (coorte, caso-controle); ii. ser estudo de efetividade; iii. ter sido conduzido em população com osteoporose pós-menopáusia; iv. ter avaliado medicamentos para o tratamento da osteoporose previamente definidos nos critérios de busca; e v. ter apresentado pelo menos um dos seguintes desfechos/resultados: a. aumento/diminuição da Densidade Mineral Óssea (DMO) média; e b. aumento/redução da incidência de fraturas vertebrais; c. reações adversas aos medicamentos.

Avaliação de custo-efetividade

Para avaliação de custo-efetividade, os dados dos pacientes com osteoporose serão extraídos dos sistemas APAC/SIA; SIH e SIM, obtidos por meio de pareamento probabilístico determinístico por paciente, utilizando-se a perspectiva do financiador público.

A metodologia empregada será a mesma adotada originalmente pelo Grupo de Pesquisa em Economia da Saúde (GPES) da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), no desenvolvimento da pesquisa “Avaliação Econômico-Epidemiológica das Modalidades de Terapias Renais Substitutivas no Brasil” e pelo Grupo de Pesquisa em Farmacoepidemiologia da Faculdade de Farmácia da UFMG, no desenvolvimento da pesquisa “Avaliação Farmacoeconômica e Epidemiológica do Programa de Medicamentos Excepcionais do SUS”.

Modelo de análise de decisão

A fim de determinar as conseqüências esperadas com o tratamento medicamentoso em pacientes com osteoporose será desenvolvido um modelo de decisão analítica. Este modelo busca estimar o impacto dos efeitos intermediários (transições) nos resultados finais do paciente, em termos de efetividade e custo, adotando-se o modelo de Markov.

Os modelos de análise de decisão clínica são elaborados pela seqüência cronológica de identificação do problema; estruturação do problema (árvore de decisão, modelo de Markov); parametrização do modelo de decisão (probabilidades de ocorrências dos desfechos, de acordo com análise crítica da literatura); análise do modelo (estimativa dos custos, desfechos e riscos) e análise de sensibilidade.

População

A população estudada será constituída de usuários do Programa de Medicamentos Excepcionais do Ministério da Saúde. A base de dados, obtida por meio do pareamento determinístico probabilístico, fornece informações agregadas por paciente, possibilitando a visualização de sua trajetória, bem como de sua linha de cuidado a partir de janeiro do ano 2000. . Desta forma serão definidos modelos de transição de estados de saúde que compõem a avaliação de custo-efetividade para o tratamento da osteoporose.

Levantamento de custos

Será adotada a perspectiva do financiador público para a análise de gastos que se limitará, inicialmente, a análise dos custos diretos da atenção à saúde (especialmente os custos da

terapêutica medicamentosa), a partir dos preços praticados pelo SUS. Para valorar os medicamentos, as fontes de informações possíveis serão as informações sobre preços de aquisição pagos pelas Secretarias de Estado da Saúde para os medicamentos excepcionais junto ao Banco de Preços em Saúde/Ministério da Saúde (BPS/MS). Também poderão ser computados os valores pagos pelo SUS com internações hospitalares e outras intercorrências. Para o cálculo do custo médio direto para cada paciente será construída uma tabela de frequência com a quantidade e valor de cada procedimento executado. A partir dessa tabela será estimada a probabilidade de utilização do procedimento para cálculo do custo médio direto.

Taxa de desconto e análise de sensibilidade

O presente estudo utilizará uma taxa de desconto aplicada para custos futuros, comum na literatura, de 5% ao ano. Parâmetros de incerteza serão enfocados utilizando análises probabilísticas de sensibilidade com taxas de desconto semelhantes.

A análise de sensibilidade será aplicada para os parâmetros inseridos no modelo como as probabilidades de transição dos estados de saúde, custos dos estados de saúde, utilidades dos estados de saúde, taxas de desconto e preço dos medicamentos utilizados no tratamento osteoporose.

Viabilidade (cronograma)

Atividades Ano/bimestre	2009						2010						2011						2012					
	1	2	3	4	5	6	1	2	3	4	5	6	1	2	3	4	5	6	1	2	3	4	5	6
Disciplinas		x	x	x	x	x		x	x	x	x	x												
Revisão Sistemática: eficácia							x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x						
Revisão Sistemática: efetividade		x	x	x	x	x							x	x	x	x	x	x						
Divulgação dos resultados 1						x																		
Qualificação									x															
Análise de custo-efetividade		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x						
Redação do trabalho final															x	x	x	x	x	x	x			
Defesa																					x			
Divulgação dos resultados 2																			x	x				

A Base Nacional de Usuários do Programa de Medicamentos Excepcionais está concluída e será utilizada neste projeto, que conta com o apoio dos Grupos de Pesquisa em Farmacoepidemiologia e em Economia da Saúde, ambos da UFMG.

Principais referências bibliográficas

Acurcio F A, Andrade EIG, Cherchiglia ML, Brandão C M R, Guerra Jr A A, Silva G D et al. Avaliação Farmacoeconômica e Epidemiológica do Programa de Medicamentos Excepcionais do SUS-Brasil. 2008. (Relatório de pesquisa).

Birkmeyer JD, Liu JY. Decision analysis models: opening the black box. Surgery;133:1-4, 2003.

Cherchiglia ML, Guerra Jr AA, Andrade EIG, Machado CJ, Acurcio FA, Meira WJ, De Paula BD, Queiroz OV. A construção da base de dados nacional em Terapia Renal Substitutiva (TRS) centrada no indivíduo: aplicação do método de linkage determinístico probabilístico. *R. Bras. Est. Pop.*, São Paulo, v. 24, n. 1, p. 163-167, jan./jun. 2007.

Portaria GM nº 2.577/GM, de 27 de outubro de 2006. Aprova o Componente de Medicamentos de Dispensação Excepcional. *Diário Oficial da União* 2006; 27 out.

Silva LK. Avaliação tecnológica em saúde: densiometria óssea e terapêuticas alternativas na osteoporose pós-menopausa. *Cad Saúde Pública* 2003; 19(4):987-1003.

Stevenson M, Jones ML, Nigris ED, Brewer N, Davis S, Oakley J. A systematic review and economic evaluation of alendronate, etidronate, risedronate, raloxifene and teriparatida for the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. *Health Technology Assessment* 2005; 9 (22): 1-169.

Tosteson ANA, Burge RT, Marshall DA, Lindsay R. Therapies for Treatment of osteoporosis in US Women: Cost-effectiveness and Budget Impact considerations. *The American Journal of managed care* 2008; 14(9): 605-615.

Well SG, Shea B, O'Connell, Robertson J, Peterson J, Welch V, Losos, M *et al.* The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomized studies in meta-analysis. Ottawa Health Research Institute. Available from: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.htm. Cited 2006 set 29.

WHO (World Health Organization) Scientific Group on the Prevention and Management of Osteoporosis: Prevention and Management of Osteoporosis. Technical Report Series 921: Geneva 2003.

ANEXOS



ANEXO 1 - FOLHA DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA

Universidade Federal de Minas Gerais
Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG - COEP


Parecer nº. ETIC 0101/06

**Interessado: Francisco de Assis Acurcio
Departamento de Farmácia Social
Faculdade de Farmácia-UFMG**

DECISÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP, aprovou no dia 01 de junho de 2006, depois de atendidas as solicitações de diligência, o projeto de pesquisa intitulado "**Avaliação farmaeconômica e epidemiológica do programa de medicamentos excepcionais do SUS Brasil (2000 e 2005)**" bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido do referido projeto.

O relatório final ou parcial deverá ser encaminhado ao COEP um ano após o início do projeto.


Profa. Dra. Maria Elena de Lima Perez Garcia
Presidente do COEP/UFMG

*Av. Presidente Antônio Carlos, 6627, Prédio da Reitoria – 7º andar sala: 7018 - 31.270-901 – BH - MG
(31) 3499-4592 - FAX: (31) 3499-4027 - coep@prpq.ufmg.br*

ANEXO 2 – FOLHA DE APROVAÇÃO DA PRORROGAÇÃO DE TEMPO PELO
COMITÊ DE ÉTICA



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - COEP

Projeto: CAAE - 0101.0.203.000-06

Interessado(a): Prof. Francisco de Assis Acúrcio
Departamento de Farmácia Social
Faculdade de Farmácia - UFMG

DECISÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP aprovou, no dia 04 de abril de 2012, a emenda de ampliação de período de avaliação de bases de dados do projeto de pesquisa intitulado “**Avaliação farmaeconômica e epidemiológica do programa de medicamentos excepcionais do SUS Brasil (2000 e 2005)**”.



Profa. Maria Teresa Marques Amaral
Coordenadora do COEP-UFMG

ANEXO 3 – FOLHA DE APROVAÇÃO DA GERÊNCIA DE ENSINO E PESQUISA DA FHEMIG



DIGEPE – Gerência de Ensino e Pesquisa
gerencia.pesquisa@fhemig.mg.gov.br - (31) 3239-9545

PARECER TÉCNICO 009/2012

SIPRO: não se aplica
De: DIGEPE/Gerência de Ensino e Pesquisa
Para: CEP / FHEMIG
Data: Belo Horizonte, 01 de fevereiro de 2012.

Projeto de Pesquisa “Custo de fraturas relacionadas à osteoporose”
Unidade: ADC
PESQUISADOR RESPONSÁVEL: Cristina Mariano Ruas Brandão

Ilmo. Coordenador do CEP FHEMIG,


O projeto foi apresentado em uma cópia impressa e em CR-Rom juntamente com o *Check-list* e a Folha de rosto assinados e o link dos currículos Lattes dos pesquisadores.

O estudo pretende descrever os custos hospitalares do tratamento de fraturas decorrentes de osteoporose em três hospitais da Rede FHEMIG que englobam o Complexo de Urgência e Emergência. O projeto é de suma importância para a instituição, pois possibilita ampla discussão interna visando a redução de custos com o aprimoramento de processos de trabalho, pelo que parablenizo os pesquisadores pela iniciativa.

Para o levantamento dos dados serão realizadas entrevistas com ortopedistas responsáveis pelas atividades e obtidos os dados dos sistemas de informações da instituição (SIGH e SIAD).

Encaminho o projeto para avaliação pelo CEP por envolver seres humanos.

Atenciosamente,


Deise Campos Cardoso Afonso
FHEMIG/DIGEPE/Gerência de Ensino e Pesquisa
Núcleo de Apoio ao Pesquisador – (31)3239-9545

ANEXO 4 – FOLHA DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA E PESQUISA DA FHEMIG

Plataforma Brasil - Ministério da Saúde

Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais - FHEMIG

PROJETO DE PESQUISA

Título: CUSTOS DE FRATURAS RELACIONADAS À OSTEOPOROSE

Pesquisador: Cristina Mariano Ruas Brandão

Versão: 1

Instituição: Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais - FHEMIG

CAAE: 00724112.9.0000.5119

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Número do Parecer: 6646

Data da Relatoria: 08/03/2012

Apresentação do Projeto:

Os autores encaminharam projeto sucinto, porém bem redigido, que visa avaliar custos decorrentes da osteoporose. A osteoporose é caracterizada pela baixa densidade mineral óssea e pela degeneração da microarquitetura óssea, que aumentam a fragilidade do osso e o risco de fraturas. É reconhecida clinicamente pela ocorrência de fraturas não traumáticas, especialmente as vertebrais antebraço e quadril, após queda da própria altura. É típica de idades mais avançadas e acomete principalmente indivíduos do sexo feminino. O estudo se justifica pois a ocorrência de fraturas é responsável por alta morbi-mortalidade e está associada a altos custos para o indivíduo e para a sociedade.

Objetivo da Pesquisa:

- Descrever os custos do tratamento hospitalar das fraturas osteoporóticas em três Unidades da Rede FHEMIG (HJXXIII, HGV e HMAL).

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

RISCOS: O estudo apresenta baixíssimos riscos pois envolve apenas a participação de profissionais para seleção dos casos, seguido da análise de custos destes casos.

BENEFÍCIOS: a identificação destes custos auxiliará na mensuração da importância do impacto da doença no sistema público de saúde e no planejamento de novas políticas de saúde.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

- Projeto: Relevante, pertinente e de valor científico;
- Metodologia: Adequada para se alcançar o objetivo proposto;
- Currículos: Com competência reconhecida para a condução do estudo;
- Cronograma: Adequado;
- TCLE: Adequado;
- Aspectos Éticos: O projeto cumpre a Res.196/1996 do CNS-MS.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Recomendações:

Adequar a data do início da coleta de dados - para data posterior a aprovação do CEP.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

O estudo pode ser realizado sem restrições.

BELO HORIZONTE, 08 de Março de 2012


Vanderson Assis Romualdo
Coordenador

Comitê de Ética em Pesquisa FHEMIG

Assinado por:

Vanderson Assis Romualdo

ANEXO 5 – ATA DA DEFESA DE TESE



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



ATA DA DEFESA DE TESE DE DOUTORADO de **CRISTINA MARIANO RUAS BRANDÃO** número de registro 2009655812. Às treze e trinta horas do dia **três de julho de dois mil e doze**, reuniu-se na Faculdade de Medicina da UFMG a Comissão Examinadora de tese indicada pelo Colegiado do Programa para julgar, em exame final, o trabalho intitulado: **"AVALIAÇÃO ECONÔMICA DOS MEDICAMENTOS PARA O TRATAMENTO DA OSTEOPOROSE NO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE"** requisito final para a obtenção do Grau de Doutor em Saúde Pública - Área de Concentração em Epidemiologia. Abrindo a sessão, o Presidente da Comissão, Prof. Francisco de Assis Acurcio, após dar a conhecer aos presentes o teor das normas regulamentares do trabalho final, passou a palavra à candidata para apresentação de seu trabalho. Seguiu-se a arguição pelos examinadores com a respectiva defesa da candidata. Logo após, a Comissão se reuniu sem a presença da candidata e do público para julgamento e expedição do resultado final. Foram atribuídas as seguintes indicações:

Prof. Francisco de Assis Acurcio/orientador	Instit: UFMG	Indicação: <u>APROVADA</u>
Prof. Márcio Augusto Gonçalves	Instit: UFMG	Indicação: <u>APROVADO</u>
Profa. Adriana Maria Kakehasi	Instit: UFMG	Indicação: <u>APROVADA</u>
Prof. Marcos Bosi Ferraz	Instit: UNIFESP	Indicação: <u>APROVADO</u>
Prof. Everton Nunes da Silva	Instit: UNB	Indicação: <u>APROVADA</u>

Pelas indicações a candidata foi considerada APROVADA.

O resultado final foi comunicado publicamente a candidata pelo Presidente da Comissão. Nada mais havendo a tratar, o Presidente encerrou a sessão e lavrou a presente ATA, que será assinada por todos os membros participantes da Comissão Examinadora. Belo Horizonte, 03 de julho de 2012.

Prof. Francisco de Assis Acurcio [assinatura]
 Prof. Márcio Augusto Gonçalves [assinatura]
 Profa. Adriana Maria Kakehasi [assinatura]
 Prof. Marcos Bosi Ferraz [assinatura]
 Prof. Everton Nunes da Silva [assinatura]
 Profa. Ada Ávila Assunção/Coordenadora [assinatura]

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

Profa. Ada Ávila Assunção
Coord. do PG em Saúde Pública
Faculdade de Medicina / UFMG