Cristina Mariano Ruas Brandão

AVALIAÇÃO ECONÔMICA DOS MEDICAMENTOS DESTINADOS AO TRATAMENTO DA OSTEOPOROSE NO PROGRAMA DE MEDICAMENTOS EXCEPCIONAIS DO MINISTÉRIO DA SAÚDE

Dissertação apresentada ao Programa de Pós Graduação em Saúde Pública da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial para obtenção de título de Mestre em Saúde Pública (área de concentração em Políticas de Saúde e Planejamento).

Orientador: Francisco de Assis Acurcio

Belo Horizonte

2008

Brandão, Cristina Mariano Ruas.
B817a Avaliação econômica dos medicamentos destinados ao tratamento da osteoporose no programa de medicamentos excepcionais do Ministério da
Saúde [manuscrito]. / Cristina Mariano Ruas Brandão. - - Belo Horizonte: 2008.
113f. : il.
Orientador: Francisco de Assis Acúrcio.
Área de concentração: Saúde Pública - Políticas de Saúde e Planejamento.
Dissertação (mestrado) : Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.

1. Osteoporose/economia. 2. Osteoporose/quimioterapia. 3. Medicamentos Excepcionais. 4. Medicamentos Essenciais. 5. Economia Farmacêutica. 6. Política Nacional de Saúde. 7. Dissertações acadêmicas. I. Acúrcio, Francisco de Assis. II. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. III. Título
NLM: WA 540
NLM :
CDU :

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Reitor
Prof. Ronaldo Tadêu Pena

Vice-Reitor
Profª. Heloisa Maria Murgel Starling

Pró-Reitor de Pós-Graduação
Prof. Mauro Mendes Braga

Pró-Reitor de Pesquisa
Prof. Carlos Alberto Pereira Tavares

FACULDADE DE MEDICINA
Diretor
Prof. Francisco José Penna

Chefe do Departamento de Medicina Preventiva e Social
Profª. Maria da Conceição Juste Werneck Côrtes

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE PÚBLICA

Coordenador
Profª. Sandhi Maria Barreto

Sub-Coordenador
Profa. Mariângela Leal Cherchiglia

Colegiado
Profª. Ada Ávila Assunção
Profª. Elizabeth Barboza França
Prof. Fernando Augusto Proietti
Prof. Francisco de Assis Acurcio

Profª. Maria Fernanda F. L. Costa

Profª. Soraya Almeida Belisário

Prof. Tarcísio Márcio Magalhães Pinheiro

Profª. Waleska Teixeira Caiaffa

Aline Dayrell Ferreira

Cristiane Amorim Andrade

Dedico este trabalho ao meu bebezinho querido, Guilherme, que surgiu ao longo desta trajetória de estudos. Muito pensaram que você fosse interromper a conclusão desta etapa; mas não, foi minha força, meu incentivo de cada dia. Sem sua alegria contagiante não teria conseguido. Tão pequenino já ouve alegremente aulas de políticas e bioestatística em meio a chorinhos e doces sorrisos.

Ao meu marido que pacientemente soube me compreender e apoiar em todos os meus momentos, particularmente na etapa final do mestrado. Seu amor e, até mesmo, seu silêncio foram imprescindíveis em toda minha caminhada. Sou-lhe bastante agradecida pelo seu companheirismo e cumplicidade.

Aos meus pais que sempre me apoiaram, proporcionando – material e intelectualmente – a concretização de um sonho. Vocês são a base de todas as minhas conquistas. Além disso, com muito carinho cuidaram do meu bebê durante os meus longos períodos de ausência. Obrigada por serem, na minha ausência, a mãe do pequeno Gui.

Agradecimentos

Ao Professor Francisco, que prontamente me aceitou como orientanda e com muita sabedoria e inteligência conduziu-me na realização deste trabalho. Sua serenidade escondida atrás de sua seriedade associada, ainda, à sua didática, determinação e disposição em ensinar favoreceram muito meu crescimento e amadurecimento acadêmico. Obrigada pela compreensão nos momentos difíceis e pela confiança depositada em mim. Serei eternamente grata por todos os seus ensinamentos.

Ao Grupo de Pesquisas em Farmacoepidemiologia, pelas brilhantes discussões e contribuições para enriquecimento do meu trabalho. Principalmente à Grazielle Dias Silva, pela mão amiga e Alessandra Maciel, pela adoção.

À minha amiga Aline Dayrell, que me apoiou e me ajudou tanto a ingressar no curso de mestrado, quanto na seqüência do curso. Você muito contribuiu na persecução deste objetivo.

Ao Professor Josiano Chaves que me orientou ainda na faculdade e com muita disposição me orienta até hoje. Obrigada por ser despertar em mim o espírito encorajador de pesquisadora na área econômica.

Aos amigos do mestrado pelas incessantes discussões e ajudas nos momentos de desespero. Compartilhar conhecimentos e angústias foi essencial.

À Pós Graduação em Saúde Pública da Faculdade de Medicina e da Pós Graduação em Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Farmácia, pela compreensão e auxílio nos momentos solicitados.

Aos professores que muito me ensinaram e contribuíram para a execução deste trabalho.

"A mais bela experiência que podemos ter é a do mistério. È 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 Einsten

Resumo

A osteoporose é uma doença típica de idades mais avançadas e vem se tornando um dos problemas mais freqüentes e relevantes no âmbito da saúde pública. Vários medicamentos estão disponíveis para o tratamento da osteoporose, alguns inclusive disponibilizados pelo Sistema Único de Saúde (SUS). Esta dissertação apresenta uma avaliação da eficácia dos medicamentos destinados ao tratamento da osteoporose e uma avaliação econômica buscando subsidiar as discussões a respeito dos protocolos clínicos, com base em evidências científicas existentes na literatura. Para isto serão apresentados dois artigos, o primeiro, de avaliação da eficácia, no qual foi feita uma revisão sistemática sobre a literatura existente sobre o assunto. As bases de dados consultadas foram PubMed e Lilacs. Os desfechos estudados foram densidade mineral óssea, incidência de fraturas vertebrais e reações adversas aos medicamentos. O segundo artigo realiza uma análise farmacoeconômica, sob o ponto de vista do SUS, com o objetivo de fornecer subsídios na discussão sobre os medicamentos destinados ao tratamento da osteoporose do Programa de Medicamentos Excepcionais do Ministério da Saúde. Este artigo trata da comercialização de medicamentos no Brasil, enfocando os fabricantes e as patentes; dos preços dos medicamentos adquiridos no setor público e no mercado nacional e internacional; do financiamento dos medicamentos excepcionais; do perfil sócio-demográfico e clínico dos pacientes que receberam medicamentos excepcionais destinados ao tratamento da osteoporose na Secretaria de Estado da Saúde de Minas Gerais; e das características relacionadas ao gasto individual médio mensal com medicamentos excepcionais destinados ao tratamento da osteoporose.

Abstract

The osteoporosis is a typical illness of the elderly and is becoming one of the more frequents and relevants problems of public health. Some medicines are available for the treatment of the osteoporosis and some of them have been dispensed by the Brazilian National Health System (SUS). The objective of this dissertation is to present a systematic review of medicines employed in the treatment of the osteoporosis and an economic evaluation aimed to assess the adequacy of the clinical protocols on the basis of existing scientific evidences in literature. For that, two articles will be presented, the first one, comprise an evaluation of the efficacy, in which was carried out a search of randomized clinical trial in the databases PubMed and LILACS. The studied outcomes had been Bone Mineral Density, incidence of vertebral fractures and adverse reactions. As it intends to carry through a pharmacoeconomic analysis, under perspective of the SUS, with the objective to supply subsidies in the discussion on medicines destined to the treatment of osteoporosis of the Exceptional Drugs Program of the Brazilian Ministry of Health. This article deals with the medicine commercialization in Brazil, focusing on the manufacturers and the patents; on the prices of medicines acquired in the public sector and the national and international market; on the financing of exceptional drugs; on the socio-demographic and clinical profile of the patients who had received exceptional drugs destined to the treatment from osteoporosis in the Minas Gerais Secretary State for Health; and on the characteristics related to the monthly average individual expense with exceptional drugs destined to the treatment of osteoporosis.

Lista de abreviaturas e siglas

ADPIC - Aspectos dos Direitos de Propriedade Intelectual relacionados com o comércio
APAC - Autorização de Procedimentos de Alta Complexidade/Custo
CID - Classificação Internacional de Doenças
CNPq - Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico
Comp - Comprimido
Conass - Conselho Nacional de Secretários de Saúde
CPF - Cadastro de Pessoa Física
D - Dia
DMO - Densidade Mineral Óssea
DMOev - Densidade Mineral Óssea na espinha vertebral
E - Escore
FAEC - Fundo de Ações Estratégicas e Compensação
Fr-amp - Frasco-ampola
GAP/AIH - Guia de Autorização de Pagamento/ Autorização de Internação Hospitalar
IPCA - Índice Nacional de Preços ao Consumidor Amplo
IV - Via Intravenosa
M - Mês/meses
MS - Ministério da Saúde
MSH - *Management Sciences for Health*
NOAS - Norma Operacional de Assistência à Saúde
NORA - *National Osteoporosis Risk Assessment*
PNM - Política Nacional de Medicamentos
PTH - Hormônio Paratireóideo Humano
RAM - Reações adversas aos Medicamentos
Rename - Relação Nacional de Medicamentos Essenciais
Sem - Semana
SES - Secretarias de Estado de Saúde
SES/MG - Secretaria de Estado da Saúde de Minas Gerais
SIA/SUS - Sistema de Informação Ambulatorial do SUS
SUS - Sistema Único de Saúde
TGI - Trato gastrointestinal
TRH - Terapia de Reposição Hormonal

TRS - Terapia Renal Substitutiva

UFMG - Universidade Federal de Minas Gerais

VO - Via Oral

SUMÁRIO

1 CONSIDERAÇÕES INICIAIS 12

2 OBJETIVO 18

3 ARTIGO 1 - TRATAMENTO DA OSTEOPOROSE EM MULHERES NA PÓS MENOPAUSA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA 19

3.1 INTRODUÇÃO 19

3.2 MÉTODOS 20

3.3 RESULTADOS 22

3.4 DISCUSSÃO 36

3.5 CONCLUSÃO 39

REFERÊNCIAS BILIOGRÁFICAS 40

4 ARTIGO 2 AVALIAÇÃO ECONÔMICA E EPIDEMIOLÓGICA DOS MEDICAMENTOS DESTINADOS AO TRATAMENTO DA OSTEOPOROSE DO PROGRAMA DE MEDICAMENTOS EXCEPCIONAIS DO MINISTÉRIO DA SAÚDE 45

4.1 INTRODUÇÃO 45

4.2 MÉTODOS 46

4.2.1 DESENHO DO ESTUDO 46

4.2.2 VARIÁVEIS E FONTE DE DADOS 47

4.2.2.1 Estudo descritivo 47

4.2.2.1.1 Medicamentos para o tratamento da osteoporose comercializados no Brasil 47

4.2.2.1.2 Preços dos medicamentos 47

4.2.2.1.3 Comparação de preços de mercado 48

4.2.2.1.4 Gastos com medicamentos 49

4.2.2.2 **Coorte histórica** 49

4.2.3 ANÁLISE ESTATÍSTICA 51
4.2.3.1 **Estudo Descritivo** 51
4.2.3.2 **Coorte Histórica** 51
4.3 RESULTADOS 51
4.3.1 MEDICAMENTOS PARA O TRATAMENTO DA OSTEOPOROSE COMERCIALIZADOS NO BRASIL 51
4.3.2 PREÇOS DOS MEDICAMENTOS 55
4.3.3 COMPARAÇÃO DE PREÇOS DE MERCADO 60
4.3.4 GASTOS COM MEDICAMENTOS 61
4.3.5 COORTE HISTÓRICA 62
4.3.5.1 Análise univariada 65
4.3.5.2 Análise multivariada 66
4.4 DISCUSSÃO 67
4.5 CONCLUSÃO 75
REFERÊNCIAS BILIOGRÁFICAS 78
5 **CONSIDERAÇÕES FINAIS** 81
APÊNDICE A – PROJETO DE PESQUISA 83
ANEXO A - APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA 108
ANEXO B - CERTIFICADO DE QUALIFICAÇÃO 109
ANEXO C – COMPROVANTE DE ENVIO DE ARTIGO PARA PUBLICAÇÃO 110
ANEXO D – PÔSTER APRESENTADO NO X CONGRESSO LATINOAMERICANO DE MEDICINA SOCIAL 111
ANEXO E – DESCRIÇÃO DA CID-10 PARA AS OSTEOPOROSES 112

1 CONSIDERAÇÕES INICIAIS

Os Medicamentos de Dispensação em Caráter Excepcional/Alto Custo são destinados ao tratamento de doenças tanto raras ou de baixa prevalência quanto de alta prevalência, desde que com indicação de uso de medicamento de alto valor unitário ou que, em caso de uso crônico ou prolongado, seja um tratamento de custo elevado. Os usuários destes medicamentos são pacientes transplantados, portadores de insuficiência renal crônica, osteoporose, esclerose múltipla, hepatite viral crônica B e C, epilepsia, esquizofrenia refratárias, doenças genéticas como a fibrose cística, Doença de Gaucher, dentre outras[1].

O marco para o início do uso de medicamentos ditos excepcionais no Brasil foi a Portaria Interministerial MPAS/MS/MEC nº 03, de 15 de dezembro de 1982, que regulamentava e estabelecia a Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (Rename). Nesta, foi determinado que somente quando não houvesse substituto na Rename e a natureza ou gravidade da doença e as condições peculiares do pacientes o exigissem, poderia se utilizar medicamentos não constantes na Rename, ditos de caráter excepcional[2]. A referida portaria também estabeleceu, para aquisição direta de medicamentos excepcionais, o destaque de até 15% do valor global de recursos financeiros destinados à compra de produtos da Rename, por cada ministério.

Em 1993, a aquisição destes medicamentos passa a ser programado pelas Secretarias de Estado de Saúde (SES), por meio do sistema de Guia de Autorização de Pagamento/ Autorização de Internação Hospitalar (GAP/AIH). Em 1995 foi padronizada uma lista de medicamentos excepcionais a qual continha, pela primeira vez, um medicamento para o tratamento da osteoporose, a calcitonina injetável[2].

Em 1996, os serviços de autorização de fornecimento de medicamentos excepcionais para Terapia Renal Substitutiva (TRS) passam a ser feitos pelo sistema de Autorização de

[1] Portaria GM nº 2.577 de 27 de outubro de 2006. Aprova o Componente de Medicamentos de Dispensação Excepcional.Diário Oficial da União 2006; 30 out

[2] Silva RCS. Medicamentos excepcionais no âmbito da Assistência Farmacêutica no Brasil. Dissertação de mestrado: Escola Nacional de Saúde Pública; 2000.

Procedimentos de Alta Complexidade/Custo (APAC). Em 1998, é incluído o alfacalcidol 0,25mcg, inicialmente para utilização em TRS.

Em 1998, com os pressupostos da Política Nacional de Medicamentos (PNM), de reorientação da Assistência Farmacêutica, são fixados novos valores para os medicamentos, e inicia-se uma nova etapa no processo de controle dos medicamentos excepcionais. Já no ano seguinte são relatadas diferenças entre o ressarcimento pelo Ministério da Saúde (MS) e os gastos pelas SES, sendo a conseqüência disso, a cobertura das diferenças pelas SES, ou a falta de medicamentos[2].

Em 1999, implantou-se a sistemática de APAC para o fornecimento de todos os medicamentos excepcionais. Inicia-se um sistema informatizado, com grande investimento em recursos humanos, no qual o controle dos pacientes é individualizado, identificação por meio de Cadastro de Pessoa Física (CPF), diagnóstico feito com base na Classificação Internacional de Doenças (CID), determinação de quantidades máximas de medicamentos e outros procedimentos.

A partir de 2000, houve maior estruturação do sistema APAC, permitindo avaliações mais confiáveis dos gastos com medicamentos. Por meio da Portaria nº 125 de 2001, vários medicamentos para o tratamento da osteoporose foram padronizados, a saber: alendronato comprimido 10mg, alfacalcidol comprimido de 0,25 e 1mcg, calcitonina spray nasal de 100 e 200UI, calcitonina injetável de 50 e 100UI, calcitriol cápsula de 0,25mcg e injetável de 1mcg [3]. A Portaria nº 341/2001 e nº 346/2002 institui novos valores para estes mesmos medicamentos[4,5]. A Portaria nº 1.318/2002fixa novos valores para os medicamentos e acrescenta a substância raloxifeno comprimido 60mg[6]. Finalmente a Portaria nº 2.577/2006, que é a atualmente em vigor, fixa novos valores, exclui a substância calcitonina na

[3] Portaria SAS n° 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.

[4] Portaria SAS nº 341 de 22 de agosto de 2001. Defini, para o Grupo 36 da Tabela Descritiva do SIA/SUS, a forma e a redação estabelecidas no Anexo desta Portaria.

[5] Portaria nº 346, de 14 de maio de 2002. Defini, 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.

[6] Portaria GM nº 1.318, de 23 de julho de 2002. Defini, 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.

apresentação de spray nasal de 100UI e injetável de 50UI e acrescenta o alendronato comprimido 70mg, pamidronato injetável de 30, 60 e 90mg e risendronato comprimido 35mg[1].

As portarias servem como referencial para a seleção dos medicamentos que são disponibilizados nos estados, que poderão optar por disponibilizar apenas um entre os medicamentos indicados como equivalentes entre si. Além disso, podem para um mesmo fármaco, optar por disponibilizar apenas uma das apresentações farmacêuticas.

O financiamento das ações de alta complexidade/ alto custo é de responsabilidade do MS, de acordo com a Norma Operacional de Assistência à Saúde 01/2002 (NOAS 01/2002). E a garantia de acesso aos procedimentos de alta complexidade é de responsabilidade solidária entre o MS e as SES e do Distrito Federal. Segundo essa mesma norma, o Gestor Estadual (Secretário Estadual de Saúde) é responsável pela gestão da política de alta complexidade/ alto custo no âmbito do estado, mantendo vinculação com a política nacional, sendo consideradas intransferíveis as funções de definição de prioridades assistenciais e programação da alta complexidade[7].

O recurso financeiro disponibilizado pelo MS para o financiamento desse Programa de Saúde está consignado no Fundo de Ações Estratégicas e Compensação (FAEC). Este recurso é repassado mensalmente aos estados e ao Distrito Federal, com base na média trimestral da informação apresentada por cada um deles através da APAC.

Os gastos com Medicamentos Excepcionais dentre os gastos com outros Programas de Medicamentos do MS vêm crescendo anualmente. Em 1995 estes gastos representavam 14,9%. Em 2005, esse percentual praticamente dobrou, representando 35% dos gastos do MS com programas de medicamentos[8].

[7] Portaria GM MS nº 373, de 27 de fevereiro de 2002. Aprova, na forma do Anexo desta Portaria , a Norma Operacional da Assistência à Saúde NOAS-SUS 01/2002. Diário Oficial da União, 2002; 28 fev.

[8] Ministério da Saúde. SCTIE/DES. Atenção de Alta Complexidade no SUS: Desigualdade no acesso e no financiamento. Brasília, DF: 2005.

E, embora os recursos destinados ao financiamento dos medicamentos excepcionais sejam do nível federal, com execução descentralizada para estados e Distrito Federal, o programa tem tido crescente participação financeira dos entes federados estaduais. Em 2003, os recursos estaduais chegaram a 50% do gasto total, sem incluir os gastos operacionais dos executores[8].

Segundo o Conselho Nacional de Secretários de Saúde (Conass), o total aproximado de gastos do Sistema Único de Saúde (SUS) com Medicamentos Excepcionais em 2003 foi de R$1,050 bilhão. Deste total, os estados gastaram quase a metade e o restante foi financiado pelo MS[8]. Em 2005, estes gastos foram de R$1,7 bilhão, dos quais R$ 718 milhões referem-se à contrapartida dos estados, o que representa um co-financiamento da ordem de 40%[9]. Para o Conass, um dos motivos dessa divisão de encargos é o fato de que o ressarcimento aos estados pela compra dos insumos são, em muitos casos, inferiores aos valores de mercado e não inclui o custo dos medicamentos distribuídos por decisões judiciais que não estão no *menu* do programa[8].

A partir de 1988, com a promulgação da Constituição Federal e criação do SUS, profundas alterações ocorreram na saúde pública brasileira. Vinte anos depois vários obstáculos foram superados, entretanto muitas dificuldades ainda persistem. Este estudo foi delineado a partir de investigações sobre o Programa de Medicamentos Excepcionais desenvolvidas no Grupo de Pesquisas em Farmacoepidemiologia e no Grupo de Pesquisas em Economia da Saúde, ambos da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG). Constatou-se a alta representatividade do Programa de Medicamentos Excepcionais nos gastos do MS com programas de medicamentos. Além disso, observou-se que a osteoporose,, dentre várias doenças selecionadas, estava entre as cinco doenças mais freqüentemente diagnosticadas e de maior impacto nos gastos com Medicamentos Excepcionais.

Neste momento concentraram-se esforços para que o grupo se empenhasse na avaliação da eficácia/efetividade dos grupos de medicamentos que representavam maior gasto no programa. Como meu interesse era o da titulação de mestrado, utilizei o estudo de avaliação de eficácia, uma revisão sistemática, como parte do meu projeto de mestrado. E acresci uma avaliação econômica que abordava aspectos da comercialização de medicamentos para o

[9] Brasil. Conselho Nacional de Secretários de Saúde. Assistência Farmacêutica no SUS / Conselho Nacional de Secretários de Saúde. – Brasília: CONASS, 2007. 186p

tratamento da osteoporose no setor público no Brasil. Assim, minha dissertação está composta por dois artigos:

Artigo 1 –Tratamento da osteoporose em mulheres na pós-menopausa: Uma revisão
Artigo 2 – Avaliação Econômica dos medicamentos do Programa de Medicamentos Excepcionais destinados ao tratamento da osteoporose.

O artigo 1 avalia o conhecimento sobre a eficácia dos medicamentos disponíveis para o tratamento da osteoporose por meio de uma revisão sistemática sobre o assunto como forma de subsidiar a atualização dos protocolos clínicos dos medicamentos destinados ao tratamento dessa doença, no âmbito da saúde pública, com base em evidências científicas existentes na literatura.

O artigo 2 realiza uma análise farmacoeconômica, sob o ponto de vista do SUS, com o objetivo de fornecer subsídios na discussão sobre os medicamentos destinados ao tratamento da osteoporose do Programa de Medicamentos Excepcionais do Ministério da Saúde. Este artigo foi subdividido em seis objetivos:

1. Descrever os medicamentos comercializados no Brasil destinados ao tratamento da osteoporose segundo os seus fabricantes, a essencialidade e o período de patente;

2. Descrever os preços de aquisição dos medicamentos excepcionais destinados ao tratamento da osteoporose pela Secretaria de Estado da Saúde de Minas Gerais (SES/MG);

3. Comparar o preço mediano dos medicamentos excepcionais destinados ao tratamento da osteoporose adquiridos pela SES/MG com os preços no mercado nacional e internacional;

4. Descrever a fonte de recursos (federal, estadual) para aquisição dos medicamentos excepcionais destinados ao tratamento da osteoporose e comparar os gastos destes com os gastos totais com medicamentos excepcionais;

5. Descrever o perfil sócio-demográfico e clínico dos pacientes que receberam medicamentos excepcionais destinados ao tratamento da osteoporose na SES/MG;

6. Identificar características relacionadas ao gasto individual médio mensal com medicamentos excepcionais destinados ao tratamento da osteoporose.

Este trabalho conta com o apoio financeiro do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e parceria da SES/MG e MS. Como parte integrante do projeto de pesquisa Avaliação Farmacoeconômica e Epidemiológica do Programa de Medicamentos Excepcionais do SUS – Brasil, foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisas da UFMG (Anexo A) e apresentado perante banca examinadora (Apêndice A e Anexo B).

O artigo 1 foi aceito para publicação nos Cadernos de Saúde Pública em março de 2008 (Anexo C). Como forma de ampliar o entendimento a respeito dos medicamentos em Minas Gerais foi realizado um estudo na Procuradoria Geral do Estado de Minas Gerais. Este avaliou os pedidos de medicamentos feitos por via judicial em Minas Gerais no período de julho de 2005 a junho de 2006. Os resultados foram apresentados no X Congresso Latinoamericano de Medicina Social, em Salvador, no período de 13 e 18 de julho de 2007, intitulado Medicamento novo: vantagem terapêutica ou interesse comercial? (Anexo D).

2 OBJETIVO

Realizar uma avaliação econômica e de eficácia dos medicamentos indicados para o tratamento da osteoporose no Programa de Medicamentos de Dispensação em Caráter Excepcional, em Minas Gerais, no período de 2000 a 2004.

3 ARTIGO 1 - TRATAMENTO DA OSTEOPOROSE EM MULHERES NA PÓS MENOPAUSA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

3.1 INTRODUÇÃO

A osteoporose é uma doença típica de idades mais avançadase, com o envelhecimento populacional, vem se tornando um dos problemas de saúde mais freqüentes e relevantes para a população nesta faixa etária, especialmente a do sexo feminino[1]. No Brasil, pouco se conhece sobre a prevalência desta doença, embora seja a doença osteometabólica mais comum. Costa-Paiva et al (2003) encontraram prevalência de 14,7% de osteoporose e 38% de osteopenia na coluna lombar e de 3,8% de osteoporose e 32,7% de osteopenia no fêmur em mulheres pós-menopáusicas[2]. Uma revisão da literatura, enfocando a prevalência em vários países, encontrou valores das estimativas pontuais da osteoporose femoral que variaram de 7,9% a 16,0% em mulheres com 50 e mais anos de idade[3].

A doença é caracterizada pela baixa densidade mineral óssea (DMO) 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 perda mais acentuada da massa óssea ocorre nas mulheres a partir da perimenopausa e é associada à insuficiência de estrogênio, condição da menopausa[4].

Para diagnosticar a osteoporose são utilizados dados de baixa densidade mineral óssea, expressos pelo número de desvios-padrão abaixo da DMO normal para adultos jovens (T score). De acordo com estes critérios, densiometria óssea com T escore $\leq$-2,5, associada à fratura de fragilidade, indica osteoporose estabelecida; T escore $\leq$ -2,5 apenas, osteoporose; T escore entre -1 e -2,5, osteopenia; e, T escore até -1, o indivíduo é considerado normal[4].

Existem vários medicamentos disponíveis para o tratamento da osteoporose e prevenção de fraturas osteoporóticas. No Brasil, os custos com esse tratamento para osteoporose no Sistema Único de Saúde (SUS) vêm aumentado progressivamente, sendo que em 2005 os gastos foram superiores a R$ 30 milhões[5]. Os medicamentos envolvidos neste gasto são: Alendronato de sódio comprimido 10mg e 70mg, Pamidronato ampola 30mg, 60mg e 90mg; Risendronato

comprimido 5 e 35mg; Cloridrato de Raloxifeno comprimido 60 mg; Calcitonina Sintética de Salmão 200UI spray nasal e 100UI Injetável, Calcitriol cápsula 0,25mcg e ampola 1g; e alfacalcidol comprimido 0,25 e 1mcg[6].

Informações sobre a eficácia dos medicamentos para o tratamento da osteoporose são necessárias para avaliar a adequação e subsidiar a atualização dos protocolos clínicos dos medicamentos destinados ao tratamento dessa doença, no âmbito da saúde pública, com base em evidências científicas existentes na literatura.

O objetivo desse estudo é apresentar uma revisão sistemática dos medicamentos disponíveis no mercado farmacêutico para o tratamento da osteoporose, com foco na avaliação da sua eficácia.

3.2 MÉTODOS

Foi realizada uma busca de artigos relevantes na base de dados PubMed® e na LILACS. A busca na PubMed® foi realizada por meio do *software Reference Manager* 11 e na LILACS, diretamente no Portal BIREME da Rede BVS, sendo o resultado dessa busca exportado para o *Reference Manager* 11[7].

As seguintes palavras-chave foram utilizadas: {*Osteoporosis*} *and* {*postmenopausal*} *or* {*post-menopausal*} *or* {*post menopausal*} *and* {*efficacy*} *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 critérios de busca foram aplicados aos títulos e aos resumos. Durante a pesquisa no PubMed®, foram estabelecidos os seguintes limites para a inclusão de títulos e resumos:

idioma (inglês, português e espanhol), estudos em seres humanos e artigos sobre eficácia de tratamento. Não houve restrição de data da publicação de artigos, sendo que a busca foi feita até outubro de 2007.

Visando identificar trabalhos eventualmente não capturados na estratégia de busca inicial foi feita, complementarmente, uma revisão manual das listas de referências bibliográficas de artigos pertinentes de revisão, revisão sistemática e metanálise. As referências citadas com maior freqüência nestes artigos e que atendiam os critérios de inclusão foram incorporadas à revisão.

Foram selecionados critérios que permitissem uma avaliação da eficácia dos medicamentos para o tratamento da osteoporose na pós-menopausa. Os títulos e resumos de artigos relevantes foram analisados segundo os seguintes critérios de elegibilidade:

1. ser estudo de eficácia (ensaio clínico randomizado)
2. ter sido conduzido em população com osteoporose pós-menopausa
3. ter avaliado medicamentos para o tratamento da osteoporose previamente definidos nos critérios de busca
4. ter apresentado pelo menos um dos seguintes desfechos/resultados:

- Aumento/diminuição da Densidade Mineral Óssea na espinha vertebral (DMOev);
- Aumento/redução de fraturas vertebrais;
- Reações adversas aos medicamentos;

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

Depois de aplicados os critérios de elegibilidade, fez-se uma leitura minuciosa dos artigos e os dados foram agrupados em tabelas descritivas. Para facilitar a comparação entre os dados, determinou-se a partir dos estudos, autor e ano do estudo, local onde o estudo foi realizado, nome do projeto (quando possível), tempo de acompanhamento dos pacientes, tamanho da amostra e intervenção, perdas, resultados, reações adversas do grupo tratado e a pontuação alcançada na avaliação da qualidade metodológica do estudo.

Para preenchimento dos dados de número de indivíduos por intervenção foi considerado aqueles que tiveram os dados de base e tomaram, pelo menos, uma dose do medicamento. E, para as perdas, foram considerados aqueles que não finalizaram o tempo de acompanhamento completo do estudo.

Para avaliação da qualidade metodológica dos ensaios clínicos randomizados selecionados, adotou-se os critérios da escala de Jadad modificada[8]. Dois revisores independentes fizeram esta avaliação. Em casos de discordância, os mesmos foram analisados por um terceiro revisor.

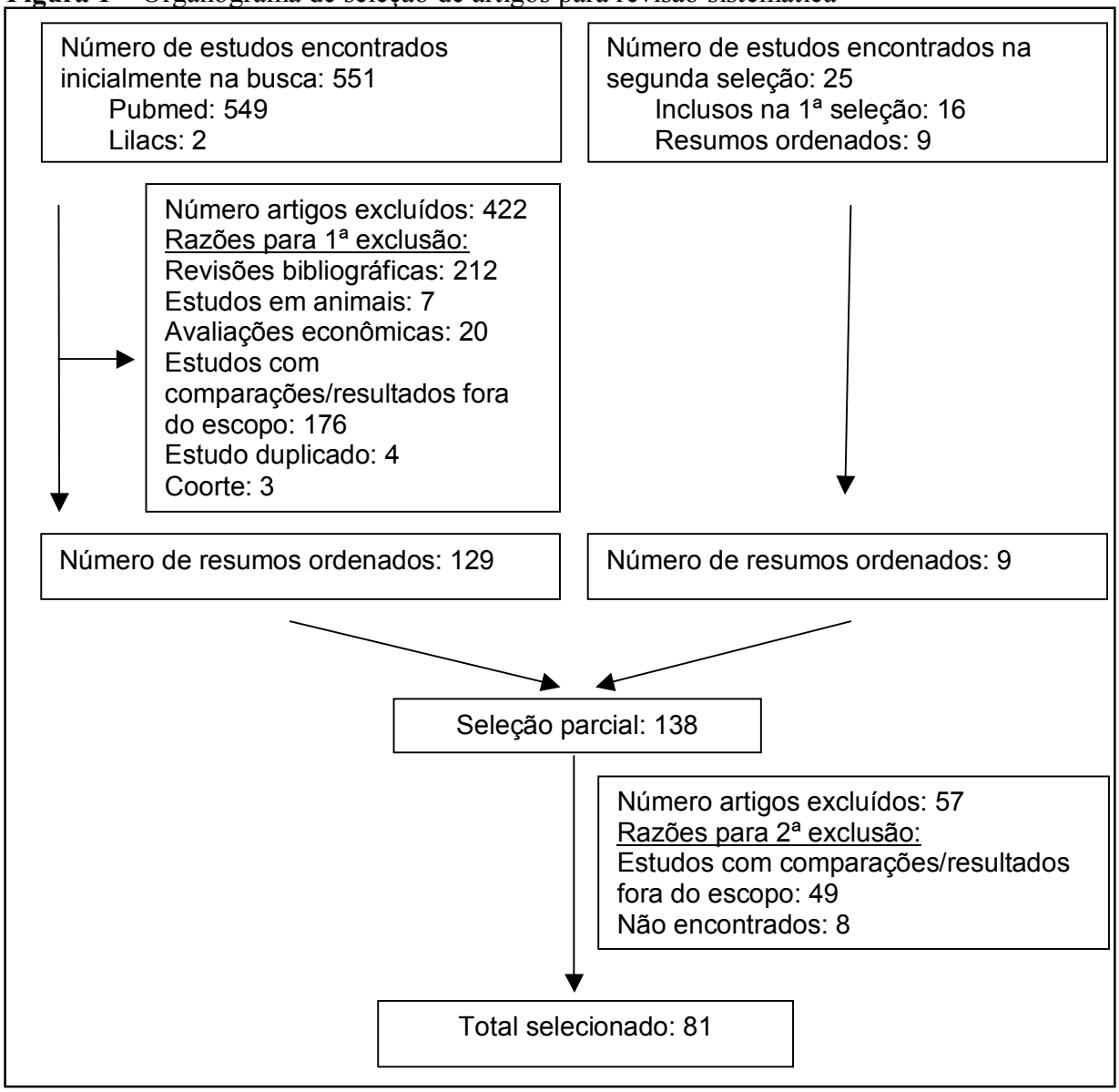
Para apresentação dos resultados considerou-se primeiramente os estudos que enfocaram em suas avaliações o desfecho incidência de fraturas vertebrais. Logo após, os estudos que incluíram tanto o desfecho fratura vertebral, quanto DMOev. E, por último, aqueles cujo desfecho foi DMOev.

3.3 RESULTADOS

Foram encontrados inicialmente 551 títulos e resumos de estudos sobre tratamento farmacológico da osteoporose. De acordo com os critérios de elegibilidade, 156 resumos foram considerados elegíveis pelo revisor 1 e 220, pela revisor 2, sendo que o coeficiente Kappa observado entre as duas análises foi de 0,613; indicando concordância de razoável a boa. 98 resumos foram encaminhados a um terceiro revisor devido à discordância na elegibilidade, dos quais apenas quatro foram considerados elegíveis.

Na busca manual de citações das publicações, inclui-se 25 referências, sendo que 16 já existiam na primeira seleção (Figura 1). O total de referências selecionadas foi de 138. Destes, não foram recuperados, mesmo após solicitação via COMUT ou comunicação com os próprios autores, 8 artigos. Durante a extração de dados, excluíram-se mais 49 artigos, por estarem fora de escopo. Ora por incluir homens na pesquisa, ora por incluir mulheres osteopênicas (e não osteoporóticas) ou por expressar resultados que não permitiam comparação entre os dados, permanecendo 81 artigos na seleção final.

Figura 1 – Organograma de seleção de artigos para revisão sistemática



Foi avaliada a qualidade metodológica de 81 estudos, segundo os critérios da escala de Jadad. Houve concordância na classificação de 73 artigos, sendo que o Kappa ponderado observado entre as duas análises foi de 0,942; indicando alta concordância. Quando ocorreu discordância entre os revisores (8 artigos), o escore atribuído foi definido a partir da avaliação do terceiro revisor.

Para os 81 ensaios clínicos randomizados, o escore de avaliação metodológica foi, em média, 4 pontos. 40,7% obtiveram pontuação 5-6, considerados como de alta qualidade/baixo risco de bias. 38,3% obtiveram escore 3-4, demonstrando qualidade apropriada/moderado risco de

bias. E, somente 21,0%, pontuação 0-2, que são os de qualidade pobre/alto risco de bias. Dentre os critérios de Jadad, as principais limitações dos estudos foram:

- Método de mascaramento inapropriado (45 estudos);
- Utilização de uma seqüência inapropriada no método utilizado na randomização (47 estudos);
- Ausência de Análise de Intenção de Tratamento (28 estudos);
- Ausência de mascaramento dos dados do coletor ou avaliador (25 estudos)
- Ausência de descrição dos participantes excluídos ou que abandonaram o tratamento (18 estudos).

São apresentados e discutidos os ensaios clínicos randomizados que obtiveram escores 5 e 6, devido à limitação de espaço e por serem estes os de melhor qualidade.

Dentre os 32 artigos apresentados na Tabela 1, 28,1% foi publicado em 2004, o restante dividido entre os anos de 1992 a 2007. A maioria dos estudos era multicêntrico (75,0%). Iris e Mobile foram os estudos mais freqüentes desta revisão. O tempo médio de acompanhamento foi de 26 meses (variando de 12 a 60). O tamanho das amostras de cada estudo variou de 75 a 2.929, com média de 852 indivíduos. As perdas variaram de 0 a 811, com média de 87 indivíduos, sendo que em um estudo não havia esta informação.

Nos estudos, comparou-se o alendronato com placebo (n=3), com estrógeno (n=1), com raloxifeno (n=2), com alfacalcidol (n=1) e diferentes posologias (n=1). O risendronato foi comparado com o placebo (n=4) e com diferentes posologias (n=1). O ibandronato foi comparado com o placebo (n=4) e com diferentes posologias (n=4). Vários artigos compararam os medicamentos com o placebo: clodronato (n=1), ácido zoledrônico (n=1), estrógeno (n=1), Hormônio paratireóideo (PTH) 1-84 (n=1), calcitonina (n=1), ranelato de estrôncio (n=2), raloxifeno (n=1) e o monofluorfosfato (n=2). Comparou-se também a teriparatida com alendronato (n=1).

Em relação aos desfechos, dois continham somente as fraturas vertebrais, 19 estudos continham em suas avaliações tanto os desfechos fraturas vertebrais, quanto DMOev e 11 estudos somente a DMOev. A incidência de fraturas vertebrais variou de 0,0 a 56,7%; e a DMOev média variou de -2,0 a 22,0%, com média de 3,8%. No grupo tratado com algum medicamento, a incidência de fraturas vertebrais variou de 0,0 a 56,7%; e a DMOev média

variou de 0,0 a 22,0%. No grupo tratado com placebo, a incidência de fraturas vertebrais variou de 0 a 54,7%; e a DMOev média variou de -2,0 a 1,7%.

Bifosfonatos

Da classe dos bifosfonatos, tiveram representantes na seleção de estudos o alendronato, risendronato, ibandronato, clodronato e ácido zoledrônico. Dos estudos que avaliaram o alendronato, um apresentou o desfecho fratura vertebral, no qual o grupo placebo apresentou o dobro de fraturas que o grupo tratado com alendronato sendo esta diferença estaticamente significativa[9]. Quatro estudos avaliaram tanto as fraturas vertebrais, quanto a DMOev[10,11,12,13]. Comparando-se o alendronato com placebo[10] ou com raloxifeno[11], houve maior eficácia nos grupos tratados com alendronato em ambos os estudos ($p<0,001$). As doses mais eficazes no estudo de Chesnut et al (1995)[10] foram 5 e 10mg. Cabe salientar que nos dois estudos citados, a incidência de fraturas vertebrais foi nula[10,11]. No estudo que se comparou o alendronato com o raloxifeno, observou-se que as reações adversas no trato gastrointestinal e as reações vasomotoras foram superiores no grupo do raloxifeno[11]. Quando o alendronato foi comparado com o alfacalcidol, o alendronato apresentou eficácia superior, com diferença estatisticamente significativa[12]. No estudo que avaliou diferentes posologias (diária e mensal), não houve diferença estatisticamente significante entre os dois tratamentos[13]. Três estudos avaliaram somente o desfecho DMOev[14,15,16]. Na comparação do alendronato com o placebo, o alendronato foi mais eficaz ($p\leq0,001$)[14]. No estudo em que foi comparado o alendronato com estrógeno, houve um sinergismo na associação dos dois medicamentos, sobrepondo os resultados quando estes foram tomados independentemente ou em relação ao placebo ($p<0,001$)[15]. No estudo em que se compara o alendronato com o raloxifeno, observou-se que o aumento médio da DMOev foi mais que duas vezes maior no grupo tratado com alendronato ($p<0,001$)[16].

Os cinco estudos que avaliaram o uso do risendronato, apresentaram os dois desfechos estudados (fraturas vertebrais e DMOev)[17,18,19,20,21]. Na comparação de diferentes modelos posológicos (diário e semanal), os resultados de eficácia antifratura e de redução da DMOev foram semelhantes, sem diferença estatisticamente significante entre os grupos[17]. Comparando-se o risendronato com o placebo, Harris (1999)[19] observou melhor eficácia do

grupo tratado com medicamento na dosagem de 5,0mg ($p<0,05$), sendo que, ao final do primeiro ano de estudo detectou-se baixa eficácia do risendronato 2,5mg, o que levou a uma alteração do desenho inicial do estudo, excluindo-se este grupo. Hooper et al (2005)[21] não detectou diferença na incidência de fraturas vertebrais nos três grupos ($p>0,05$), mas sim na redução da DMOev ($p=0,003$), apresentando o grupo tratado com medicamento melhores resultados. Ste-Marie et al (2004)[18], detectou redução na DMOev no grupo tratado com risendronato ($p<0,05$), mas não faz análise estatística sobre a incidência de fraturas vertebrais, embora a ocorrência tenha sido maior no grupo tratado (9,1%), que no grupo placebo (7,1%). Avaliou-se também a continuidade do efeito do tratamento com risendronato um ano após a cessação do uso, no qual se observou falta de eficácia no tratamento devido à dose insuficiente do medicamento. Não houve diferença estatisticamente significante entre os resultados observados quando foi utilizado o medicamento ou o placebo[20]. Hooper et al (2005) não detectou diferença na incidência de fraturas vertebrais nos três grupos ($p>0,05$)[21].

Somente um estudo avaliou ibandronato dado por via oral (VO) considerando-se apenas a incidência de fraturas como único desfecho, sendo que o grupo tratado com medicamento obteve melhor resposta que o placebo ($p<0,0001$)[22]. No estudo do ibandronato VO que teve como desfecho tanto as fraturas como a DMOev, detectou-se melhor eficácia dos grupos tratados com medicamento quando comparado ao placebo, com diferença estatisticamente significativa, mas houve semelhança nos resultados das diferentes posologias[23]. Três estudos avaliaram o desfecho DMOev em comparações entre diferentes modelos posológicos, sem entretanto, comparar com o placebo[24,25,26]. Os diferentes modelos posológicos mensais ou semanais não são inferiores ao modelo diário. Somente quando se comparou a menor dosagem (2,5mg) com a maior (150mg) observou-se diferença significativa ($p<0,001$). Vale ressaltar que dois dos artigos, pertencem ao Mobile, portanto trata-se do mesmo estudo, com diferentes tempos de acompanhamento (12 e 24 meses)[24,25].

Dois estudos avaliaram o ibandronato via intravenosa (IV), sendo que um avaliou os dois desfechos e outro somente a DMOev[27,28]. No artigo de Recker et al (2004)[27], considerando-se

o desfecho DMOev, os grupos tratados com medicamentos foram mais eficazes que o grupo placebo ($p<0,0001$)[27]. Entretanto, considerando-se o desfecho incidência de fraturas vertebrais, não houve diferença estatisticamente significante entre os grupos. Adami et al, (2004)[28] que considerou somente a DMOev, a diferença entre os três grupos foi estatisticamente significativa, com melhor eficácia do grupo de ibandronato IV 2,0mg a cada 3 meses[28]. Na comparação ibandronato administrado por VO e IV, foi demonstrada melhor eficácia do grupo tratado com terapia IV ($p<0,05$)[29].

Finalizando a classe dos bifosfonatos, dois estudos compararam o clodronato e o ácido zoledrônico com o placebo[30,31]. Ambos apresentaram os dois desfechos estudados. O estudo que avaliou o clodronato apresentou resultado de DMOev e incidência de fraturas estatisticamente superior ao grupo tratado com placebo ($p<0,0001$ e $p=0,001$, respectivamente). No estudo do ácido zoledrônico, que avaliou variadas posologias, observou-se diferença de DMOev entre os grupos tratados e o placebo ($p<0,001$). Entretanto, não houve diferença estatisticamente significativa entre as posologias avaliadas. Não ocorreram fraturas no grupo tratado com medicamento, nem no tratado com placebo. Dores músculo-esqueléticas e febre foram relatadas como reação adversa ao medicamento[31].

Terapia de Reposição Hormonal

Somente um artigo de avaliação de terapia de reposição hormonal permaneceu no estudo para a revisão, sendo demonstrado melhor eficácia do estrógeno/progesterona em relação ao placebo tanto na redução da incidência de fraturas vertebrais, quanto no aumento da DMOev, com diferenças estatisticamente significativas[32].

Hormônio Paratireóideo

Dois estudos que avaliaram o PTH apresentaram como desfecho somente a DMOev[33,34]. No estudo em que avaliou o PTH (1-84) o grupo tratado com medicamento apresentou melhores resultados (7,8%) ($p<0,05$)[33]. Entretanto, alta freqüência de reações adversas foi observada, independentemente da dosagem. Já o PTH (1-34), comercializado como Teriparatida, obteve resultados de aumento de DMOev expressivos em relação ao alendronato ($p\leq0,001$). Ambos os grupos apresentaram reações adversas, sendo que o grupo tratado com Teriparatida apresentou câimbras nas pernas e o grupo do alendronato apresentou dor nas costas[34].

Outros

Nos demais estudos, compararam-se a calcitonina, o raloxifeno, o monofluorfosfato e o ranelato de estrôncio com placebo[35,36,37,38,39,40]. Todos apresentaram resultados de fraturas vertebrais e DMOev. Para a calcitonina, o aumento de DMOev é semelhante entre os grupos tratados com medicamento e placebo[35]. Já em relação aos dados de incidência de fraturas vertebrais, só existe diferença entre a dose de 200UI e o placebo ($p<0,05$)[35]. Foram relatadas reações adversas nasais, devido à via de administração, tais como rinite[35].

O raloxifeno demonstrou aumento na DMOev em relação ao placebo ($p<0,05$), entretanto, não existe diferença de efeito entre as duas doses ($p=0,167$). Além disso, os indivíduos que usaram a dose de 120mg apresentaram maior incidência de distensão abdominal e o grupo tratado apresentou maior incidência de fraturas vertebrais que o grupo placebo. Entretanto, segundo o próprio autor, o estudo não apresenta poder para observar diferença estatística de incidência de fratura entre os grupos[36].

O monofluorfosfato apresentou melhores resultados em relação ao placebo para os desfechos DMOev e incidência de fratura vertebral ($p<0,001$ e $p=0,05$ respectivamente)[37]. Reid et al (2007)[38] observaram eficácia do monofluorfosfato com uma baixa dosagem, tanto no que diz respeito ao aumento da DMOev ($p<0,001$) quanto na redução da incidência de fraturas vertebrais (não apresenta análise estatística). O autor relata ainda que doses baixas deste medicamento são mais eficazes que doses altas. Muitos estudos prévios têm usado doses tóxicas e doses muito menores devem ser avaliadas visando uma dose segura para o seu uso como agente anabólico[38].

Quando se comparou o ranelato de estrôncio com o placebo, constatou-se melhor eficácia do medicamento tanto no que diz respeito ao aumento da DMOev quanto na redução da incidência de fraturas vertebrais ($p<0,01$)[39]. Entretanto observou-se maior ocorrência de diarréia, diminuição da concentração de cálcio e de fósforo e aumento da creatina no grupo tratado[39]. No estudo de avaliação de diferentes dosagens do mesmo medicamento, observou-se o aumento da DMOev estatisticamente significativa apenas quando se comparou a dose de 2,0g com o placebo ($p<0,01$)[40]. Para as outras dosagens não houve diferença estatística neste desfecho. Para este mesmo estudo, levando-se em consideração o desfecho fratura vertebral,

as doses de 0,5 e 2,0g apresentaram redução do risco de fraturas, com diferença estatisticamente significativa. Nestes dois estudos foi realizado um ajustamento dos valores de DMOev, devido à interferência do estrôncio na realização do exame[39,40].

Reações adversas

Nos estudos que compõem esta revisão a descrição e análise das reações adversas causadas pelos diferentes medicamentos foram limitadas e pouco elucidativas. Na maioria das vezes fez-se uma descrição quantitativa das reações adversas, sem, no entanto, citar quais eram, ou mencionando apenas a localização no corpo humano (aparelho digestivo, vasomotor, etc). Muitos estudos relatavam somente que as reações não eram estatisticamente significativas, outras vezes, citavam as reações sem avaliação estatística.

Seis estudos relataram que não houve diferenças estatisticamente significantes entre as reações adversas aos medicamentos (RAM 1)[14,16,12,23,37,40]. Sete estudos relataram que as reações adversas foram semelhantes entre os grupos, mas não fizeram avaliação estatística (RAM 2)[13,22,24,25,26,29,38]. Quatro estudos não relataram as reações adversas com diferenças estatisticamente significativas entre os grupos, somente citam que foram observadas diferenças entre os aparelhos (gastrointestinal, vasomotor, circulatório, etc) (RAM 3)[10,17,19,20]. Quatro estudos relataram as reações adversas, mas sem análise estatística (RAM 4)[18,27,28,32]. E dois estudos não avaliaram as reações adversas[9,30].

Tabela 1: Características dos estudos que avaliaram osteoporose em mulheres na pós-menopausa

Referência	País / nome do estudo	Tempo (mês)	Tamanho da amostra e intervenção		Perdas	Resultados		RAM	E
						Fraturas vertebrais	DMOev		
Ensrud et al, 1997[9]	-[1]	36	1022	Alendronato 5mg/D 2 anos + Alendronato 10mg/D 1 ano	-	8,0%	-	-	5
			1005	Placebo		15,0%	-		
Chesnut III et al, 1995[10]	Estados Unidos[1]	24	32	Alendronato 5mg/D VO	34[2]	0%	7,3%	RAM 3	5
			30	Alendronato 10mg/D VO		0%	7,2%		
			32	Alendronato 20mg/D (1 ano) + Placebo (1 ano) VO		0%	6,2%		
			32	Alendronato 40mg/D (1 ano) + Placebo (1 ano) VO		0%	6,2%		
			31	Alendronato 40mg/D (3 meses) + Alendronato 2,5mg (21 M) VO		0%	4,5%		
			31	Placebo/D VO		0%	-1,3%		
Sambrook et al, 2004[11]	16 países da Europa, América do Sul e Ásia-pacífico[1]	12	246	Alendronato 70mg/sem + Placebo/D VO	30	0%	4,8%	Relata que as reações adversas relacionadas aos medicamentos no TGI e reações vasomotoras foram superiores no grupo do raloxifeno[3]	6
			241	Raloxifeno 60mg/D + Placebo/sem VO	33	0%	2,2%		
Kushida et al, 2004[12]	Japão	36	90	Alendronato 5mg + placebo/D VO	0	7,8%	9,2%	RAM 1	5
			80	Alfacalcidol 1µg + Placebo/D VO	0	18,8%	1,4%		
Luckey et al, 2003[13]	7 paises[1]	12	361	Alendronato 5mg/dia	63	-	3,2%	RAM 2	5
			362	Alendronato 35mg/semana	55	-	2,9%		
Pols et al, 1999[14]	34 países da Europa, América Latina, Austrália, Canadá, África do Sul e China[1]	12	959	Alendronato 10mg/D VO	127	-	5,0%	RAM 1	5
			950	Placebo/D VO	85	-	0,1%		

Bone et al, 2000[15]	- [1]	24	50	Placebo Alendronato + Placebo estrógeno/D VO	16	-	-0,6%	Relata que as reações adversas no TGI superior ocorreram com a mesma freqüência nos diferentes grupos	6
			92	Alendronato 10mg + Placebo estrógeno/D VO	24	-	6,0%		
			143	Estrógeno 0,625mg + Placebo Alendronato/D VO	34	-	6,0%		
			140	Alendronato 10mg/ + Estrógeno 0,625mg/D VO	30	-	8,3%		
Luckey et al, 2004[16]	Estados Unidos[1] / Effect	12	223	Alendronato 70mg/sem + placebo/D VO	44	-	4,4%	RAM 1	6
			233	Raloxifeno 60mg/D + placebo/sem VO	40	-	1,9%		
Brown et al, 2002[17]	América do Norte[1]	12	480	Risedronato 5mg/D VO	77	1,2%	4,0%	RAM 3	6
			485	Risedronato 35mg/sem VO	90	1,0%	3,9%		
			491	Risedronato 50mg/sem VO	80	0,4%	4,2%		
Ste-Marie et al, 2004[18]	- / Vert-Na	60	44	Risedronato 5mg/D VO	3	9,1%	9,2%	RAM 4	6
			42	Placebo/D VO	9	7,1%	-0,3%		
Harris et al, 1999[19]	América do Norte[1]	36	811	Risedronato 2,5mg/D VO	811	-	-	RAM 3	6
			813	Risedronato 5,0mg/D VO	324	11,0%	5,4%		
			815	Placebo/D VO	365	16,0%	1,1%		
Clemmesen et al, 1997[20]	Bélgica e Dinamarca[1]	36	44	Risedronato 2,5mg/D/2 anos - no 3º ano apenas suplemento de Cálcio 1000mg/D VO	15	29,5%	0,8%	RAM 3	5
			44	Risedronato 2,5mg/D por 2 semanas+ Placebo/ 10 sem (ciclos)/ 2 anos- no 3º apenas suplemento de Cálcio 1000mg/D VO	11	34,1%	2,3%		
			44	Placebo- no 3º apenas suplemento de Cálcio 1000mg/D VO	13	45,4%	1,7%		
Hooper et al, 2005[21]	Australia[1]	24	127	Risedronato 2,5mg/D VO	27	8,7%	0,0%[3]	Relata que não houve reações	5
			129	Risedronato 5,0mg/D VO	26	7,7%	2,0%		

			125	Placebo/D VO	32	8,3%	-2,0%[3]	adversas químicas e hematológicas com diferenças estatisticamente significativas entre os grupos	
Felsenberg et al, 2005[22]	Países da América do Norte e Europa[1] / Bone	36	977 975	Ibandronato 2,5mg/D VO Placebo/D VO	329 347	5,5% 10,9%	- -	RAM 2	6
Chesnut III et al, 2004[23]	Países da Europa e América do Norte[1]	36	977 977 975	Ibandronato 2,5mg/D VO Ibandronato 20mg (12 doses consecutivas a cada 3M) + Placebo/D VO Placebo/D VO	329 315 347	4,7% 4,9% 9,6%	6,5% 5,7% 1,3%	RAM 1	6
Miller et al, 2005[24]	Estados Unidos, Canadá, Europa, Austrália, África do Sul, México e Brasil[1] / Móbile	12	402 404 402 401	Ibandronato 2,5mg/D VO Ibandronato 50 + 50mg por 2 dias consecutivos/M VO Ibandronato 100mg/M VO Ibandronato 150mg/M VO	67 57 62 57	- - - -	3,7% 4,2% 3,9% 4,8%	RAM 2	6
Reginster et al, 2006[25]	Estados Unidos, Canadá, Europa, Austrália, África do Sul, México e Brasil[1] / Móbile	24	402 404 402 401	Ibandronato 2,5mg/D VO Ibandronato 50 + 50mg por 2 dias consecutivos/M VO Ibandronato 100mg/M VO Ibandronato 150mg/M VO	77 76 86 79	- - - -	4,8% 5,3% 5,3% 6,4%	RAM 2	6
Cooper et al, 2003[26]	-[1]	12	121 114	Ibandronato 2,5mg/D VO Ibandronato 20mg/Sem VO	12 12	- -	3,5% 3,5%	RAM 2	6
Recker et al, 2004[27]	- / Íris	36	951 961 950	Ibandronato 0,5mg a cada 3M IV Ibandronato 1,0mg a cada 3M IV Placebo	153 187 163	8,7% 9,2% 10,7%	4,9% 3,9% 1,0%[3]	RAM 4	5
Adami et al, 2004[28]	- / Íris	12	131 261 128	Ibandronato 1mg a cada 3M IV Ibandronato 2mg a cada 3M IV Placebo a cada 3M IV	7 40 10	- - -	2,8% 5,0% 0,0%	RAM 4	6

Delmas et al, 2006[29]	Estados Unidos, Canadá, México, Europa, Austrália e África do Sul[1] / Diva	12	454	Ibandronato 2mg a cada 2M IV + Placebo/D VO	72	-	5,1%	RAM 2	6
			471	Ibandronato 3mg a cada 3M IV + Placebo/D VO	77	-	4,8%		
			470	Ibandronato 2,5mg/D VO + Placebo a cada 2 ou 3M IV	61	-	3,8%		
McCloskey et al, 2004[30]	Reino Unido[1]	36	236	Clodronato 800mg/D VO	85	12,7%	4,3%	-	6
			247	Placebo/D VO	78	23,3%	0,6%		
Reid et al, 2002[31]	10 países[1]	12	60	Ácido Zoledrônico 0,25mg IV a cada 3M	9	0,0%	5,1%	Dor músculo esquelética, náusea e febre	5
			58	Ácido Zoledrônico 0,50mg IV a cada 3M	6	0,0%	5,0%[3]		
			53	Ácido Zoledrônico 1,0mg IV a cada 3M	5	0,0%	4,3%		
			61	Ácido Zoledrônico 2,0mg IV a cada 6M + Placebo IV	6	0,0%	5,0%[3]		
			60	Ácido Zoledrônico 4,0mg IV uma vez, no início + Placebo IV	7	0,0%	5,0%[3]		
			59	Placebo IV	2	0,0%	0%[3]		
Lufkin et al, 1992[32]	Estados Unidos	12	36	Estradiol 0,1mg do 1º ao 21º dia transdérmico + acetato de medroxiprogesterona 10mg/D do 11º ao 21º dia do ciclo de 28 dias VO	3	19,4%	5,3%	RAM 4	5
			39	Placebo transdérmico e VO	5	30,8%	0,2%		
Hodsman et al, 2003[33]	Estados Unidos e Canadá[1]	12	50	PTH 1-84 50µg SC/D	6	-	3,0%	Relata alta freqüência de hipercalcemia transiente, náusea, fadiga, elevação da fosfatase alcalina hipercalciúria no grupo tratado, mas não faz análise estatística	5
			52	PTH 1-84 75µg SC/D	4	-	5,1%		
			51	PTH 1-84 100µg SC/D	12	-	7,8%		
			53	Placebo	9	-	0,9%		

Body et al, 2002[34]	Estados Unidos, Áustria, Bélgica, Canadá, Israel e México.[1]	14	73	Teriparatida 40µg/D SC + placebo VO	22	-	15,0%[3]	Câimbras nas pernas	5
			73	Alendronato 10mg/D VO + placebo SC	16	-	7,0%[3]	Dor nas costas	
Chesnut et al, 2000[35]	Estados Unidos e Reino Unido[1]	60	316	Calcitonina de Salmão 100UI spray nasal	192	22,0%	1,0%[3]	Rinite (congestão ou alteração nasal ou coriza)	6
			316	Calcitonina de Salmão 200UI spray nasal	184	18,0%	1,0%[3]		
			312	Calcitonina de Salmão 400UI spray nasal	185	22,0%	1,5%[3]		
			311	Placebo spray nasal	183	26,0%	0,5%[3]		
Morii et al, 2003[36]	Japão	12	92	Raloxifeno 60mg/dia	13	0,0%	3,5%	Distensão abdominal e fadiga com Raloxifeno 120mg	5
			95	Raloxifeno 120mg/dia	14	1,05%	2,9%		
			97	Placebo	10	2,06%	0,0%		
Reginster et al, 1998[37]	Bélgica	48	100	Monofluorfosfato 152mg/D (equivalente a 20mg de fluoreto)	38	2,4%	10,0%	RAM 1	6
			100	Placebo/D	49	10,0%	-0,4%		
Reid t al, 2007[38]	Nova Zelândia	48	39	Monofluorfosfato (equivalente a 20mg de fluoreto/D) + estrógeno/progesterona	15	2,6%	22,0%	RAM 2	5
			41	Placebo + estrógeno/progesterona	14	12,2%	6,0%		
Meunier et al,	Países da Europa e	36	826	Ranelato de estrôncio 2g/,D	198	20,9%	12,7%	Diarréia foi	5

2004[39]	Austrália[1] / Soti		814	Placebo	182	32,8%	-1,7%	estatisticamente maior no grupo tratamento. Além disso, foi observado diminuição da concentração de cálcio e de fósforo e aumento da creatina, entretanto, não foi feita análise estatística	
Meunier et al, 2002[40]	9 países europeus[1] / Stratos	24	85	Ranelato de estrôncio 0,5g/D	20	38,8%	2,5%[3]	RAM 1	6
			90	Ranelato de estrôncio 1,0g/D	24	56,7%	2,5%[3]		
			87	Ranelato de estrôncio 2,0g/D	20	42%	5,0%[3]		
			91	Placebo/D	17	54,7%	1,0%		

[1] Estudos multicêntricos

[2] Descrevem as perdas de forma agregada

[3] Dado obtido por interpolação no gráfico

RAM 1 = Relata que não houve diferenças estatisticamente significantes entre as reações adversas

RAM 2= Relata que as reações adversas foram semelhantes entre os grupos, mas não faz avaliação estatística

RAM 3= Não relata reações adversas com diferenças estatisticamente significativas entre os grupos

RAM 4= Relata as reações adversas, mas não faz análise estatística

Siglas: E= Escore atribuído IV = Intravenoso; VO = Via oral; Sem= Semana; M = Mês/meses; D = Dia; TGI = Trato gastrointestinal

3.4 DISCUSSÃO

Nas mulheres, a osteoporose e fraturas ocorrem principalmente como conseqüência da deficiência estrogênica após a menopausa e resulta do desequilíbrio entre a reabsorção óssea pelos osteoclastos e a formação óssea pelos osteoblastos, levando a uma perda óssea a cada ciclo de remodelamento.

Os bifosfonatos são uma classe de medicamentos que atuam na inibição da reabsorção óssea. A maioria dos ensaios clínicos avaliou o alendronato, sendo bem estabelecida sua eficácia antifratura e no aumento da DMOev. Este medicamento é considerado como a primeira escolha para a osteoporose em mulheres na pós-menopausa em risco de fraturas na dose de 10mg/dia. Entretanto, alguns estudos relatam quenão há evidência clínica de que doses intermitentes tenham eficácia clínica e tolerabilidade[41,42].

Em relação ao risendronato, observou-se eficácia na dose de 5mg/d, não havendo diferenças entre os regimes terapêuticos. Não houve nenhuma comparação deste medicamento com o alendronato, que foi o primeiro da classe dos bifosfonatos a ser comercializado no Brasil. A literatura mostra que a redução do risco de fraturas vertebrais foi melhor no primeiro ano de tratamento (64%) que no terceiro (45%)[43], sendo que não foi definido duração ótima para a terapia[44]. Estes dados podem justificar os resultados negativos encontrados em um ensaio clínico que teve tempo de duração de 60 meses[18].

A administração por via IV é uma via alternativa para pacientes com problemas no trato gastrointestinal ou acamados, sendo demonstrada eficácia para o ibandronato[45]. A administração oral mostrou-se eficaz tanto no regime diário, quanto no mensal, ficando a critério do paciente/médico qual o melhor regime posológico. Pyon (2006) relata que os pacientes podem preferir a administração mensal por ser mais conveniente que os bifosfonatos semanais[46].

Somente um estudo avaliou o clodronato e um o ácido zoledrônico. O clodronato é o menos potente dos bifosfonatos, sendo que existem dados conflitantes a respeito da sua eficácia[47]. No estudo que avaliou o ácido zoledrônico não ficou claro a sua eficácia antifratura. É o mais potente dos bifosfonatos, mas deve ser utilizado com precaução em pacientes que estejam tomando medicamentos nefrotóxicos por causa do risco de deterioração da função renal[47,48].

A Terapia de Reposição Hormonal (TRH) apresentou resultados positivos. Entretanto, existem controvérsias em relação à sua eficácia na diminuição do risco de fraturas e aumento da DMO, além do seu uso estar associado ao aumento do risco de doenças coronárias, câncer de mama, aneurisma e embolismo pulmonar[49,50,51]. O *National Osteoporosis Risk Assessment* (NORA), um estudo americano com 170.852 mulheres pós-menopáusicas em diferentes tempos de uso concluiu que o efeito protetor da TRH sobre a diminuição do risco de fraturas é válido para pequenos períodos de tempo (<5 anos) e o efeito diminui após a cessação do uso[52]. Outro estudo que também avaliou os efeitos da TRH no Reino Unido concluiu que na maioria das mulheres jovens (45 anos), a freqüência do risco excede a de benefícios. Já as mais idosas (70 anos), a maioria apresentou maior benefício que risco. Embora uma grande parcela (37,5%) destas mulheres também apresentou maior freqüência de riscos que benefícios. Para os autores, a escolha do uso da TRH deve ser feita individualmente pelo paciente e seu médico, ponderando riscos e benefícios[53]. Na associação entre o estrógeno e o alendronato, observou-se uma ação sinérgica no aumento da DMOev. Apesar de resultados positivos, os autores apontam para uma redução do uso de estrógenos devido às reações adversas e ao incremento de medicamentos que têm demonstrado bons resultados com menores riscos a saúde do usuário[54].

Duas formas de Hormônio Paratireóideo Humano (PTH) têm sido avaliadas em ensaios clínicos: o PTH (1-34) e o PTH (1-84). O PTH (1-34) possui a seqüência n-terminal do PTH (1-84), sendo esta a região biologicamente ativa. O PTH (1-84), por incluir o C-terminal pode ter diferentes atividades biológicas[55]. O PTH (1-84), embora tenha apresentado eficácia antiosteoporose, apresentou reações adversas devido às diferentes ações biológicas deste hormônio. Já o PTH (1-34) obteve resultado mais expressivo. Entretanto, deve-se lembrar que nenhum dos dois estudos apresentou resultados de redução da incidência de fraturas vertebrais nos ensaios clínicos analisados. Hodsman et al (2005) relata que não há evidências suficientes que a eficácia antifratura do PTH seja superior aos bifosfonatos, além dos custos com o tratamento com a teriparatida serem significativamente maiores. O autor relata também que a teriparatida não é recomendada por mais de 2 anos, baseado, em parte, na indução de osteosarcoma em ratos[56].

Apenas um estudo a respeito da calcitonina foi avaliado e não demonstrou eficácia no aumento da DMOev e na redução de fraturas vertebrais. Entretanto, este medicamento parece

ser útil no tratamento de dores associadas à osteoporose pós-menopáusica, aumentando os níveis de β-endorfina, agindo portanto, como um bom agente analgésico[57].

Raloxifeno, um modulador seletivo de receptores estrogênicos (MSRE), apresentou eficácia, mas podem ocorrer reações adversas com o seu uso. Gennari et al (2007) relata que este medicamento aumenta o risco relativo de tromboembolismo venoso e de derrame cerebral fatal. Outras moléculas desta classe estão sob investigação e prometem serem mais potentes e eficazes para prevenção e tratamento da osteoporose[58]. O raloxifeno, quando comparado com a alendronato, apresentou resultados inferiores a este, devendo ser indicado apenas nos casos em que este é contra-indicado.

O uso do monofluorfosfato em baixas dosagens parece ser promissor, devido à alta eficácia e baixa toxicidade, embora o estudo que avaliou este medicamento tenha um número bastante reduzido de pacientes.

O medicamento ranelato de estrôncio apresentou eficácia antifraturas. O'Donnell et al (2007), em um estudo de revisão, relatou que existem provas que demonstram a eficácia do ranelato de estrôncio na redução das fraturas em mulheres pós-menopáusicas com osteoporose, porém existem reações adversas que aumentaram significativamente com o aumento da dose e os efeitos secundários potenciais vasculares e neurológicos devem ser melhor investigados[59].

Em termos metodológicos os artigos avaliados tiveram escores medianos, sendo que a maioria teve escore 5-6, indicando baixo risco de bias. As principais limitações dos estudos foram em relação ao método de mascaramento, principalmente no que tange à identificação do placebo; e à seqüência de randomização utilizada, muitas vezes, oculta ou inapropriada.

Em relação às limitações do estudo, considerou-se como desfecho apenas as fraturas vertebrais clínicas. Entretanto, sabe-se que as fraturas não vertebrais ocorrem em freqüência muito menor que as fraturas vertebrais em mulheres osteoporóticas. Ademais, considerou-se apenas a DMOev, excluindo-se a DMO dos quadris e pescoço. Deve-se ressaltar ainda a diferença entre o tempo de acompanhamento dos diversos ensaios clínicos, o que não permitiu comparação quantitativa entre os estudos. Outro aspecto relevante é o fato de que a maioria dos estudos comparou os medicamentos com placebo, não gerando informações sobre a superioridade clínica de alguns medicamentos sobre o tratamento já existente.

3.5 CONCLUSÃO

No Brasil, os medicamentos disponíveis para prevenção e tratamento da osteoporose são: alendronato de sódio, risendronato, pamidronato dissódico, clodronato de sódio, ibandronato, ranelato de estrôncio, teriparatida, calcitonina, além do calcitriol, alfacalcidol e da terapia de reposição hormonal. Neste estudo, somente para o pamidronato não foi encontrado nenhum estudo de acordo com os critérios de seleção.

Em mulheres com osteoporose na pós-menopausa, a DMO pode ser aumentada e fraturas vertebrais podem ser prevenidas eficazmente com tratamento medicamentoso. Observa-se alta correlação entre o aumento da DMO na espinha vertebral e a redução da incidência de fraturas vertebrais, sendo a DMO o melhor preditor disponível para avaliação do risco de fraturas vertebrais[46,60]. Os bifosfonatos, principalmente o alendronato na dose de 10mg/dia e o ibandronato via intravenosa têm demonstrado sua eficácia clínica, inclusive sobrepondo-se ao raloxifeno. A associação entre estrógeno e alendronato mostrou ação sinérgica no aumento da DMOev. Entretanto, existem controvérsias quanto à eficácia da terapia de reposição hormonal e seu uso tem sido associado ao aumento do risco de doenças. A teriparatida e o monofluorfosfato também demonstraram eficácia antiosteoporótica. Já a calcitonina e o ranelato de estrôncio não demonstraram evidências clínicas de aumentos expressivos da DMOev e redução de fraturas vertebrais. Cálcio e vitamina D carecem de dados que comprovem sua eficácia, não obstante o cálcio (500-1000mg/D) e/ou vitamina D (400-800UI/D) foram dados aos pacientes em todos os grupos de tratamento das triagens clínicas publicadas, sendo algumas vezes, referidos como o placebo.

A afirmação de que foram encontrados poucos estudos com dados a respeito de alguns medicamentos, não tem o intuito de desaconselhar seu uso. Apenas sugere a necessidade de maior critério na sua utilização, devendo ser considerado como opção de escolha somente em ocasiões em que as alternativas tradicionais e com eficácia comprovada já não apresentarem resultados satisfatórios, em indivíduos com características específicas.

Para as autoridades de saúde pública fica o alerta de ser imprescindível a adequação do tratamento da osteoporose a protocolos terapêuticos atualizados que tenham como base a prática médica baseada em evidências. Cabe também aos prescritores maior atenção com

relação às informações veiculadas nos diferentes meios de comunicação médica, pois, como pôde ser observado nesta revisão, as reações adversas nos diferentes estudos são muitas vezes negligenciadas. Numa população com características tão peculiares como a de pessoas osteoporóticas, tais eventos podem ocasionar a descontinuação do uso ou até mesmo um comprometimento ainda maior da saúde do usuário.

REFERÊNCIAS BILIOGRÁFICAS

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

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. RBGO 2003; 25(7):507-12.

3. Frazão P, Naveira M. Prevalência de osteoporose: uma revisão crítica. Rev Bras Epidemiol 2006; 9(2):206-14.

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

5. Datasus. Dados de Informática do SUS. http://www.datasus.gov.br (acessado em dez/2006).

6. Portaria GM nº 2.577/GM, de 27 de outubro de 2006. Aprova o Componente de Medicamentos de Dispensação Excepcional. Diário Oficial da União2006; 27 out.

7. Reference manager 11. The Nordic Cochrane Centre. Revman 4.2.8. http://www.cc-ims.net/RevMan. (Cited 10/2007).

8. Woodroffe R, Yao GL, Meads C, Bayliss S, Ready A, Raftery J, et al. Clinical and cost-effectiveness of newer immunosuppressive regimens in renal transplantation: a systematic review and modelling study. Health Technol Assess 2005; 9(21):1-193.

9. Ensrud KE, Black DM, Palermo L, Bauer DC, Barrett-Connor E, Quandt SA et al. Treatment with alendronate prevents fractures in women at highest risk: results from the Fracture Intervention Trial. Arch Intern Med 1997; 157:2617-24.

10. Chestnut CH III, McClung MR, Ensrud KE. Alendronate treatment of posmenopausal women: effect of multiple dosagens on bone mass and bone remodeling. Am J Med 1995; 99:144-52.

11. Sambrook PN, Geusens P, Ribot C, Solimano JA, Ferrer-Barriendos J, Gaines K et al. Alendronate produces greater effects than raloxifene on bone density and bone turnover in

postmenopausal women with low bone density: results of EFFECT (Efficacy of FOSAMAX versus EVISTA Comparison Trial) International. J Intern Med 2004; 255:503-511.

12. Kushida K, Shiraki M, Nakamura T, Kishimoto H, Morii H, Yamamoto K et al. Alendronate reduced vertebral fracture risk in postmenopausal Japanese women with osteoporosis: a 3-year follow-up study. J Bone Miner Metab 2004; 22:462-468.

13. Luckey MM, Gilchrist N, Bone HG, Davie MW, DE Villiers TJ, Wu M, et al. Therapeutic equivalence of alendronate 35 milligrams once weekly and 5 milligrams daily in the prevention of postmenopausal osteoporosis. The American College of Obstetricians and Gynecologists 2003;101(4):711-21.

14. Pols HAP, Felsenberg D, Hanley DA, Stepan J, Munoz-Torres M, Willkin TJ, et al. Multinational, placebo-controlled, radomzed trial of the effects of alendronate on bone density and fracture risk in postmenopausal women with low bone mass: results the FOSIT study. Osteoporosis Int 1999; 461-8.

15. Bone HG, Greenspan SL, McKeever C, Bell N, Davidson M, Downs RW et al. Alendronate and estrogen effects in postmenopausal women with low bone mineral density. J Clin Endocrinol Metab 2000; 85:720-726.

16. Luckey M, Kagan R, Greenspan S, Bone H, Kiel RD, Simon J, et al. Once-weekly alendronate 70 mg and raloxifene 60 mg daily in the treatment of postmenopausal osteoporosis. Menopause 2004; 11:405-415.

17. Brown JP, Kendler DL, McClung MR, Emkey RD, Adachi JD, Bolognese MA, et al. The efficacy and tolerability of risedronate once a week for the treatment of postmenopausal osteoporosis. Calcif Tissue Int 2002; 71:103-111.

18. Ste-Marie LG, Sod E, Johnson T, Chines A. Five years of treatment with risedronate and its effects on bone safety in women with postmenopausal osteoporosis. Calcif Tissue Int 2004; 75:469-476.

19. Harris ST, Watts NB, Genant HK, McKeever CD, Hangartner T, Keller M, et al. Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. Vertebral Efficacy With Risedronate Therapy (VERT) Study Group. JAMA 1999; 282:1344-1352.

20. Clemmesen B, Ravn P, Zegels B, Taquet AN, Christiansen C, Reginster JY. A 2-year phase II study with 1-year of follow-up of risedronate (NE-58095) in postmenopausal osteoporosis. Osteoporos Int. 1997;7:488-495.

21. Hooper MJ, Ebeling PR, Roberts AP, Graham JJ, Nicholson GC, D'Emden M, et al. Risedronate prevents bone loss in early postmenopausal women: a prospective randomized, placebo-controlled trial. Climacteric 2005; 8:251-262.

22. Felsenberg D, Miller P, Armbrecht G, Wilson K, Schimmer RC, Papapoulos SE. Oral ibandronate significantly reduces the risk of vertebral fractures of greater severity after 1, 2, and 3 years in postmenopausal women with osteoporosis. Bone 2005; 37:651-654.

23. Chesnut CH, Ettinger MP, Miller PD, Baylink DJ, Emkey R, Harris ST, et al. Ibandronate produces significant, similar antifracture efficacy in North American and European women: new clinical findings from BONE. Curr Med Res Opin 2004; 21:391-401.

24. Miller PD, McClung MR, Macovei L, Stakkestad JA, Luckey M, Bonvoisin B, et al. Monthly oral ibandronate therapy in postmenopausal osteoporosis: 1-year results from the MOBILE study. J Bone Miner Res 2005; 20:1315-1322.

25. Reginster JY, Adami S, Lakatos P, Greenwald M, Stepan JJ, Silverman SL, et al. Efficacy and tolerability of once-monthly oral ibandronate in postmenopausal osteoporosis: 2 year results from the MOBILE study. Ann Rheum Dis 2006; 65:654-661.

26. Cooper C, Emkey RD, McDonald RH, Hawker G, Bianchi G, Wilson K, et al. Efficacy and safety of oral weekly ibandronate in the treatment of postmenopausal osteoporosis. J Clin Endocrinol Metab 2003; 88:4609-4615.

27. Recker R, Stakkestad JA, Chesnut CH, Christiansen C, Skag A, Hoiseth A, et al. Insufficiently dosed intravenous ibandronate injections are associated with suboptimal antifracture efficacy in postmenopausal osteoporosis. Bone 2004; 34:890-899.

28. Adami S, Felsenberg D, Christiansen C, Robinson J, Lorenc RS, Mahoney P, et al. Efficacy and safety of ibandronate given by intravenous injection once every 3 months. Bone 2004; 34:881-889.

29. Delmas PD, Adami S, Strugala C, Stakkestad JA, Reginster JY, Felsenberg D, et al. Intravenous ibandronate injections in postmenopausal women with osteoporosis: one-year results from the dosing intravenous administration study. Arthritis Rheum 2006;54:1838-46.

30. McCloskey E, Selby P, Davies M, Robinson J, Francis RM, Adams J, et al. Clodronate reduces vertebral fracture risk in women with postmenopausal or secondary osteoporosis: results of a double-blind, placebo-controlled 3-year study. J Bone Miner Res 2004; 19:728-736.

31. Reid IR, Brown JP, Burckhardt P, Horowitz Z, Richardson P, Trechsel U, et al. Intravenous zoledronic acid in postmenopausal women with low bone mineral density. N Engl J Med 2002; 346:653-661.

32. Lufkin EG, Wahner HW, O'Fallon WM, Hodgson SF, Kotowicz MA, Lane AW, et al. Treatment of postmenopausal osteoporosis with transdermal estrogen. Ann Intern Med 1992;117:1-9.

33. Hodsman AB, Hanley DA, Ettinger MP, Bolognese MA, Fox J, Metcalfe AJ, et al. Efficacy and safety of human parathyroid hormone-(1-84) in increasing bone mineral density in postmenopausal osteoporosis. J Clin Endocrinol Metab 2003; 88:5212-5220.

34. Body JJ, Gaich GA, Scheele WH, Kulkarni PM, Miller PD, Peretz A, et al. A randomized double-blind trial to compare the efficacy of teriparatide [recombinant human parathyroid hormone (1-34)] with alendronate in postmenopausal women with osteoporosis. J Clin Endocrinol Metab 2002; 87:4528-4535.

35. Chesnut CH, Silverman S, Andriano K, Genant H, Gimona A, Harris S, et al. A randomized trial of nasal spray salmon calcitonin in postmenopausal women with established osteoporosis: the prevent recurrence of osteoporotic fractures study. PROOF Study Group. Am J Med 2000; 109:267-276.

36. Morii H, Ohashi Y, Taketani Y, Fukunaga M, Nakamura T, Itabashi A, et al. Effect of raloxifene on bone mineral density and biochemical markers of bone turnover in Japanese postmenopausal women with osteoporosis: results from a randomized placebo-controlled trial. Osteoporos Int 2003; 14:793-800.

37. Reginster JY, Meurmans L, Zegels B, Rovati LC, Minne HW, Giacovelli G, et al. The effect of sodium monofluorophosphate plus calcium on vertebral fracture rate in postmenopausal women with moderate osteoporosis. A randomized, controlled trial. Ann Intern Med 1998; 129:1-8.

38. Reid IR, Cundy T, Grey AB, Horne A, Clearwater J, Ames R et al. Addition of monofluorophosphate to estrogen therapy in postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. J Clin Endocrinol Metab 2007;92:2446-52.

39. Meunier PJ, Roux C, Seeman E, Ortolani S, Badurski JE, Spector TD, et al. The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. N Engl J Med 2004; 350:459-468.

40. Meunier PJ, Slosman DO, Delmas PD, Sebert JL, Brandi ML, Albanese C, et al. Strontium ranelate: an increased bone quality leading to vertebral antifracture efficacy at all stages. J Clin Endocrinol Metab 2002; 87:2060-2066.

41. Adachi JD. Alendronate for osteoporosis. Safe and efficacious nonhormonal therapy. Can Fam Physician 1998;44:327-332.

42. Tsun EC, Heck AM. Intermittent dosing of alendronato. Ann Pharmacother 2001; 35(11):1471-1475.

43. Adachi JD, Rizzoli R, Boonen S, Li Z, Meredith MP, Chesnut CH. Vertebral fracture risk reduction with risedronate in post-menopausal women with osteoporosis: a meta-analysis of individual patient data. Aging Clin Exp Res 2005; 172:150-156.

44. Crandall C. Risedronate: a clinical review. Arch Intern Med 2001; 161(3):353-360.

45. Maricic M. New and emerging treatments for osteoporosis. Curr Opin Rheumatol 2007;19:363-369.

46. Pyon EY. Once-monthly ibandronate for postmenopausal osteoporosis: review of a new dosing regimen. Clin Ther 2006; 28(4):475-490.

47. Miller, PD. Optimizing the management of postmenopausal osteoporosis with biphosphonates: the emerging role of intermittent therapy. Clin Ther 2005; 27:361-376.

48. Epstein, S. Update of current therapeutic options for the treatment of postmenopausal osteoporosis. Clin Ther 2006; 28:151-173.

49. Eichner FS, Lloyd KB, Timpe EM. Comparing therapies for postmenopausal osteoporosis prevention and treatment. Ann Pharmacother 2003; 37:711-724.

50. Writing Grup for the Women's Health Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. JAMA 2002; 288:321-33.

51. Rozenfeld S. Terapia hormonal para a menopausa (TH): múltiplos interesses a considerar. Ciência e Saúde Coletiva 2007; 12(2):437-442.

52. Barret-Connor E, Wehren LE, Siris ES, Miller P, Chen Y, Abbot III TA, Berger ML. Recency and duration of postmenopausal hormone therapy: effects on bone mineral density and fracture risk in the National Ostoporosis Risk Assessment (NORA) study. Menopause 2003; 10(5):412-419.

53. Van Staa TP, Cooper C, Barlow D, Leufkens, HGM. Individualizing the risks and benefits of hormone therapy. Menopause 2008; 15:1-8. Publish thead of print, post editor conections, 18 september 2007. Acessado em 9/12/2007.

54. Fadanelli ME, Bone HG. Combining bisphosphonates with hormone therapy for postmenopausal osteoporosis. Treat Endocrinol 2004; 3:361-369.

55. Cranney A, Papaioannou A, Zytaruk N, Hanley D, Adachi J, Goltzman D. Parathyroid hormone for treatment of osteoporosis: a systematic review. CMAJ 2006, 175(1); 52-59.

56. Hodsman AB, Bauer, DC, Dempster, DW, Dian L, Hanley DA, Harris ST et al. Parathyroid hormone and Teriparatide for the treatment of osteoporosis: a review of the evidence and suggested guidelines for its use. Endocrine Reviews 2005;26(5):688-703.

57. Ofluoglu D, Akyuz G, Unay O, Kayhan O. The effect of calcitonin on β-endorphin levels in postmenopausal osteoporotic patients with back pain. Clin Rheumatol 2007; 26:44-49.

58. Gennari L, Merlotti D, Valleggi F, Martini G,Nuti R. Sective Estrogen Receptor Modulators for postmenopausal osteoporosis. Drugs Aging 2007; 24(5): 361-379.

59. O'Donnell S, Cranney A, Wells GA, Adachi JD, Reginster JY. Strontium ranelate for preventing and treating postmenopausal osteoporosis (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library,* Issue 3, 2007. Oxford: Update Software. Reproducción de una revisión Cochrane, traducida y publicada en La Biblioteca Cochrane Plus.

60. Wasnisch RD, Miller PD. Antifrature efficacy of antireabsorptive agents are related to changes in bone density. J Clin Endocrinol Metab 2007; 85:231-236.

4 ARTIGO 2 AVALIAÇÃO ECONÔMICA E EPIDEMIOLÓGICA DOS MEDICAMENTOS DESTINADOS AO TRATAMENTO DA OSTEOPOROSE DO PROGRAMA DE MEDICAMENTOS EXCEPCIONAIS DO MINISTÉRIO DA SAÚDE

4.1 INTRODUÇÃO

A osteoporose é relacionada principalmente à idade. E, com o envelhecimento populacional, sua incidência vem aumentando progressivamente, alterando as características epidemiológicas desta doença[1]. É caracterizada pela baixa densidade óssea e pela degeneração da microarquitetura óssea, que aumentam a fragilidade óssea e o risco de fratura. O diagnóstico clínico é feito com base na presença 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[2]. A osteoporose é comum, assintomática e freqüentemente não detectada até a ocorrência de uma fratura. A falta de prevenção tem alto impacto na morbi-mortalidade, qualidade de vida e nos custos do tratamento[1].

Nos Estados Unidos, os gastos hospitalares diretos estimados com o tratamento de fraturas associadas à osteoporose foi de US $ 17 bilhões em 2001 e os custos continuam aumentando[3]. Além do elevado custo social e econômico, as fraturas associadas à osteoporose apresentam consideráveis mortalidade e morbidade. Indivíduos com fraturas de quadril apresentam taxa de mortalidade de 19% em 1 ano e excesso de mortalidade de 1,8% por ano para cada ano adicional após a fratura[4]. Um de cada quatro pacientes com incidência de fraturas vertebrais leves terão fratura novamente em um período de dois anos[5].

Embora a baixa massa óssea e o risco de fragilidade esquelética possam ser identificados pela densiometria óssea e o tratamento específico da osteoporose reduza em 50% o risco de fratura, o rastreamento populacional com exames de densiometria e/ou ultra-sonometria óssea parece não ser factível. Entretanto, na maioria dos casos, a osteoporose pode ser fácil e precocemente detectada pela evidência de fatores de risco associados como, baixo peso, tabagismo, idade avançada e histórico familiar positivo. O diagnóstico precoce e o tratamento adequado previne eficazmente fraturas osteoporóticas[1,6].

No Brasil, apesar da alta morbidade e mortalidade por doenças crônico-degenerativas, e aumento da expectativa de vida com uma ampliação de maneira crescente da população de idosos, ainda se dispõe de escassos dados e informações sobre a ocorrência de fraturas osteoporóticas[7]. Os dados existentes não provêm de estudos de base populacional e são de amostras reduzidas. Em um estudo, a prevalência de osteoporose em mulheres acima de 49 anos foi de 32,7%[8]. Em outro, encontrou-se prevalência de 28,8% no fêmur, sendo que aumenta com o aumento da idade. Por exemplo, na faixa etária de 50-59 anos a prevalência foi de 15,8%, contrastando com a faixa etária de 80 anos ou mais, que foi de 54,5%[7].

Alguns medicamentos para o tratamento da osteoporose são disponibilizados pelas Secretarias de Estado da Saúde (SES) por meio do Programa de Medicamentos Excepcionais. Dados do Datasus (2007) indicam que os gastos com este tratamento vêm aumentando progressivamente no Brasil. Os critérios do tratamento para osteoporose do Programa de Medicamentos Excepcionais são definidos por meio dos Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas da Portaria SAS 470, de 23 de julho de 2002[41]. A Portaria nº2.577 determina que sejam utilizados, para dispensação dos Medicamentos Excepcionais, os critérios de diagnóstico, indicação e tratamento, inclusão e exclusão, esquemas terapêuticos, monitorização/acompanhamento e demais parâmetros contidos nestes protocolos. Os medicamentos preconizados são: suplementação com cálcio (reposição para garantir 1-2g/dia) e vitamina D (reposição para garantir 400-800mg/dia); estrogênios; bifosfonatos (alendronato, risendronato e pamidronato); raloxifeno; e calcitonina[21]. Neste protocolo, após diagnóstico de osteoporose (T-escore $\leq$-2,5), é indicado a suplementação da ingestão de cálcio e vitamina D, associado ao tratamento farmacológico, que pode ser um dos medicamentos citados, a ser escolhido a critério do próprio médico e/ou paciente. As ressalvas são para o pamidronato, que deve ser reservado para pacientes com contra-indicação ou tolerância gastrointestinal; o raloxifeno, que é exclusivo para mulheres na pós-menopausa; e a terapia estrogênica, que é indicada para pacientes com útero e associado a progestágenos.

Num contexto de incremento dos gastos com medicamentos, e, considerando-se que 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, propõe-se uma análise farmacoeconômica, sob o ponto de vista do Sistema Único de Saúde (SUS), com o objetivo de fornecer subsídios para a discussão sobre a

Assistência Farmacêutica no tratamento da osteoporose do Programa de Medicamentos Excepcionais do Ministério da Saúde.

4.2 MÉTODOS

4.2.1. DESENHO DO ESTUDO

Este estudo apresenta dois componentes. O primeiro realiza uma análise descritiva das características e preços dos medicamentos destinados ao tratamento da osteoporose comercializados no Brasil, bem como dos gastos públicos com estes medicamentos. Neste tópico, além da descrição, utiliza uma abordagem analítica, na qual compara preços e gastos com medicamentos.

O segundo componente enfoca uma coorte histórica de usuários do Programa de Medicamentos Excepcionais do Ministério da Saúde residentes em Minas Gerais, com diagnóstico de osteoporose e que iniciaram tratamento no período de 2000 a 2004.

4.2.2. VARIÁVEIS E FONTE DE DADOS

4.2.2.1 Estudo descritivo

4.2.2.1.1 Medicamentos para o tratamento da osteoporose comercializados no Brasil

Variáveis

a. Princípio ativo
b. Nome comercial
c. Fabricante
d. Período de patente
e. Essencialidade

Fonte de dados

As descrições das variáveis *a, b* e *c* foram feitas a partir do Dicionário de Especialidades Farmacêuticas (DEF)[9] e nas *home Page* dos dezessete Laboratórios Farmacêuticos Oficiais do Brasil ou consulta via e-mail em 2007. No DEF foi pesquisado os medicamentos

especificamente para o tratamento da osteoporose. Para a variável *d*, utilizaram-se dados do Instituto Nacional de Propriedade Intelectual[10]. E, para a variável *e*, foi definido como medicamento essencial aquele medicamento que pertencia à Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (Rename), em sua última atualização[11].

4.2.2.1.2 Preços dos medicamentos

Variáveis

a. Princípio ativo utilizado para o tratamento da osteoporose adquirido pela Secretaria de Estado da Saúde de Minas Gerais (SES/MG) no período de 2004-2006
b. Quantitativo de medicamento adquirido pela SES/MG por tipo de medicamento em cada ano de análise
c. Valor total pago por tipo de medicamento adquirido pela SES/MG em cada ano de análise
d. Preço unitário médio por tipo de medicamento adquirido pela SES/MG em cada ano de análise
e. Preço médio, mínimo e máximo unitário dos medicamentos adquiridos pela SES/MG por tipo de fabricante (nacional ou transnacional)
f. Preço médio, mínimo e máximo unitário dos medicamentos adquiridos pela SES/MG por tipo de fornecedor (distribuidora, o próprio fabricante e farmácia/drogaria)

Fonte de dados

Para descrição e comparação destas variáveis utilizaram-se registros contábeis referente às compras de medicamentos realizadas pela SES/MG no período de 2004 a 2006.

4.2.2.1.3 Comparação de preços de mercado

Variáveis

a. Preços medianos da distribuição dos preços unitários dos medicamentos adquiridos pela SES/MG
b. Preços medianos da distribuição dos preços unitários dos medicamentos no mercado nacional
c. Preços medianos dos medicamentos no mercado internacional

Fonte de dados

A fonte de dados para descrição das variáveis foi:

a. Registros contábeis referente às compras de medicamentos realizadas pela SES/MG no período de 2004 a 2006
b. Dados constantes na Revista ABCFarma
c. Dados provenientes do *Management Sciences for Health* (MSH)[12]

Para os preços dos medicamentos constantes na Revista ABCFarma, considerou-se os valores determinados a partir dos preços máximos ao consumidor permitidos pela legislação[13], relativos aos impostos incidentes sobre os medicamentos no estado de Minas Gerais. Os preços considerados no cálculo dos gastos com medicamentos referência e similares foram os preços ao consumidor com Imposto sobre Circulação de Mercadorias e Serviços (ICMS) de 18%; e, para os genéricos, com ICMS de 12%. Calculou-se a média dos valores de preços constantes na Revista ABCFarma praticados em março e abril de 2006[14,15], já que abrange as alterações de valores para o referido ano[16]. Por fim, calculou-se a mediana da distribuição dos preços unitários para cada medicamento.

Na comparação com o preço internacional, utilizou-se a mediana dos preços dos medicamentos constantes no MSH para o ano de 2006, acrescidos de 10%, conforme orientações do próprio MSH.

4.2.2.1.4 Gastos com medicamentos

Variáveis

a. Gastos da SES/MG com medicamentos excepcionais destinados ao tratamento da osteoporose
b. Gastos da SES/MG com medicamentos excepcionais
c. Gastos do Ministério da Saúde (MS) com medicamentos excepcionais destinados ao tratamento da osteoporose
d. Gastos do MS com medicamentos excepcionais

Fonte de dados

Para descrição das variáveis *a* e *b*, utilizou-se os registros contábeis referente às compras de medicamentos realizadas pela SES/MG no período de 2004 a 2006. Para a descrição das variáveis *c* e *d*, utilizaram-se dados do Datasus referentes ao mesmo período analisado.

Deve-se ressaltar que nesta análise selecionaram-se todos os medicamentos utilizados para osteoporose, mesmo que eles não tenham sido utilizados para este fim, já que estas bases de dados são focadas no medicamento e não no paciente.

4.2.2.2 Coorte histórica

Variáveis

a. Variável dependente: gasto médio individual mensal com medicamentos destinados ao tratamento da osteoporose
b. Variáveis explicativas:

- sócio-demográficas: idade, sexo e ano de entrada dos usuários de medicamentos destinados ao tratamento da osteoporose no Programa de Medicamentos Excepcionais, residentes em Minas Gerais
- clínicas: diagnóstico e medicamentos utilizados para osteoporose no início do tratamento no programa

Fonte de dados

Os dados foram provenientes de registros das Autorizações de Procedimentos de Alta Complexidade (APAC), obtidas por meio de pareamento probabilístico de base de dados registrados nas APAC constantes no Banco de Dados do Sistema de Informação Ambulatorial do SUS (SIA/SUS) para todos os pacientes que receberam medicamentos excepcionais de 2000-2004. Detalhes desta metodologia podem ser vistos em Cherchiglia et al (2007)[20]. Foram utilizados como critérios de exclusão: i. pacientes em uso de drogas antiosteoporóticas para tratamento de outras doenças que não osteoporose, como osteomalácia, doença de Paget, mieloma múltiplo, doenças renais ou hepáticas, doenças malabsortivas, hiperparatiroidismo primário, hipo ou hipertiroidismo descontrolados, ii. registros com valores muito altos, por significar claramente erro de digitação, iii. registros de gasto igual à zero, por se tratar de glosas e iv. pacientes menores de 18 anos ou sem registros de data de nascimento. Para a análise utilizaram-se dados de 2000-2004 para todos os pacientes incidentes que

apresentavam pelo menos três registros de gastos nos primeiros 12 meses de tratamento. Foi feita uma média mensal dos valores de gastos com medicamentos para cada paciente/ano. A variável *idade* foi dicotomizada de acordo com a mediana de sua distribuição em menores de 68 anos e maior ou igual a 68 anos. A variável indicadora *tipo de medicamento* incluiu os seguintes produtos: alendronato, raloxifeno, calcitonina, calcitriol e alfacalcidol, sendo o alendronato considerado como padrão por se tratar do medicamento de escolha para tratamento da osteoporose. A variável indicadora *diagnóstico* foi categorizada e agrupada, conforme a Classificação Internacional de Doenças (CID-10) em osteoporose com fraturas patológicas (CID-10 M80.0-M80.9), sem fraturas patológicas (CID-10 M81.0-M81.9) e osteoporose em doenças classificadas em outra parte (CID-10 M82.0-M82.8), sendo o estado sem fraturas considerado como padrão. A descrição completa do CID-10 para as osteoporoses está no Anexo E deste trabalho. A variável *ano de início de tratamento* variou de 2000 a 2004, sendo transformada em variável indicadora, tendo o ano 2000 como referência.

4.2.3 ANÁLISE ESTATÍSTICA

4.2.3.1 Estudo Descritivo

Todos os valores de gastos foram atualizados para dezembro de 2006 de acordo com o Índice Nacional de Preços ao Consumidor Amplo (IPCA) do IBGE. Utilizaram-se cálculos de média, mediana, preço mínimo e máximo dos valores unitários, valor total gasto e quantitativo total adquirido com recursos do software Microsoft Excel® 2000.

Para a comparação dos medicamentos que tinham os preços no MSH fez-se uma conversão dos valores praticados no Brasil para o dólar americano, cotação de 31 de dezembro de 2006 (taxa = 2,138).

4.2.3.2 Coorte Histórica

Foram feitas distribuições de freqüências para as variáveis *sexo*, *idade* (dividida em faixa etária de acordo com a classificação do IBGE), *diagnóstico* (de acordo com o CID-10) e *uso de medicamentos*. Todos os valores de gastos foram atualizados para dezembro de 2006, de acordo com o IPCA e aplicou-se uma taxa de desconto de 5%, conforme indicação da

literatura[17,18]. Para avaliar a existência e o grau de associação entre características sócio-demográficas e clínicas e o gasto médio individual mensal com os medicamentos de dispensação em caráter excepcional foi realizada análise univariada, considerando-se p valor $\leq$0,25, e multivariada, considerando-se p valor $\leq$0,05, utilizando-se um modelo de regressão linear. Na análise multivariada utilizou-se o método manual para avaliação do melhor modelo de regressão, excluindo-se passo a passo do modelo completo as variáveis segundo o critério de ausência de significação estatística. O nível de significância adotado para todas as análises foi de 0,05. A análise estatística dos dados foi realizada com o auxílio do software SPSS® 14.

4.3 RESULTADOS

4.3.1 MEDICAMENTOS PARA O TRATAMENTO DA OSTEOPOROSE COMERCIALIZADOS NO BRASIL

No Brasil são comercializados onze diferentes princípios ativos, em 13 diferentes formas farmacêuticas e 30 apresentações, para o tratamento da osteoporose (Quadro 1). Ao todo 28 laboratórios farmacêuticos produzem e/ou distribuem estes medicamentos, sendo que 45% dos laboratórios são de capital multinacional. Nenhum dos medicamentos são produzidos pelos laboratórios farmacêuticos oficiais brasileiros.

Somente o suplemento calcitriol e o pamidronato dissódico constam na Rename, em sua última edição[11]. O primeiro, na classe de vitaminas e substâncias minerais, na apresentação de cápsula 0,25mcg. O segundo, adjuvante da terapêutica antineoplásica, pó para solução injetável 60 e 90mg. Os dois para uso hospitalar e o pamidronato sendo de uso restrito e mediante prescrição por especialista para inibição de osteólise em pacientes com doenças onco-hematológicas.

Quadro 1 - Medicamentos alopáticos para o tratamento da osteoporose comercializados no Brasil. Fonte: DEF (2006/2007)[9]

Princípio ativo / Nome comercial	Apresentação	Laboratório fabricante
Teriparatida		
Fortéo®	Caneta injetora descartável 250mcg – 3mL	Eli Lilly
Calcitonina spray nasal		
Acticalcin®	ampola 50 e 100UI	TRB Pharma
Seacalcit®	Frasco 50, 100 e 200UI	Bergamo
Miacalcic®	Frasco 200UI	Novartis
Calcitonina injetável		

Princípio ativo / Nome comercial	Apresentação	Laboratório fabricante
Seacalcit®	seringa 50 e 100UI - 0,5mL ampola 50 e 100UI - 1mL Frasco ampola 200UI/mL - 2mL	Bergamo
Miacalcic®	seringa 100UI/mL - 0,5 e 1mL	Novartis
Alendronato de sódio comprimido		
Alendil®	5, 10 e 70mg	Farmoquímica
Alendronato de sódio	10 e 70mg	Arrow
Alendronato de sódio	10mg	Biossintética
Alendronato de sódio	10mg	Novartis
Alendronato de sódio	70mg	Sigma Pharma
Bonalen®	10mg	Biolab Sanus
Bonalen®	10 e 70mg	União Química
Cleveron®	10mg	TRB Pharma
Endronax®	10 e 70mg	Solvay Farma
Fosamax®	10 e 70mg	Merck Sharp e Dohme
Minusorb®	10 e 70mg	UCI Farma
Ossomax®	10mg	Gallia
Ostenan®	10 e 70mg	Marjan
Osteofar®	10 e 70mg	Elofar
Osteoform®	10mg	Sigma Pharma
Osteoral®	10mg	Ache
Recalfe®	10mg	Hebron
Risedronato		
Actonel®	5 e 35mg	Aventis
Pamidronato dissódico[1]		
Aredia®	frasco ampola 15, 30, 60 e 90mg	Novartis
Fauldpami®	frasco ampola 30, 60 e 90mg	Libbs
Pamidrom®	frasco ampola 15, 30, 60 e 90mg	Cristália
Pamidronato dissódico	frasco ampola 15, 30, 60 e 90mg	Eurofarma
Pamilibbs®	frasco ampola 30, 60 e 90mg	Libbs
Pamired®	frasco ampola 30 e 60mg	Dr. Reddy's
Clodronato de sódio		
Bonefós®	cápsula 400mg ampola 60mg	Schering do Brasil
Ostac®	cápsula 400mg ampola 300mg – 10mL	Roche
Ibandronato		
Bonviva®	comprimido 150mg	Roche
Ranelato de estrôncio		
Protos 2G®	Sachê 2g	Servier
Cloridrato de Raloxifeno		
Evista®	comprimido 60mg	Eli Lilly
Alfacalcidol		
Alfad®	0,25mg fr 30caps	Biossintética
Innosfen®	Sem informação	Bergamo
Sigmacalcidol®	0,25 e 1mg cx 30caps	Sigma Pharma
Calcitriol		
Calcijex®	Sem informação	Abbot
Ostriol®	0,25mg cx 30caps	Cellofarm
Rocaltrol®	0,25mg fr 30caps	Roche
Sigmatriol®	0,25mg cx 30caps	Sigma Pharma

[1]Consta na Relação Nacional de Medicamentos 2006

O período de monopólio para um medicamento sob proteção patentária é de 20 anos. O medicamento teriparatida, que teve seu pedido de patente em 1998 e iniciou sua comercialização em 2003 terá sua patente expirada em 2018. Neste período somente o detentor da patente, neste caso, a Eli Lilly, poderá produzir em larga escala e comercializar o medicamento (Quadro 2).

A primeira patente da calcitonina foi requerida em 1982, para o gene estrutural. Em 1989 e, depois em 2003, foi patenteada a apresentação do medicamento. E em 2004 foi patenteada um novo uso para a calcitonina. Sendo que no total, o medicamento terá uma patente de 42 anos. Entretanto, o medicamento é comercializado por três diferentes indústrias farmacêuticas.

Na classe dos bifosfonatos, o alendronato terá sua patente expirada em 2022, entretanto 17 empresas comercializam este medicamento no Brasil. O pamidronato, embora a patente só expire em 2022, é comercializado por cinco diferentes empresas. Da mesma forma, o clodronato é comercializado por duas empresas e sua patente só expira em 2018. O risendronato e o ibandronato terão suas patentes expiradas em 2024 e 2023, respectivamente, e somente a empresa detentora de suas patentes os comercializam. Para o etidronato e tiludronato, embora já tenham sido requeridas patentes, não são comercializadas no Brasil.

Para o ranelato de estrôncio foi requerida uma patente para a síntese e outra para o princípio ativo. Sendo que sua patente espirará em 2025 e é comercializado somente pela empresa detentora de sua patente. Foram requeridas três patentes para o raloxifeno, sendo uma de associação com o hormônio paratireóideo. A outra patente deste medicamento de formulação para liberação pulmonar e nasal, embora tenha sido requerida desde 1999, não é comercializado no Brasil. Outro medicamento da mesma classe do raloxifeno, o lasoxifeno, também já tem sua patente, entretanto não está sendo comercializado. Outra associação patenteada é a do bifosfonato com o hormônio paratireóideo.

Quadro 2 – Patentes de medicamentos destinados ao tratamento da osteoporose, Brasil, 2007

Medicamento / Forma patenteada	Detentor da patente	Data de depósito	Fim
Teriparatida			
Soluções de teriparatida estabilizadas	Eli Lilly	8/12/1998	2018
Calcitonina			
Novo uso da calcitonina: osteoartrite	Novartis	22/7/2004	2024

Medicamento / Forma patenteada	Detentor da patente	Data de depósito	Fim
Administração oral de calcitonina	Novartis	31/7/2003	2023
Compostos farmacêuticos contendo uma calcitonina	SmithKline	8/10/1992	2012
Administração de aerossol de calcitonina por via intranasal	Alfa Wassermann	9/10/1989	2009
Gene estrutural de poliproteína precursor da calcitonina humana	Celltech Limited	13/7/1982	2002
Alendronato de sódio			
Processos para produção do sal de alendronato e alendronato monossódico, composição farmacêutica e método para inibição da ressorção óssea	Cipla	18/10/2002	2022
Novas formas hidratadas do alendronato de sódio, processo de fabricação e composições farmacêuticas	Teva Pharm	27/8/1999	2019
Risedronato			
Processo para controlar a estrutura cristalina do risendronato	Não descreve	15/7/2004	2024
Composições com liberação retardada do risendronato	Procter e Gamble	2/11/1992	2012
Pamidronato dissódico			
Pamidronato dissódio injetável e recipiente de armazenamento	Sicor	1/5/2002	2022
Clodronato de sódio			
Preparação farmacêutica de Clodronato tendo como excipiente a celulose microcristalina	Shering	18/9/1998	2018
Ibandronato			
Formulação de Ibandronato em alta dose	La Roche	7/8/2003	2023
Preparado farmacêutico oral contendo ibandronato	Roche Diagnostics	21/4/1997	2017
Etidronato			
Isolamento de etidronato dissódico	Schering Aktiengeselischaft	28/9/2001	2021
Tiludronato			
Preparação de tiludronato dissódico e composição farmacêutica via oral.	Sanofi	4/6/1996	2016
Ranelato de estrôncio			
Forma cristalina alfa de ranelato de estrôncio processo para sua preparação e composições farmacêuticas que a contêm.	Servier	17/6/2005	2025
Processo para a síntese industrial do ranelato de estrôncio e seus hidratos	Servier	23/9/2003	2023
Raloxifeno			
Liberação pulmonar e nasal de raloxifeno	Eli Lilly	31/3/1999	2019
Compostos, processos e formulações farmacêuticas para uso no tratamento ou prevenção de osteoporose por inibição da perda óssea.	Eli Lilly	28/4/1997	2017
Lasoxifeno			
Comprimido de lasoxifeno e seu revestimento.	Pfizer	30/6/2003	2023
Lasoxifeno purificado e método para purificação de lasoxifeno racêmico por recristalização.	Pfizer	17/3/2003	2023
Liberação transdermal de lasoxifeno.	Watson Pharmaceuticals	31/5/2005	2025
Associações			
Métodos para o tratamento da osteoporose usando-se um bifosfonato e hormônio paratireóideo.	The procter & Gamble	15/12/1992	2012
Processo para aumentar massa óssea, tratar perda óssea mediante a administração de PTH e raloxifeno e composição de PTH e raloxifeno	Eli Lilly	28/4/1997	2017

Fonte: Instituto Nacional de Propriedade Intelectual (2007)[10]

4.3.2 PREÇOS DOS MEDICAMENTOS

Foram adquiridos pela SES/MG 6.573.353 unidades de medicamentos para o tratamento da osteoporose nos anos de 2004 a 2006. Observa-se que o quantitativo total adquirido em 2005 dobrou em relação a 2004. E, em 2006, o quantitativo diminuiu em relação ao ano anterior. O medicamento que teve maior número de unidades adquiridas no primeiro ano foi o alfacalcidol. E, no segundo e terceiro ano foi o alendronato. No período total analisado, os três medicamentos que tiveram maior quantitativo adquirido foram alendronato de sódio, alfacalcidol e calcitriol (Tabela 1).

Tabela 1 - Quantitativo de medicamentos em unidades farmacêuticas para osteoporose adquiridos pela SES/MG nos anos de 2004-2005

Medicamento	2004		2005		2006		Total	
	N	N (%)	N	N (%)	N	N (%)	N	N (%)
Alendronato de sódio	229.274	17,2	876.862	32,6	989.756	38,9	2.095.892	31,9
Alfacalcidol	729.000	54,6	847.800	31,5	413.580	16,2	1.990.380	30,3
Calcitriol	338.970	25,4	875.136	32,5	664.255	26,1	1.878.361	28,6
Pamidronato dissódico	269	0,0	239	0,0	316.610	12,4	368.088	5,6
Carbonato de cálcio	27.363	2,0	19.170	0,7	141.513	5,6	188.046	2,9
Calcitonina de salmão	5.401	0,4	24.018	0,9	20.421	0,8	49.840	0,8
Teriparatida	196	0,0	1.519	0,1	436	0,0	2.151	0,0
Raloxifeno	5.460	0,4	46.018	1,7	7	0,0	515	0,0
Risedronato de sódio	52	0,0	28	0,0	0	0,0	80	0,0
Total geral	1.335.985	100,0	2.690.790	100,0	2.546.578	100,0	6.573.353	100,0

Analogamente, comparou-se o valor total pago pelos medicamentos para o tratamento da osteoporose nos anos de 2004 a 2006. Observou-se que o valor total pago em 2005 quase quadriplicou em relação a 2004, embora o número de unidades, como visto anteriormente, tenha duplicado. Os maiores valores totais pagos no período analisado foram para o medicamento calcitonina nos anos de 2004 e 2006 (29,4 e 31,6% do valor total pago aos medicamentos para osteoporose, respectivamente) e teriparatida no ano de 2005 (51,5%) (Tabela 2). De acordo com quantitativo adquirido, a calcitonina representou somente 0,4% e 0,8% do quantitativo total de medicamentos adquiridos para o tratamento da osteoporose em 2004 e 2006, respectivamente; e o de teriparatida, representou 0,02% em 2005, o que indica alto valor agregado.

Tabela 2 – Valor total pago pela SES/MG pelos medicamentos para osteoporose nos anos de 2004-2005

Medicamento	2004		2005		2006			
	R$[1]	R$ (%)	R$[1]	R$ (%)	R$[1]	R$ (%)	R$[1]	R$ (%)
Teriparatida	446.423,17	23,5	3.656.671,07	51,5	983.797,65	23,2	5.086.891,89	38,38
Calcitonina de salmão	557.113,52	29,4	2.303.021,71	32,4	1.342.825,71	31,6	4.202.960,94	31,71
Raloxifeno	24.581,86	1,3	199.255,01	2,8	1.172.145,37	27,6	1.395.982,24	10,53
alfacalcidol	467.130,31	24,6	409.785,96	5,8	331.608,39	7,8	1.208.524,66	9,12
Calcitriol	278.318,18	14,7	420.434,27	5,9	332.595,15	7,8	1.031.347,60	7,78
Alendronato	41.335,42	2,2	67.822,42	1,0	73.277,37	1,7	182.435,21	1,38
Pamidronato dissódico	67.367,23	3,5	42.041,18	0,6	830,29	0,0	110.238,70	0,83
Carbonato de cálcio	14.014,79	0,7	7.316,22	0,1	11.955,50	0,3	33.286,51	0,25
Risedronato	1.815,79	0,1	858,30	0,0		0,0	2.674,09	0,02
Total geral	1.898.100,26	100,0	7.107.206,15	100,0	4.249.035,43	100,0	13.254.341,84	100,00

[1] Valores atualizados para dezembro de 2006

Como era de se esperar pela avaliação acima do quantitativo *versus* valor total pago, a teriparatida foi o medicamento avaliado de preço mais elevado, evidenciado pelo valor médio unitário. Em 2004 este o valor médio foi de R$2.298,26, R$2.403,51 em 2005 e R$2.131,69 em 2006. Para a calcitonina estes valores foram de R$135,32, R$105,82 e de R$72,53, respectivamente (Tabela 3).

Observa-se diferenças expressivas entre os valores mínimos e máximos dos medicamentos, evidenciado pela razão entre estes dois valores. Valores extremos ocorreram com o carbonato de cálcio comprimido 1250mg no qual a diferença foi de 141 vezes no ano de 2004 e de 32 vezes no ano de 2006. Para alguns medicamentos, como o pamidronato 60mg, a diferença entre o valor máximo e o mínimo foi de 9 vezes. Para o alendronato de sódio 70mg esta diferença foi de 6 vezes no ano de 2004 e de 10 vezes em 2006. Muitos medicamentos parecem ter sido adquiridos de um mesmo fornecedor, não apresentando variação de preços durante cada ano estudado (Tabela 3).

Quando se compara os preços dos medicamentos no decorrer dos anos observa-se uma tendência de queda dos preços médios dos medicamentos. Cabe lembrar que os preços foram atualizados para 2006, permitindo, portanto esta comparação (Tabela 3).

Tabela 3 – Descrição dos preços dos medicamentos para osteoporose adquiridos pela SES/MG de 2000-2004.

Medicamento/apresentação	Ano	Preço (R$)[1]			Razão[2]
		Médio	Mínimo	Máximo	
Alendronato de sódio – comprimido 10mg	2004	0,1249	0,0927	0,2217	2,39
	2005	0,0948	0,0654	0,2180	3,33
	2006	0,0610	0,0599	0,0619	1,03
Alendronato de sódio – comprimido 70mg	2004	11,9006	4,9264	29,2624	5,94
	2005	8,2866	2,5835	26,9909	10,45
	2006	4,0741	4,0741	4,0741	1,00
Alfacalcidol - cápsula gelatinosa 0,25mcg	2004	0,5513	0,5513	0,5513	1,00
	2005	0,2809	0,1836	0,3052	1,66
	2006	0,1726	0,1684	0,1737	1,03
Alfacalcidol - cápsulas gelatinosa 1mcg	2004	1,7594	1,7594	1,7594	1,00
	2005	2,8343	2,8343	2,8343	1,00
	2006	2,9911	2,6817	3,4552	1,29
Calcitonina sintética de salmão - spray nasal 200UI	2004	135,3241	103,1382	167,5101	1,62
	2005	105,8187	95,8527	144,6348	1,51
	2006	72,5293	60,4205	90,6926	1,50
Calcitriol - cápsula 0,25mcg	2004	0,8211	0,8211	0,8211	1,00
	2005	0,7237	0,2616	1,0683	4,08
	2006	0,2980	0,1820	0,5157	2,83
Calcitriol - injetável 1mcg	2004				
	2005				
	2006	15,2511	14,9000	15,3681	1,03
Carbonato de cálcio - comprimido 1250mg (500mg cálcio elementar)	2004	2,0518	0,0938	13,1958	140,68
	2005	0,4491	0,1635	0,7304	4,47
	2006	0,1255	0,0048	0,1547	32,23
Pamidronato dissódico - frasco-ampola 15mg	2004				
	2005	160,4413	160,4413	160,4413	1,00
	2006				
Pamidronato dissódico - frasco-ampola 60mg	2004	566,9490	566,9490	566,9490	1,00
	2005	408,0936	125,3618	1153,8846	9,20
	2006	118,6130	118,6130	118,6130	1,00
Pamidronato dissódico - frasco-ampola 90mg	2004	226,3808	226,3808	226,3808	1,00
	2005	173,3263	173,3263	173,3263	1,00
	2006				
Raloxifeno comprimido 60mg	2004	4,6742	4,3869	5,2783	1,20
	2005	4,3332	4,3277	4,3713	1,01
	2006	3,7337	3,6822	4,0947	1,11
Risedronato de sódio – comprimido revestido 35mg	2004	34,9189	34,9189	34,9189	1,00
	2005	30,6537	30,6537	30,6537	1,00
	2006				
Teriparatida - solução injetável caneta 3mL 20mcg/dose	2004	2.298,2677	2.230,4138	2.467,9025	1,11
	2005	2.403,5069	2.293,5761	2.428,6616	1,06
	2006	2.131,6899	1.961,7567	2.297,9163	1,17

[1] Valores atualizados para dezembro de 2006 / [2] Razão entre o valor máximo e valor mínimo

Pelos dados disponibilizados, o único medicamento que foi produzido tanto por laboratório nacional, quanto transnacional e adquirido pela SES/MG foi o alendronato de sódio em suas duas apresentações. Observa-se que para as duas dosagens deste medicamento a média de preço do medicamento produzido pelo laboratório transnacional foi maior que quando produzido por laboratório nacional (Tabela 4).

Tabela 4 – Comparação de preço médio do medicamento alendronato de sódio por dois diferentes tipos de laboratórios farmacêuticos

Medicamentos/apresentação	Laboratório	Preço (R$)[1]		
		Médio	Mínimo	Máximo
Alendronato de sódio comprimido 10mg	Nacional	0,0632	0,0619	0,0654
	Transnacional	0,0889	0,0861	0,0927
Alendronato de sódio comprimido 70mg	Nacional	2,5835	2,5835	2,5835
	Transnacional	4,3637	4,0741	4,9264

[1] Valores atualizados para dezembro de 2006

Alguns medicamentos foram adquiridos tanto por distribuidoras, quanto diretamente pelo fabricante ou por meio das farmácias/drogarias, o que permitiu uma análise da variação de preços que ocorre de acordo com o tipo de fornecedor. Observa-se uma grande variação de preços quando os medicamentos são adquiridos nas distribuidoras ou em farmácias e drogarias. O alendronato de sódio comprimido 70mg foi adquirido por estes três fornecedores. Observa-se que o maior valor médio pago foi às distribuidoras (R$23,62/unidade), seguido das Farmácia/Drogaria (R$7,34); sendo o menor valor médio pago quando a compra foi realizada diretamente do fabricante (R$4,14). Outro medicamento que foi adquirido nos três fornecedores foi a calcitonina spray nasal 200UI, que teve preço médio semelhante tanto quando foi adquirido nas distribuidoras (R$92,53) quanto diretamente no fabricante (R$95,54). Entretanto, o mesmo medicamento quando adquirido em farmácias e drogarias teve preço médio de R$167,51. Houve uma tendência de os medicamentos quando adquiridos nas distribuidoras terem maior preço médio que quando adquiridos diretamente no fabricante (alendronato 10mg, alfacalcidol 0,25mcg, calcitriol 1mcg, pamidronato 60mg e raloxifeno 60mg). A diferença entre os valores médios torna-se maior quando o medicamento foi adquirido em drogarias em comparação com a aquisição direta no fabricante, a exemplo do carbonato de cálcio (R$3,15 *versus* R$0,33/comprimido) (Tabela 5).

A razão entre o valor máximo e mínimo dos medicamentos evidencia a variação de preços dentro de um mesmo tipo de fornecedor. Para o alendronato 10mg e o calcitriol 0,25mcg

adquirido em distribuidoras o valor máximo do medicamento foi 4 vezes maior que o valor mínimo; Para o carbonato de cálcio esta razão foi de 154 vezes quando adquirido em distribuidoras e de 141 vezes quando adquirido em farmácias e/ou drogarias. Para os outros medicamentos, o mais comum foi a razão entre o valor máximo e mínimo ser de 1 e 2 vezes (Tabela 5).

Tabela 5 - Descrição dos preços de aquisição dos medicamentos excepcionais destinados ao tratamento da osteoporose pela Secretaria de Estado da Saúde de Minas Gerais (SES/MG) segundo os tipos de fornecedores

Medicamento/apresentação	Distribuidor	Preço (R$)[1]			Razão[2]
		Médio	Mínimo	Máximo	
Alendronato de sódio - comprimido 10mg	Distribuidora	0,1058	0,0599	0,2217	3,70
	Fabricante	0,0752	0,0619	0,0927	1,50
	Farmácia/Drogaria				
Alendronato de sódio - comprimido 70mg	Distribuidora	23,6228	14,6151	29,2624	2,00
	Fabricante	4,1412	2,5835	4,9264	1,91
	Farmácia/Drogaria	7,3369	6,7477	7,8588	1,16
Alfacalcidol - cápsula gelatinosa 0,25mcg	Distribuidora	0,4477	0,3052	0,5513	1,81
	Fabricante	0,1758	0,1684	0,1836	1,09
	Farmácia/Drogaria				
Alfacalcidol - cápsula gelatinosa 1mcg	Distribuidora	2,3086	1,7594	3,4552	1,96
	Fabricante				
	Farmácia/Drogaria				
Calcitonina sintética de salmão - spray nasal 200UI	Distribuidora	92,5321	60,4205	144,6348	2,39
	Fabricante	95,5492	90,6926	103,1382	1,14
	Farmácia/Drogaria	167,5101	167,5101	167,5101	1,00
Calcitriol - cápsula 0,25mcg	Distribuidora	0,6306	0,2475	1,0683	4,32
	Fabricante	0,1866	0,1820	0,1877	1,03
	Farmácia/Drogaria				
Calcitriol - injetável 1mcg	Distribuidora	15,2511	14,9000	15,3681	1,03
	Fabricante				
	Farmácia/Drogaria				
Carbonato de cálcio - comprimido 1250mg (500mg cálcio elementar)	Distribuidora	0,3349	0,0048	0,7390	153,96
	Fabricante				
	Farmácia/Drogaria	3,1513	0,0938	13,1958	140,68
Pamidronato dissódico fr-amp 15mg	Distribuidora				
	Fabricante				
	Farmácia/Drogaria	160,4413	160,4413	160,4413	1,00
Pamidronato dissódico fr-amp 60mg	Distribuidora	640,3159	566,9490	1153,8846	2,04
	Fabricante	149,2757	118,6130	176,5639	1,49
	Farmácia/Drogaria				
Pamidronato dissódico fr-amp	Distribuidora				

Medicamento/apresentação	Distribuidor	Preço (R$)[1]			Razão[2]
		Médio	Mínimo	Máximo	
90mg	Fabricante	199,8536	173,3263	226,3808	1,31
	Farmácia/Drogaria				
Raloxifeno comprimido 60mg	Distribuidora	4,4198	4,0947	5,2783	1,29
	Fabricante	3,6822	3,6822	3,6822	1,00
	Farmácia/Drogaria				
Risedronato de sódio - comprimido revestido 35mg	Distribuidora	32,7863	30,6537	34,9189	1,14
	Fabricante				
	Farmácia/Drogaria				
Teriparatida - solução injetável caneta 3mL 20mcg/dose	Distribuidora	2.256,2553	1.961,7567	2.467,9025	1,26
	Fabricante				
	Farmácia/Drogaria				

[1] Valores atualizados para dezembro de 2006
[2] Razão entre o valor máximo e valor mínimo

4.3.3 COMPARAÇÃO DE PREÇOS DE MERCADO

Apenas dois medicamentos tinham seus preços de compra no MSH, permitindo a comparação dos preços no mercado nacional e internacional (Tabela 6). Para o alendronato de sódio 10mg e calcitonina spray nasal, a mediana do preço foi melhor para a compra efetuada pela SES/MG.

Tabela 6 – comparação de preços de medicamentos no mercado nacional e internacional

			Preço mediano (dólar)		
Medicamento	**Dosagem**	**Unidade**	**MSH**	**ABCFarma**	**SES/MG[1]**
Alendronato de sódio	10mg	comprimido	0,9643	1,4841	0,4510
Calcitonina spray nasal	200UI	dose	12,5789	5,8835	4,6448

[1] Valores atualizados para dezembro de 2006

Comparou-se também os preços dos medicamentos no mercado nacional: preços efetivamente pagos pela SES/MG e preços ao consumidor. Observou-se que a SES/MG adquiriu medicamentos por preços menores que os pagos pelo consumidor no mercado brasileiro, sendo que a média de diferença de preços foi de 51,5%. O alendronato de sódio 10mg foi o medicamento que teve maior diferença percentual, de 97,6% mais barato que o preço ao consumidor. E a teriparatida, o que teve a menor diferença percentual, 3,3% mais barata (Tabela 7).

Tabela 7 – comparação de preços de medicamentos no mercado nacional

Medicamento	Dosagem	Unidade	Preço mediano (real)[1]		Diferença (a-b/b)%
			SES/MG (a)	ABCFarma (b)	
Alendronato de sódio	10mg	Comprimido	0,0654	2,7090	-97,6
Alendronato de sódio	70mg	Comprimido	4,9264	15,9247	-69,1
Alfacalcidol	0,25mg	Cápsula	0,3052	2,5900	-88,2
Alfacalcidol	1,0mg	Cápsula	1,7594	5,5200	-68,1
Calcitonina spray nasal	200UI	Frasco	95,8527	176,1046	-45,6
Calcitriol	0,25mg	Cápsula	0,5303	2,1400	-75,2
Pamidronato dissódico	15mg	Frasco-amp	160,4413	203,4729	-21,1
Pamidronato dissódico	60mg	Frasco-amp	566,9490	694,6609	-18,4
Pamidronato dissódico	90mg	Frasco-amp	199,8536	1.035,3403	-80,7
Raloxifeno	60mg	Comprimido	4,3277	6,1137	-29,2
Risedronato	35mg	Comprimido	32,7863	41,8433	-21,6
Teriparatida	250mcg	Caneta injetora	2.269,1192	2.347,0995	-3,3

[1] Valores atualizados para dezembro de 2006

4.3.4 GASTOS COM MEDICAMENTOS

Durante todo o período analisado, os gastos da SES/MG com medicamentos excepcionais destinados ao tratamento da osteoporose foram superiores aos valores reembolsados pelo Ministério da Saúde para este fim. Em 2004, a diferença foi de mais de R$400 mil, em 2005 subiu para mais de R$5 milhões e em 2006 R$1,5 milhão só para os medicamentos utilizados no tratamento da osteoporose (Tabela 8). Em 2004, os gastos da SES/MG representavam 21,0% dos gastos despendidos para os medicamentos destinados ao tratamento da osteoporose. Em 2005, chegou a 72,0%. E, em 2006, 36,0% (Gráfico 1).

Observou-se que os gastos federais com os medicamentos para osteoporose, no ano de 2004 e 2005 representavam 1,8% dos gastos totais com os medicamentos excepcionais. No ano de 2006, esses gastos representavam 2,2%. Quanto aos gastos estaduais com os medicamentos para osteoporose, no ano de 2004 representavam 1,0% dos gastos totais com os medicamentos excepcionais, em 2005, 3,7% e em 2006, esses gastos representavam 2,3% (Tabela 8).

Tabela 8 – Descrição dos recursos gastos com medicamentos excepcionais

	Gastos (R$)[1]			
Ano	2004	2005	2006	Total
Fonte: Datasus (Gastos federais) a				
Osteoporose	1.491.645,57	2.010.476,92	2.704.441,09	6.206.563,58
Outros	83.330.943,81	112.044.085,84	118.880.992,20	314.256.021,85
Total	84.822.589,37	114.054.562,77	121.585.433,29	320.462.585,43
Fonte: SES/MG b				
Osteoporose	1.898.100,26	7.107.206,15	4.249.035,43	13.254.341,83

	Gastos (R$)[1]			
Ano	**2004**	**2005**	**2006**	**Total**
Outros	189.376.423,19	182.941.025,29	176.976.574,59	549.294.023,07
Total	191.274.523,45	190.048.231,44	181.225.610,01	562.548.364,90
Co-financiamento da SES/MG (Diferença (a-b))				
Osteoporose	-406.454,69	-5.096.729,23	-1.544.594,34	-7.047.778,25
Outros	-106.045.479,38	-70.896.939,45	-58.095.582,39	-235.038.001,22
Total	-106.451.934,08	-75.993.668,67	-59.640.176,72	-242.085.779,47

[1] Valores atualizados para dezembro de 2006

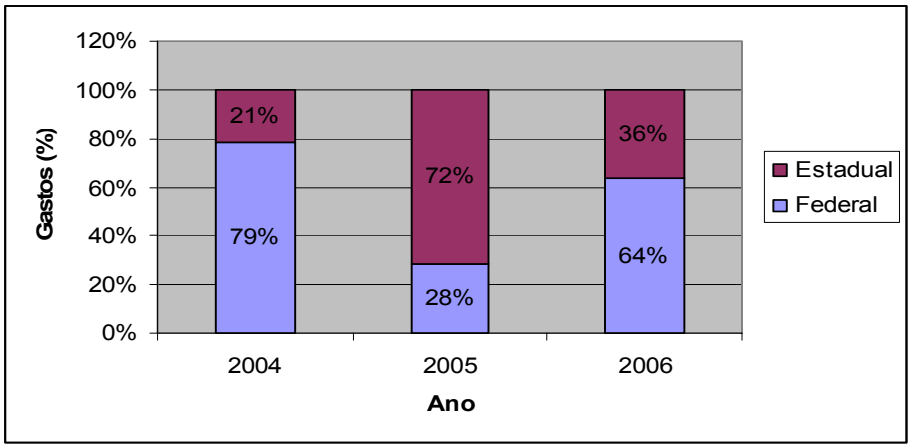


Gráfico 1 – Evolução temporal do financiamento dos medicamentos destinados ao tratamento da osteoporose, 2004-2006

4.3.5 COORTE HISTÓRICA

De acordo com os critérios selecionados para avaliação do gasto com medicamentos para o tratamento da osteoporose, identificou-se 4.734 indivíduos residentes em Minas Gerais, inscritos no Programa de Medicamentos Excepcionais do Ministério da Saúde, no período de 2000 a 2004. Destes, 94,3% eram do sexo feminino. A maioria dos pacientes tinha idade maior ou igual a 50 anos. 21,7% dos participantes iniciaram o tratamento em 2000, 21,1% em 2001, 27,9% em 2002, 15,6% em 2003 e 13,7% em 2004 (Tabela 9).

Tabela 9 – Descrição dos pacientes com osteoporose atendidos em Minas Gerais, Ministério da saúde, 2000-2004

	Freqüência absoluta	**Freqüência relativa (%)**
Sexo		
Masculino	271	5,7
Feminino	4463	94,3
Total	4734	100,0
Faixa etária (anos)		
15-19	4	0,1
20-29	18	0,4
30-39	47	1,0

	Freqüência absoluta	Freqüência relativa (%)
40-49	165	3,5
50-59	787	16,6
60-69	1655	35,0
70-79	1491	31,5
80 e mais	567	12,0
Total	4734	100,0
Ano de entrada no programa		
2000	1028	21,7
2001	999	21,1
2002	1320	27,9
2003	740	15,6
2004	647	13,7
Total	4734	100,0

Mais de 60% dos pacientes atendidos pelo Programa de Medicamentos Excepcionais do Ministério da Saúde, em Minas Gerais, iniciaram com o diagnóstico de osteoporose pós-menopáusica, sendo 41,4% com fraturas patológicas e 19,3%, sem fraturas (Tabela 10) (Gráfico 2).

Observa-se que o medicamento mais utilizado no início do tratamento foi o alendronato de sódio comprimido 10mg (57%), seguido da calcitonina (40,0%), alfacalcidol comprimido 0,25mcg (2,0%), calcitriol cápsula 0,25mcg (1,0%) e raloxifeno comprimido 60mg (0,1%) (Gráfico 3).

O gasto médio individual mensal com medicamentos foi de R$61,81 reais, mediana de R$49,11, com variação de R$1,76 a R$3.853,81 reais.

Tabela 10 – Distribuição de pacientes com osteoporose por diagnóstico no início do tratamento no Programa de Medicamentos Excepcionais do Ministério da saúde, 2000-2004

Diagnóstico (CID-10)	Freqüência absoluta	Freqüência relativa (%)
Osteoporose pós-menopáusica com fratura patológica	1958	41,4
Osteoporose pós-menopáusica	912	19,3
Osteoporose não especificada	751	15,9
Outras osteoporoses	239	5,0
Osteoporose idiopática	216	4,6
Osteoporose em distúrbios endócrinos	196	4,1
Outras osteoporoses com fratura patológica	129	2,7
Osteoporose induzida por drogas com fratura patológica	84	1,8
Osteoporose idiopática com fratura patológica	64	1,4
Osteoporose em outras doenças classificadas em outra parte	47	1,0
Osteoporose localizada [Lequesne]	35	0,7
Osteoporose pós-ooforectomia	24	0,5

Diagnóstico (CID-10)	Freqüência absoluta	Freqüência relativa (%)
Osteoporose de desuso	21	0,4
Osteoporose não especificada com fratura patológica	20	0,4
Osteoporose induzida por drogas	10	0,2
Osteoporose na mielomatose múltipla	8	0,2
Osteoporose pós-ooforectomia com fratura patológica	9	0,2
Osteoporose de desuso com fratura patológica	6	0,1
Osteoporose devida à má-absorção pós-cirúrgica	5	0,1
Total	4734	100,0

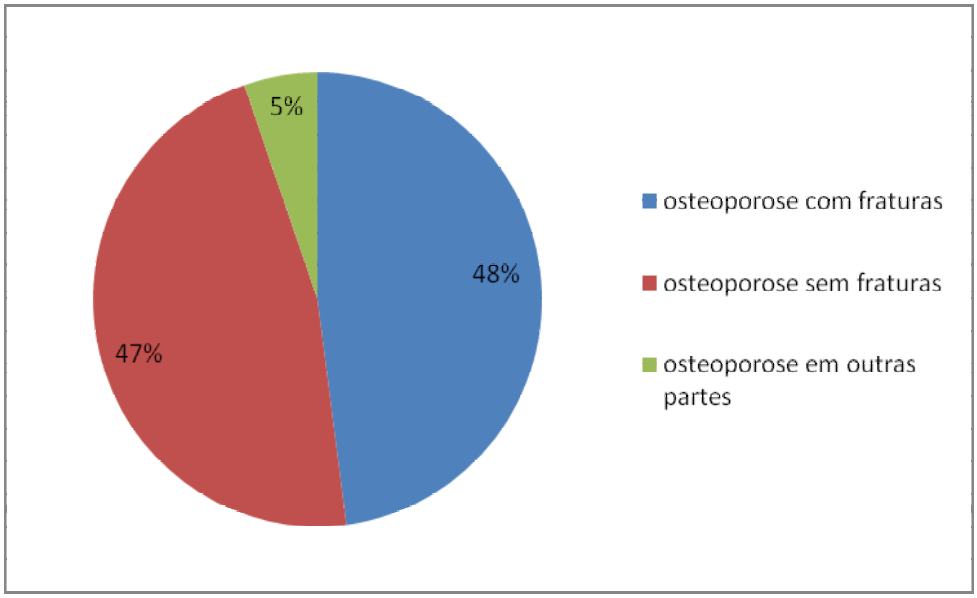


Gráfico 2 – Distribuição por diagnóstico, agrupado de acordo com o CID-10 em pacientes com osteoporose no início do tratamento no Programa de Medicamentos Excepcionais do Ministério da saúde, residentes em Minas Gerais, 2000-2004

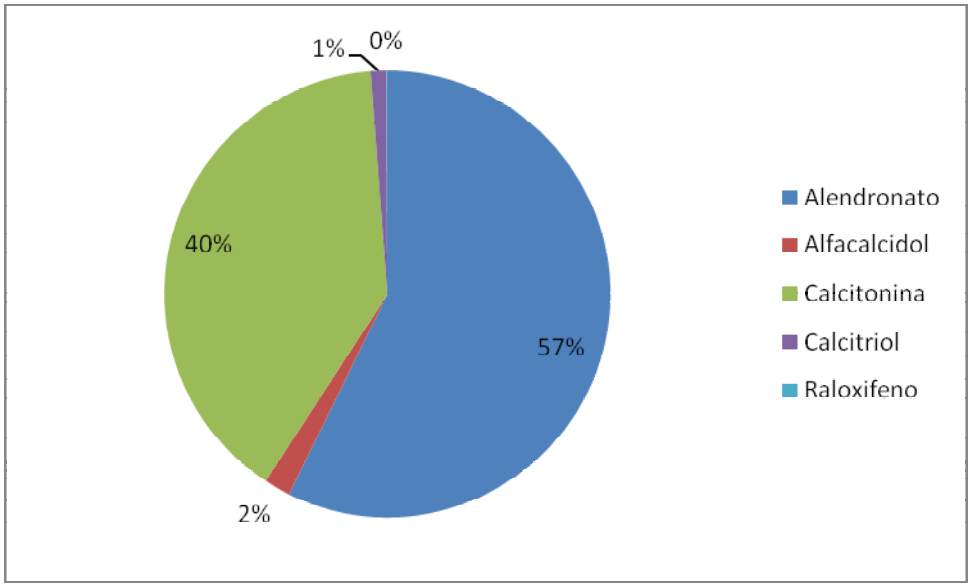


Gráfico 3 – Distribuição por tipo de medicamento utilizado por pacientes com osteoporose no início do tratamento no Programa de Medicamentos Excepcionais do Ministério da saúde, residentes em Minas Gerais, 2000-2004

4.3.5.1 Análise Univariada

Pela análise univariada, as variáveis linearmente relacionadas ao aumento do gasto médio individual mensal foram: sexo feminino, tipo de medicamento utilizado, diagnóstico no início do tratamento e ano de entrada no Programa de Medicamentos Excepcionais (Tabela 11).

Tabela 11 – Resultados da análise univariada

Variável	B	P valor	R^2
Sexo feminino	-6,990	0,000	0,00
Idade ≥ 68 anos	7,648	0,056	0,00
Tipo de medicamento			0,08
Raloxifeno/alendronato	64,942	0,393	
Calcitonina/alendronato	82,489	0,000	
Calcitriol/alendronato	19,520	0,280	
Alfacalcidol/alendronato	24,389	0,082	
Diagnóstico			0,01
Osteoporose com fratura/sem fratura	26,414	0,000	
Osteoporose outras partes/sem fratura	49,091	0,000	
Ano de entrada no programa			0,01
2001/2000	-23,932	0,000	
2002/2000	-24,576	0,000	
2003/2000	-40,560	0,000	
2004/2000	-38,017	0,000	

*As variáveis sublinhadas referem-se ao p valor≤0,25

4.3.5.2 Análise Multivariada

As variáveis que permaneceram no modelo final de regressão foram tipo de medicamento, diagnóstico e ano de entrada no programa. Juntas, estas variáveis explicam 11,0% da variação linear do gasto médio individual mensal. Pela análise da variância, pode-se afirmar que o modelo ajustado aos dados é significativo ($p<0,05$). Tomando-se o alendronato como referência, o uso de raloxifeno aumenta R$73,64 reais no gasto médio individual mensal, o de calcitonina aumenta em R$88,39 reais, o de calcitriol aumenta em R$30,33 reais e, por fim, o de alfacalcidol aumenta em R$33,00 reais. Em relação ao diagnóstico inicial, tendo osteoporose sem fraturas como referência, osteoporose com fraturas aumenta em R$4,01 reais no gasto médio individual mensal e osteoporose em doenças classificadas em outra parte aumenta em R$37,72 reais. Tendo como referência o ano 2000, ter entrado no programa em 2001 diminui o gasto médio individual mensal em R$18,31 reais. Em 2002 diminui R$31,08 reais. Em 2003 diminui R$49,82 reais. E, em 2004, diminui R$49,10 reais (Tabela 12).

Tabela 12 – Resultados da análise multivariada

Variáveis	B	P valor	R^2 ajustado
Tipo de medicamento			0,11
Raloxifeno/alendronato	73,638	0,327	
Calcitonina/alendronato	88,391	0,000	
Calcitriol/alendronato	30,333	0,090	
Alfacalcidol/alendronato	33,005	0,019	
Diagnóstico			
Osteoporose com fratura/sem fratura	4,077	0,324	
Osteoporose em outras partes/sem fratura	37,722	0,000	
Ano de entrada no programa			
2001/2000	-18,309	0,002	
2002/2000	-31,082	0,000	
2003/2000	-49,821	0,000	
2004/2000	-49,100	0,000	

4.4 DISCUSSÃO

Medicamentos para o tratamento da osteoporose comercializados no Brasil

São comercializados, em média 2,7 apresentações diferentes para cada princípio ativo de medicamento destinado ao tratamento da osteoporose. Vinte e oito laboratórios farmacêuticos produzem e/ou distribuem estes medicamentos no Brasil e 43% deles são de capital multinacional. Nenhum dos medicamentos para o tratamento da osteoporose é produzido por laboratórios oficiais.

Cabe aos laboratórios farmacêuticos oficiais o papel de regulador de mercado e promotor do acesso ao desenvolvimento científico e tecnológico do país na área farmacêutica. Os medicamentos excepcionais destinados ao tratamento da osteoporose têm grande impacto financeiro e epidemiológico para o SUS, havendo uma tendência ao aumento progressivo, já que são utilizados principalmente por pessoas de idades mais avançadas. Estes fatores deveriam ser considerados para a determinação das prioridades de produção dos laboratórios oficiais. A Portaria GM nº 2.577/2006, que atualmente regulamenta as ações e serviços do Componente de Medicamentos de Dispensação Excepcional, prevê investimentos estratégicos do governo no desenvolvimento tecnológico junto aos laboratórios públicos próprios em casos de necessidade[21].

Conceitualmente, os medicamentos essenciais são os destinados a atender as necessidades da maioria da população, devendo ser eficazes e seguros[22]. Além disso, devem estar disponíveis de forma contínua, nas formas farmacêuticas apropriadas, a um preço que os indivíduos e as

comunidades possam arcar. A Rename é a lista padronizada de medicamentos a serem utilizados em todos os níveis hierárquicos de atendimento e que deve ser referência para todas as instituições que integram o SUS.

Somente o suplemento calcitriol e o pamidronato dissódico constam na Rename, em sua última edição, mas não são especificamente para o tratamento da osteoporose. Embora os medicamentos para osteoporose sejam disponibilizados no SUS, não estão incluídos na lista de medicamentos essenciais. Considerando a alta prevalência desta doença (maior que 30% em mulheres acima de 49 anos)[8], a inclusão de alguns medicamentos na Rename poderia significar maior acesso da população a estes medicamentos, já que a Rename serve como referência às relações estaduais e municipais de medicamentos. Além disso, em várias ocasiões, a inclusão de um medicamento na lista tem impulsionado as empresas farmacêuticas a prosseguirem a fabricação dos produtos ou iniciar sua produção[23].

A acentuada globalização dos mercados, em especial, o fortalecimento de grandes conglomerados farmacêuticos e o abuso do direito à propriedade industrial tem acarretado conseqüências nefastas para o acesso de populações menos favorecidas aos produtos, tecnologias e serviços de saúde[23]. No setor farmacêutico, uma dada invenção patenteada pode se referir a um produto (uma molécula específica), um processo (processo de manufatura da molécula), uma indicação médica (efeito desta molécula no corpo humano) e/ou uma combinação de produtos (combinação de dose fixa de duas moléculas). Como conseqüência, um único medicamento pode estar protegido por um grande número de patentes distintas, cada uma relacionada à uma invenção diferente, sendo que detentores de patentes podem, de fato, ser capazes de estender o seu monopólio de 20 anos sobre a molécula básica. Este processo é conhecido como "*ever-greening*"[24]. De fato isto ocorre, a exemplo da calcitonina que, no total, terá uma patente de 42 anos.

Alguns medicamentos, embora estejam sob proteção patentária, são comercializados por diferentes empresas, visto que o Brasil passou a reconhecer as patentes após 1996, a partir da promulgação da Lei nº 9279/96, que entrou em vigor em abril de 1997[25]. Exemplos destes medicamentos incluem a calcitonina e risendronato. Após o reconhecimento das patentes no país, alguns fabricantes solicitaram o patenteamento para novos usos e novas formulações, como a calcitonina que foi patenteada para novo uso (osteoartrite) e nova formulação (administração oral).

Uma patente é válida para um determinado país, não existindo patente global ou internacional. Quando uma empresa diz ter patenteado um medicamento no mundo, isto na verdade significa que ela tem uma coleção completa de diferentes patentes, um para cada país ou região de interesse[24]. Para manter o caráter inovador do medicamento, ele é registrado simultaneamente em vários países, por isso, para vários medicamentos, embora já tenham sido requeridas patentes (reserva de mercado), não são efetivamente comercializados. A exemplo do etidronato e tiludronato, que são patenteados e não são comercializadas no Brasil.

No Brasil, o Centro de Políticas Farmacêuticas da Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca é o responsável pela vigilância do impacto do acordo sobre os Aspectos dos Direitos de Propriedade Intelectual relacionados com o comércio (ADPIC) e da globalização no acesso aos medicamentos na região das Américas. Em um estudo realizado neste centro, detectou-se uma tendência de aumento do número de solicitações de patentes apresentadas pela indústria farmacêutica no Brasil desde a aprovação da atual Lei de Patentes no Brasil, em maio de 1996. Quando considerado o país de origem das solicitações das patentes, os países desenvolvidos são responsáveis por mais de 95,0% do total. Além disso, observou-se no Brasil um aumento considerável das importações pela indústria farmacêutica, evidenciando crescente tendência quanto à dependência tecnológica externa. Assim, quando o Brasil concede uma patente à indústria farmacêutica, está protegendo, na realidade, as empresas estrangeiras titulares de patentes da competência externa e interna[26].

A lei brasileira permite contratos de transferência de tecnologia, que é o comprometimento entre as partes envolvidas, formalizado em um documento onde estejam explicitadas as condições econômicas da transação e os aspectos de caráter técnico. O Ato Normativo nº 135 de 15 de abril de 1997, que normaliza a averbação e o registro de contratos de transferência de tecnologia e franquia prevê contratos de licença de direitos (exploração de patentes ou de uso de marcas) e os de aquisição de conhecimentos tecnológicos (fornecimento de tecnologia e prestação de serviços de assistência técnica e científica), e os contratos de franquia. Os contratos de uso de marcas objetivam o licenciamento de uso de marca registrada ou pedido de registro depositado no INPI. Os contratos de fornecimento de tecnologia objetivam a aquisição de conhecimentos e de técnicas não amparados por direitos de propriedade industrial, depositados ou concedidos no Brasil, destinados à produção de bens industriais e serviços[27]. No mesmo estudo citado acima, analisou-se os contratos de transferência de

tecnologia, no qual se pode perceber que a grande maioria dos contratos se baseia somente na licença para uso do nome de marca, colaborando para o cenário desfavorável de desenvolvimento científico e tecnológico. Os contratos que poderiam contribuir para o melhoramento no desenvolvimento tecnológico da indústria farmacêutica nacional têm muito pouca representatividade no geral, como os contratos de Fornecimento de Tecnologia, que representam 5%, e os contratos de divisão de gastos em Pesquisa e Desenvolvimento, que representam quase 0%. Para os autores, os grandes beneficiários da Lei de Propriedade Intelectual não são as empresas brasileiras e sim, as corporações multinacionais que mantêm a hegemonia do mercado brasileiro[26].

Preços dos medicamentos

A dinâmica de competição da indústria farmacêutica está associada a características que impõem uma forte ação social voltada para o controle dos agentes privados: geração permanente de assimetrias de informações; existência de considerável grau de concentração em submercados (principalmente por classes terapêuticas); tendência a comportamento conivente entre as empresas; e relativa baixa elasticidade preço demanda em relação ao medicamento, visto que este não é escolhido pelo paciente. Tais fatores acarretam um importante papel regulatório por parte do Estado, a fim de se preservar o interesse social inerente à produção e à inovação de medicamentos[28].

A assimetria baseia-se no fato de que a escolha do produto farmacêutico não é realizada pelo próprio usuário e sim pelo médico, que é, muitas vezes, influenciado pelos representantes da indústria farmacêutica. Em muitos casos, não é o usuário quem compra o medicamento, podendo ser adquirido pelo sistema público de saúde ou por planos de saúde privados, que podem desconhecer as necessidades reais de medicamentos pela população[29].

O mercado farmacêutico também é caracterizado pela inelasticidade da demanda, visto que a demanda por medicamentos não varia significativamente quando ocorre variação de preços dos mesmos, depende do estado de saúde do usuário[28]. Entretanto, a demanda por medicamentos pode variar de acordo com a renda do usuário[30]. Pode também, muitas vezes, ser influenciada pela mídia, que é uma das ferramentas mais poderosas para motivar a demanda pelo consumidor final, formar opinião entre os que prescrevem e exercer pressão

sobre as políticas públicas. As formas de marketing atualmente influenciam o consumo ao agir de forma sutil sobre a formação da demanda[31].

O marketing industrial também influencia na elevação dos custos dos sistemas públicos de atenção a saúde, uma vez que diferentes processos de formação de opinião exercem pressão para a mudança do perfil das compras governamentais, caracterizando-se tal mudança pela adoção de medicamentos novos em lugar de produtos conhecidos, com eficácia e segurança bem estabelecidos[31].

Gadelha (2003) aponta para as transformações ocorridas no mercado farmacêutico: aumento da concentração no mercado mundial, exemplificado pelos processos de fusão e aquisição, principalmente entre as líderes; o surgimento de novas tecnologias; pressões por parte dos governos e outras organizações de saúde no sentido de controle de gastos e de preços; maior conscientização da população demandante de medicamentos; mudanças nos perfis de consumo (transições epidemiológicas); criação de novos mercados; e competição com drogas genéricas[28].

O quantitativo de medicamentos adquiridos no período analisado apresentou-se irregular, sendo a demanda possivelmente influenciada pelo marketing das indústrias farmacêuticas. Embora a maior quantidade dos medicamentos adquiridos tenha sido de alfacalcidol e o alendronato, sendo este indicado como primeira escolha no tratamento da osteoporose, os maiores valores gastos foram para os medicamentos calcitonina e teriparatida.

Comparação de preços de mercado

Em relação aos preços dos medicamentos, diferenças expressivas entre os valores mínimos e máximos foram observadas, indicativo de existência de diferentes processos de aquisição dos medicamentos. Diferenças muito acentuadas nos preços de aquisição de um mesmo produto aponta para a necessidade de um melhor planejamento de compras, visando o menor preço, já que se pressupõe que a qualidade dos medicamentos deva ser garantida mediante políticas e ações da Vigilância Sanitária. De fato pode-se perceber que esse planejamento já vem ocorrendo, uma vez que se observou uma tendência de queda dos preços médios dos medicamentos no decorrer dos anos. Isto pode estar relacionado com uma otimização do processo de compra e até mesmo do aumento do quantitativo adquirido, o que sem dúvida,

melhora o poder de barganha. A opção por adquirir diretamente do fabricante também pode ter influenciado positivamente nos resultados observados

O Conass ressalta que para alcançar bons e duradouros resultados no gerenciamento do Programa de Medicamentos Excepcionais é imprescindível qualificar as pessoas envolvidas e implementar as ações de forma planejada. Um bom gerenciamento deste programa deve ter como resultado a disponibilidade de medicamentos de qualidade, adquiridos em tempo oportuno, a custos acessíveis, armazenados, distribuídos e dispensados de forma a preservar suas características[19].

Comparação de preços de mercado

Apesar da análise dos dados permitir apenas a comparação de um medicamento produzido tanto por laboratório nacional quanto transnacional, os resultados estão coerentes com o fato de os medicamentos de marca, em geral, serem mais caros que os medicamentos similares, ou quando são patenteados, seus fabricantes praticam preços altos, haja vista a inexistência de concorrência.

Em relação ao mercado internacional, as compras efetivadas pela SES/MG mostraram-se eficientes, embora somente dois medicamentos tenham sido utilizados como comparadores. O fato de somente dois medicamentos terem sido encontrados na listagem do MSH sugere que os medicamentos para o tratamento da osteoporose não representam prioridades de tratamento, já que se trata de uma entidade que publica preços para medicamentos essenciais. Confirma esta assertiva, a ausência dos medicamentos para o tratamento da osteoporose na lista de medicamentos essenciais da Organização Mundial de Saúde[32].

O comparativo com os medicamentos no mercado nacional mostrou a eficiência da SES/MG em adquirir medicamentos para a osteoporose e a necessidade de programas de saúde pública de caráter universal que possam promover o acesso da população aos medicamentos. Sem dúvida, a aquisição destes medicamentos diretamente no mercado pelos indivíduos seria, muitas vezes, restringido pelo baixo poder aquisitivo da maioria da população, ressaltando-se a importância da oferta pública no acesso aos medicamentos. Dentre as diretrizes da Política Nacional de Medicamentos (PNM) (Portaria GM/MS nº 3916/98), está a prioridade da reorientação da assistência farmacêutica, aí incluída a garantia de acesso da população aos

medicamentos de custos elevados[33]. Lima et al (2007)[34] em uma pesquisa de base populacional relata que a proporção dos gastos privados com medicamentos utilizados pelos indivíduos com 60 anos ou mais de idade nos gastos totais em determinadas categorias terapêuticas, como as destinadas ao sistema músculo-esquelético, apresentou-se superior à proporção que estas categorias representaram no total de medicamentos utilizados.

Gastos com medicamentos

Segundo o Conass (2007), os motivos que levam ao elevado co-financiamento pelas Secretarias Estaduais referem-se ao ingresso de novos pacientes, diversidade e magnitude das ações e serviços envolvidos no processo[19]. Acrescente-se a isto a incorporação tecnológica que, sem dúvida, apresenta maiores preços unitários que as tecnologias pré-existentes.

As ações e serviços que compõem a Assistência Farmacêutica principalmente focada na gestão do Programa de Medicamentos Excepcionais são tão importantes quanto a disponibilidade dos recursos financeiros necessários à aquisição desses medicamentos. Para tanto, as Secretarias Estaduais de Saúde devem buscar a organização da área de Assistência Farmacêutica nos seus aspectos operacionais e administrativos, de forma a racionalizar e otimizar os recursos existentes[19].

Coorte histórica

Observa-se semelhança no perfil dos pacientes com osteoporose, atendidos pelo Programa de Medicamentos Excepcionais do Ministério da Saúde, tanto em nível nacional quanto em nível regional (Minas Gerais)[35]. A população osteoporótica residente em Minas Gerais atendida pelo programa é predominantemente do sexo feminino, com idade igual ou superior a 50 anos. O diagnóstico principal foi de osteoporose pós-menopáusica, sendo que quase metade dos usuários apresentou fraturas patológicas. Este fato torna-se particularmente relevante, visto que, muitas vezes, as dificuldades no acesso às consultas especializadas e aos exames que confirmam o diagnóstico, neste caso a densiometria óssea, tornam-se barreiras ao uso dos medicamentos[19]. Muitas vezes, a osteoporose é detectada no nível terciário, após a ocorrência de fratura e não no nível secundário de atenção à saúde, como deveria ser. A ocorrência de

fraturas é responsável por alta morbi-mortalidade dos pacientes, além de alto impacto financeiro.

Na avaliação dos fatores associados ao gasto médio individual mensal com medicamentos identificou-se na análise multivariada que as variáveis que estavam linearmente relacionadas ao aumento desse gasto foram: tipo de medicamento utilizado, diagnóstico de osteoporose e ano de entrada no programa, explicando 11,0% da variação linear do gasto médio individual mensal.

Tendo como referência o alendronato, o tipo de medicamento que mais incide na variação do gasto médio individual mensal foi a calcitonina (aumento de R$88,39/mês). O segundo foi o raloxifeno (aumenta de R$73,64/mês). O uso de alfacalcidol e calcitriol aumentam o gasto médio individual mensal por serem utilizados como suplementos alimentares, complementar aos outros medicamentos. Deve-se ressaltar que o alendronato de sódio é o medicamento preconizado como primeira escolha no tratamento da osteoporose pós-menopáusica. Este medicamento apresenta boa eficácia antifratura e na redução da DMOev e menor gasto médio individual mensal quando utilizado no início do tratamento em pacientes com osteoporose em Minas Gerais.

Tomando-se como referência o ano de 2000, ter entrado no programa em 2001 diminui o gasto médio individual mensal em R$18,31 reais. Em 2002 diminui R$31,08 reais. Em 2003 diminui R$49,82 reais. E, em 2004, diminui 49,10 reais. Isto ocorre possivelmente devido às alterações dos valores dos medicamentos fixados pelo Ministério da Saúde. Observa-se que todos os medicamentos tiveram seus preços reduzidos ao longo dos anos de 2001 e 2006. Com exceção dos medicamentos calcitonina ampola 100UI e calcitriol ampola 1mcg, que tiveram seus preços aumentados em 2006 (Tabela 13).

Tabela 13 – Evolução temporal dos preços dos medicamentos excepcionais destinados ao tratamento da osteoporose

			Portaria				
Medicamento	**Unidade**	**Dosagem**	**125/2001[36]**	**341/2001[37]**	**346/2002[38]**	**1.318/2002[39]**	**2.577/2006[21]**
Alendronato	Comp	10mg	0,45	0,45	0,26	0,21	0,06
Alendronato	Comp	70mg	-	-	-	-	0,42
Alfacalcidol	Comp	0,25mcg	0,91	0,91	0,91	0,75	0,17
Alfacalcidol	Comp	1mcg	3,49	3,49	3,49	2,86	2,30
Calcitonina	Frasco	200UI	65,82	65,82	65,82	53,97	50,24
Calcitonina	Frasco	100UI	50,10	40,35	36,35	29,81	-
Calcitonina	Ampola	50UI	6,63	6,63	7,06	5,79	-

Medicamento	Unidade	Dosagem	Portaria				
			125/2001[36]	341/2001[37]	346/2002[38]	1.318/2002[39]	2.577/2006[21]
Calcitonina	Ampola	100UI	10,90	10,90	10,90	8,94	11,68
Calcitriol	Cápsula	0,25mcg	0,91	0,83	0,79	0,65	0,29
Calcitriol	Ampola	1mcg	3,49	3,49	3,49	2,86	7,74
Raloxifeno	Comp	60mg	-	-	-	2,57	2,85
Pamidronato	Fr-amp	30mg	-	-	-	-	60,5
Pamidronato	Fr-amp	60mg	-	-	-	-	93,6
Pamidronato	Fr-amp	90mg	-	-	-	-	125,98
Risedronato	Comp	35mg	-	-	-	-	0,42

*Comp=Comprimido
*Fr-amp=Frasco-ampola

Outro fator, não abordado nesta análise, que pode explicar o gasto com medicamentos é a renda da população. A população de alta renda utiliza os medicamentos prescritos pelos médicos, com preferência pelos de última geração tecnológica. A população de renda baixa apresenta, por sua vez, uma demanda inelástica ao preço, pois mesmo com uma queda significativa do preço do medicamento, a renda baixa destes usuários torna o seu consumo difícil. Já a população dos estratos intermediários de renda tem o seu consumo de medicamentos influenciado por variações nos preços dos mesmos[29]. Esta lógica é mantida para os gastos públicos com os medicamentos, uma vez que, usuários de baixa renda, muitas vezes, não conseguem entrar no programa devido às dificuldades no acesso às consultas especializadas e aos exames que confirmam o diagnóstico e os usuários de alta renda já entram no programa com diagnóstico estabelecido e exames comprobatórios realizados no serviço particular[19].

Uma limitação desta análise é o fato da base de dados incorporar apenas as informações ambulatoriais e não as do nível hospitalar. As fraturas osteoporóticas, por exemplo, poderiam apresentar maior significância no aumento do gasto médio individual mensal com medicamentos. Dados do Datasus mostram que em Minas Gerais em 2000 foram 938 internações hospitalares devido a transtornos da densidade e da estrutura óssea; em 2001 foram 853; em 2002, 1251; 2003, 1769; e, em 2004, 1750 internações[40].

4.5 CONCLUSÃO

São comercializados 11 diferentes medicamentos para o tratamento da osteoporose no Brasil, por 28 laboratórios farmacêuticos, sendo que quase a metade é de capital multinacional. Nenhum dos medicamentos é produzido por laboratórios oficiais. Somente o suplemento

calcitriol e o pamidronato dissódico constam na Rename, em sua última edição, mas não são especificamente para o tratamento da osteoporose. Recomenda-se maior incentivo ao desenvolvimento de novos fármacos destinados ao tratamento da osteoporose e à produção nacional, principalmente por parte dos laboratórios farmacêuticos oficiais. Além disso, sugere-se estudos para a inclusão de medicamentos excepcionais na Rename.

Os medicamentos para o tratamento para osteoporose, em sua maioria, estão sob proteção patentária. A calcitonina tem várias patentes diferentes, somando um total de 42 anos de proteção patentária. Após o reconhecimento das patentes no país, este medicamento foi patenteado para novo uso (osteoartrite) e nova formulação (administração oral), embora o princípio ativo já fosse comercializado no país desde 1988. Para alguns medicamentos como etidronato e tiludronato, embora já tenham sido requeridas patentes, não são efetivamente comercializados no Brasil. Recomenda-se maior rigor para o registro de patentes de medicamentos no Brasil, sendo objeto de patente somente as alternativas que realmente representarem uma inovação tecnológica.

Em relação às compras de medicamentos destinados ao tratamento da osteoporose entre 2004 e 2006 pela SES/MG, o quantitativo de medicamentos adquiridos no período analisado apresentou-se irregular. E, embora a maior quantidade dos medicamentos adquiridos tenha sido de alfacalcidol e o alendronato, os maiores valores gastos foram para o medicamento calcitonina e teriparatida. Observaram-se diferenças expressivas entre os preços unitários mínimos e máximos dos medicamentos, com tendência de queda dos preços médios dos medicamentos no decorrer dos anos. Os medicamentos produzidos pelos laboratórios transnacionais mostraram-se mais caros que os produzidos pelos laboratórios de capital nacional. Em relação ao mercado nacional e internacional, as compras realizadas pela SES/MG mostraram-se eficientes. Recomenda-se reestruturação sistemática do processo de compra de medicamentos excepcionais, para otimização do processo e garantia de que o menor preço seja de fato executado.

A análise mostrou elevado co-financiamento pela SES/MG em relação aos medicamentos destinados ao tratamento da osteoporose. Soma-se à isto os gastos com a administração e gerenciamento do programa que não estão incluídos na análise. Recomenda-se rigor na organização da Assistência Farmacêutica Estadual, de forma a racionalizar e otimizar os recursos existentes.

Os pacientes com osteoporose, residentes em Minas Gerais e atendidos pelo Programa de Medicamentos Excepcionais do Ministério da Saúde, são predominantemente do sexo feminino, com idade igual ou superior a 50 anos. O diagnóstico principal foi de osteoporose pós-menopáusica, sendo a metade dos usuários com presença de fraturas patológicas. O medicamento mais utilizado no início do tratamento foi o alendronato de sódio. Os fatores associados ao gasto médio individual mensal foram o tipo de medicamento, o diagnóstico no início do tratamento e o ano de entrada no programa. O medicamento que mais incidiu na variação do gasto médio individual mensal foi a calcitonina e o raloxifeno. Diagnóstico de osteoporose com fraturas e osteoporose em doenças classificadas em outra parte implicam em gastos mais elevados. Em relação ao ano de entrada no programa, há uma relação inversa entre o gasto e o ano.

Em relação aos protocolos clínicos, deveria ser estabelecido prioridade de uso do alendronato, dado a eficácia antiosteoporose e os critérios de custo, reservando os mais caros, para casos em que houvesse intolerância ou falha terapêutica com o tratamento inicial. Recomenda-se constante revisão dos protocolos clínicos, afim de que se estabeleçam critérios de utilização dos medicamentos para osteoporose e o estabelecimento de mecanismos que verifiquem se os mesmos estão sendo seguidos.

Deve-se acrescentar a importância da prevenção de fraturas osteoporóticas, por meio de triagens clínicas e exames que detectem precocemente a osteoporose, afim de que se inicie o tratamento o mais cedo possível, auxiliando na redução da morbi-mortalidade e dos custos com o tratamento, já que, como visto, a presença de fraturas patológicas impactam no gasto médio individual mensal com medicamentos. Além das ações de prevenção, deve-se promover a saúde, com medidas que melhorem a qualidade de vida dos indivíduos e reduzam os fatores de risco associados à doença, como redução do tabagismo, alimentação saudável e exercícios físicos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Reginster JY, Burlet N. Osteoporosis: a still increasing prevalence. Bone 2006; 38:S4-S9.

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

3. Kanis JA, JohnellO. Requeriments for DXA for the management of osteoporosis in Europe. Osteoporos Int 2004; 16:229-38.

4. 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.

5. Roux C, Fechetenbaum, Kolta S, Briot K. Mild prevalent and incident vertebral fractures are risk factors for nem fractures. Osteoporos Int 2007; 18:1617-1624.

6. Szejnfeld VL, Jennings F, Castro CHM Pinheiro MM, Lopes, AC. Conhecimento dos médicos clínicos do Brasil sobre as estratégias de prevenção e tratamento da osteoporose. Rev Bras Reumatol 2007; 47(4):251-257.

7. 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

8. 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.

9. Dicionário de Especialidades Farmacêuticas. Jornal Brasileiro de Medicina 2006/2007; 35ed.

10. Instituto Nacional de Propriedade Intelectual – INPI. Consulta à base de dados. Disponível em: http://pesquisa.inpi.gov.br/MarcaPatente. Acesso em 19 set 2007.

11. Portaria nº 2.475. Aprova a 4.ª edição da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME). Diário Oficial da União 2006; 13 out.

12. Management Sciences for Health. Drug Price 2006. http://erc.msh.org/mainpage.cfm?file=1.0.htm&id=1&temptitle=Introduction&module=DMP&language=English. (acessado em 30/out/2007)

13. Lei n. 10.742. Define normas de regulação para o setor farmacêutico, cria a Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos - CMED e altera a Lei no 6.360, de 23 de setembro de 1976, e dá outras providências. *Diário Oficial da União 2003;* 07 out.

14. Associação Brasileira do Comércio Farmacêutico. Revista ABCFARMA. Ano 14, nº 175. Março 2006. Volume 1.

15. Associação Brasileira do Comércio Farmacêutico. Revista ABCFARMA. Ano 14, nº 176. Abril 2006. Volume 1.Brasil. Portaria nº3.916 de 30 de outubro de 1998. Aprova a Política Nacional de Medicamentos.

16. Resolução CMED nº 1, de 21 de fevereiro de 2006. Publicada no D.O.U.: 24/02/2006. Estabelece os critérios de composição de fatores para o ajuste de preços de medicamentos a ocorrer em 31 de março de 2006.

17. Drummond MF, O'Brien BJ, Torrance GW. Métodos para la evaluación económica de los programas de asistencia sanitaria. 2ed. España, Diaz de Santos: 2001. 364p

18. Ministério da Saúde. Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias para o Ministério da Saúde. 2007. Versão preliminar. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/diretrizes_metodologicas_ave.pdf. Acesso em dez/2006.

19. Brasil. Conselho Nacional de Secretários de Saúde. Assistência Farmacêutica no SUS / Conselho Nacional de Secretários de Saúde. – Brasília: CONASS, 2007. 186p

20. Cherchiglia ML, Guerra Júnior AA, Andrade EIG, Machado, CJ, Acurcio FA, Meira Júnior W et al. A construção da base de dados nacional em Terapia Renal Substitutiva (TRS) centrada no indivíduo: aplicação do método de linkage determinísticoprobabilístico. R. bras. Est. Pop. 2007; 24 (1):163-167.

21. 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

22. WHO. World Health Organization. *Report of the WHO Expert Commitee on national drug policies*. Geneva: WHO, 1995.

23. Weerasuriya K, Brudon P. Essential drugs concept needs better implementation. *Essential Drugs Monitor*. Geneva, Switzerland: WHO. Double Issue – n. 25-26, 1998.

24. Boulet P, Garrison C, Hoen E 't. Patente de medicamentos em evidência. Reino Unido: Médicos Sem Fronteiras, 2005.

25. Lei nº 9279/1996. Regula direitos e obrigações relativos à propriedade industrial. Diário Oficial da União 1996; mai/15.

26. Bermudez JAZ, Oliveira MAO. La Propriedad Intelectual em el Contexto del Acuerdo de la OMC sobre los ADPIC. Rio de Janeiro: ENSP, 2006.

27. Ato Normativo nº 135/1997. Normaliza a averbação e o registro de contratos de transferência de tecnologia e franquia. mai/15

28. Gadelha CAG, Quental C, Fialho BC. Saúde e inovação: uma abordagem sistêmica das indústrias da saúde. Cad Saúde Pública 2003; 19(1):47-59.

29. Andrade et al., 2001 apud Lima, Marina Guimarães. Gastos com medicamentos utilizados por aposentados e pensionistas do INSS, com idade igual ou superior a 60 anos, em Belo Horizonte/M. Dissertação 2006. Faculdade de Farmácia. 230 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas). Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2006.

30. Frenkel J. O mercado farmacêutico brasileiro: a sua evolução recente, mercados e preços. In: Negri B, Di Giovanni G. (Coord.). Brasil: Radiografia da Saúde. 1ed., Campinas, SP: Unicamp/IE, 2001.

31. Pinheiro, ES. A indústria farmacêutica transnacional e o mercado brasileiro. In: Bonfim, JRA, Bermudez, JAZ, organizadores. Medicamentos e a reforma do setor saúde. São Paulo: Hucitec/Sobravime, 1999, p. 165-178.

32. WHO. WHO Model List of Essential Medicines. 15 list, March 2007. http://www.who.int/medicines/publications/EML15.pdf. Acesso em 15 de novembro de 2007.

33. Portaria nº 3916 de 30 de outubro de 1998. Aprova a Política Nacional de Medicamentos. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 30 out.1998.

34. Lima MG, Ribeiro AQ, Acurcio FA et al. Composição dos gastos privados com medicamentos utilizados por aposentados e pensionistas com idade igual ou superior a 60 anos em Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil. Cad. Saúde Pública 2007; 23 (6):1423-1430.

35. Acurcio FA, Andrade EIG, Cherchiglia ML, Guerra Jr AA et AL. Projeto Avaliação Farmacoeconômica e Epidemiológica do Programa de Medicamentos Excepcionais do SUS Brasil, 2000-2005. GPFE/UFMG, GPES/UFMG. Relatório Técnico Final, 2008, xxxp.

36. Portaria SAS n° 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.

37. Portaria SAS nº 341 de 22 de agosto de 2001. Defini, para o Grupo 36 da Tabela Descritiva do SIA/SUS, a forma e a redação estabelecidas no Anexo desta Portaria.

38. Portaria nº 346, de 14 de maio de 2002. Defini, 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.

39. Portaria GM nº 1.318, de 23 de julho de 2002. Defini, 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.

40. Assistência à saúde: Morbidade hospitalar (banco de dados na internet): Ministério da Saúde. Disponível em: www.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sih/cnv/mrmg.def. Acesso em fev/2007.

41. 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

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A análise farmacoeconômica analisa os custos e os benefícios da farmacoterapia para o sistema de saúde e para a sociedade[10]. Em um conceito mais amplo, esta ciência econômica é aplicada aos fenômenos e problemas relacionados ao tema da política farmacêutica de um país, permitindo, desta forma, reavaliar os medicamentos e otimizar dos recursos a serem empregados[11,12]. Os estudos farmacoeconômicos tornam-se, então, essenciais na consolidação da Política Nacional de Medicamentos (PNM), como instrumento de medida da eficiência, constituindo-se ferramenta imprescindível na construção de um mercado racional de medicamentos e de uma assistência farmacêutica resolutiva para o país [13].

A fim de subsidiar as tomadas de decisão, os estudos de revisão, caracterizados como revisão sistemática, estabelecem consistência das informações veiculadas e avaliam se seus resultados podem ser extrapolados para a população em geral ou a um paciente em particular[14]. A partir do estudo de revisão sistemática conduzido, pode-se concluir que, em mulheres com osteoporose na pós-menopausa, a DMOev pode ser aumentada e fraturas vertebrais podem ser prevenidas eficazmente com tratamento medicamentoso. Os bifosfonatos, principalmente o alendronato na dose de 10mg/dia e o ibandronato via intravenosa têm demonstrado sua eficácia clínica, inclusive sobrepondo-se ao raloxifeno. A associação entre estrógeno e alendronato mostrou ação sinérgica no aumento da DMOev. Entretanto, existem controvérsias quanto à eficácia da terapia de reposição hormonal e seu uso tem sido associado ao aumento do risco de doenças. A teriparatida e o monofluorfosfato também demonstraram eficácia antiosteoporótica, embora não haja evidências suficientes de que a eficácia antifratura da teriparatida seja superior à dos bifosfonatos. Já a calcitonina e o ranelato de estrôncio não demonstraram evidências clínicas de aumentos expressivos da DMOev e redução de fraturas vertebrais. Cálcio e vitamina D carecem de dados que comprovem sua eficácia, não obstante o

[10] Townsend RJ. Post marketing drug research and development. Drug Intell Clin Pharm. 1987 p. 134-6.

[11] Pereira J. Glossário de Economia da Saúde, em Economia da Saúde: Conceito e contribuição para a Gestão da Saúde. IPEA. Brasília. P. 271-93. 1995

[12] Follador W. Farmacoeconomia: promovendo o uso racional de medicamentos com qualidade de vida. In: Zubioli A. A farmácia Clínica na farmácia comunitária. Rio de Janeiro: Ethosfarma, 2001.

[13] Mota DM, Fernandes MEP, Coelho HLL. Farmacoeconomia: um instrumento de eficiência para a Política de Medicamentos do Brasil. Acta Farm Bonaerense 2003; 22(2):177-86.

[14] Riera R, Abreu, MM, Ciconelli RM. Revisões sistemáticas e metanálises na reumatologia. Revista Brasileira de Reumatologia 2006;46:8-11.

cálcio (500-1000mg/D) e/ou vitamina D (400-800UI/D) foram dados aos pacientes em todos os grupos de tratamento das triagens clínicas publicadas, sendo algumas vezes, referidos como o placebo.

No artigo de avaliação econômica o destaque maior do problema em estudo, e que se pode correlacionar à revisão sistemática, foi em relação aos medicamentos adquiridos pela SES/MG. Pode-se observar que o maior quantitativo de medicamentos adquirido no período foi de alendronato (para o qual existe eficácia clínica comprovada) e alfacalcidol (o qual, embora não haja estudos específicos, deve ser dado aos pacientes como suplemento).

O paradoxo consiste nos gastos com os medicamentos. Embora o maior quantitativo adquirido tenha sido para os medicamentos citados, os maiores valores gastos foram para os medicamentos calcitonina e teriparatida. Sendo que a calcitonina não demonstrou evidências clínicas de aumentos expressivos da DMOev e na redução de fraturas vertebrais. E, para a teriparatida, há eficácia antiosteoporótica, mas não existem evidências suficientes que sua eficácia antifratura seja superior à dos bifosfonatos.

Sugere-se maior critério na utilização destes medicamentos, devendo ser considerados como opção de escolha somente em ocasiões em que as alternativas tradicionais e com eficácia comprovada já não apresentarem resultados satisfatórios, em indivíduos com características específicas. O que irá resultar na racionalização dos gastos com medicamentos para osteoporose, garantindo maior acesso ao tratamento à população, ao menor custo possível.

As principais limitações do estudo foram a ausência de estudos de avaliação econômica no Brasil com os quais se pudesse comparar os resultados obtidos e a falta de estudos de avaliação de efetividade dos medicamentos, principalmente na população brasileira.

As políticas públicas, em especial, a política nacional de medicamentos, bem como todas as ações e estratégias decorrentes dessas, devem buscar a articulação e o aperfeiçoamento das instituições públicas e privadas envolvidas com a oferta de medicamentos, como forma de garantia de acesso a esses produtos.

APÊNDICE A - PROJETO DE PESQUISA

Cristina Mariano Ruas Brandão

AVALIAÇÃO FARMACOECONÔMICA DOS MEDICAMENTOS DESTINADOS AO TRATAMENTO DA OSTEOPOROSE DO PROGRAMA DE MEDICAMENTOS EXCEPCIONAIS DO MINISTÉRIO DA SAÚDE

Projeto de dissertação apresentada ao Programa de Pós Graduação em Saúde Pública da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito para parcial para qualificação do projeto de Mestrado.

Orientador: Francisco de Assis Acurcio

Belo Horizonte
2006

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO 5
2. OBJETIVOS 12
2.1. OBJETIVOS ESPECÍFICOS 12
3. FORMA DE DEFESA DA DISSERTAÇÃO 13
4. METODOLOGIA 14
4.1. ARTIGO 1 – REVISÃO SISTEMÁTICA DOS MEDICAMENTOS DESTINADOS AO TRATAMENTO DA OSTEOPOROSE EM MULHERES NA PÓS-MENOPAUSA 14
4.1.1. ESTRATÉGIAS DE BUSCA 14
4.1.2. CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE 15
4.1.3. QUALIDADE DOS ESTUDOS 15
4.1.4. EXTRAÇÃO, TABULAÇÃO E ANÁLISE DOS DADOS 16
4.2. ARTIGO 2 – ANÁLISE FARMACOECONÔMICA DOS MEDICAMENTOS DO PROGRAMA DE MEDICAMENTOS EXCEPCIONAIS DESTINADOS AO TRATAMENTO DA OSTEOPOROSE 17
4.2.1. DESENHO DO ESTUDO 17
4.2.2. FONTE DE DADOS E VARIÁVEIS..... 17
4.2.3. PROCESSAMENTO DE DADOS 22
4.2.4. TRATAMENTO E ANÁLISE DE DADOS 22
5. RESULTADOS – O QUE SE ESPERA 24
6. ASPECTOS ÉTICOS 24
7. CRONOGRAMA 25
8. VIABILIDADE DO PROJETO 26
9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS 27
ANEXO 1 29

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Gastos do Ministério da Saúde com medicamentos excepcionais comparados aos gastos totais com programas de medicamentos* de 1995 a 2005 em reais 7

Tabela 2 – Preços dos medicamentos para o tratamento diário da osteoporose fixados pelo Ministério da Saúde em 2003 10

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Critérios Densiométricos da Organização Mundial da Saúde 8

Quadro 2 – Descrição das variáveis analisadas e da fonte dos dados, de acordo com os objetivos propostos 18

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 – Crescimento do número de medicamentos excepcionais padronizados pelo MS em substância ativa e apresentação farmacêutica por ano, Brasil, 1984-1999. Fonte: Silva (2000) 5

ABREVIATURAS

APAC	Autorização de Procedimentos de Alta Complexidade/Alto Custo
CONASS	Conselho Nacional de Secretários de Saúde
FAEC	Fundo de Ações Estratégicas e Compensação
GPES	Grupo de Pesquisas em Economia da Saúde
GPFE	Grupo de Pesquisas em Farmacoepidemiologia
MS	Ministério da Saúde
NOAS	Norma Operacional de Assistência à Saúde
SES	Secretarias de Estado da Saúde
SES/MG	Secretaria de Estado da Saúde de Minas Gerais
SUS	Sistema Único de Saúde
UFMG	Universidade Federal de Minas Gerais

1. INTRODUÇÃO

O Programa de Medicamentos de Dispensação em Caráter Excepcional/Alto Custo foi criado pelo Ministério da Saúde (MS) em 1993. Essa iniciativa proporcionou o acesso gratuito da população a um conjunto de medicamentos, em geral de alto custo, destinado ao tratamento de doenças específicas que atingem um número relativamente reduzido de pacientes, os quais, na grande maioria das vezes, os utilizam por períodos prolongados. Entre esses usuários estão os pacientes transplantados, os portadores de insuficiência renal crônica, osteoporose, esclerose múltipla, hepatite viral crônica B e C, epilepsia e esquizofrenia refratárias, doenças genéticas como a fibrose cística, Doença de Gaucher, dentre outras (Ministério da Saúde, 2005).

No início do programa eram padronizadas 15 substâncias em 31 apresentações. Desde então esse número vem aumentando, como pode ser visto no Gráfico 1. O crescimento de 1993 até 2000 foi de mais de 100%. Atualmente, a tabela de Medicamentos vigente é a aprovada pela Portaria GM/MS nº 1.318, de 23 de julho de 2002, complementada pela Portaria SAS/MS nº 921, de 22 de novembro de 2002. Juntas essas Portarias contemplam 105 substâncias ativas em 220 formas de apresentação, ou seja, 90 substâncias e 189 apresentações a mais que no início do programa (Brasil, 2002a; Brasil, 2002b).

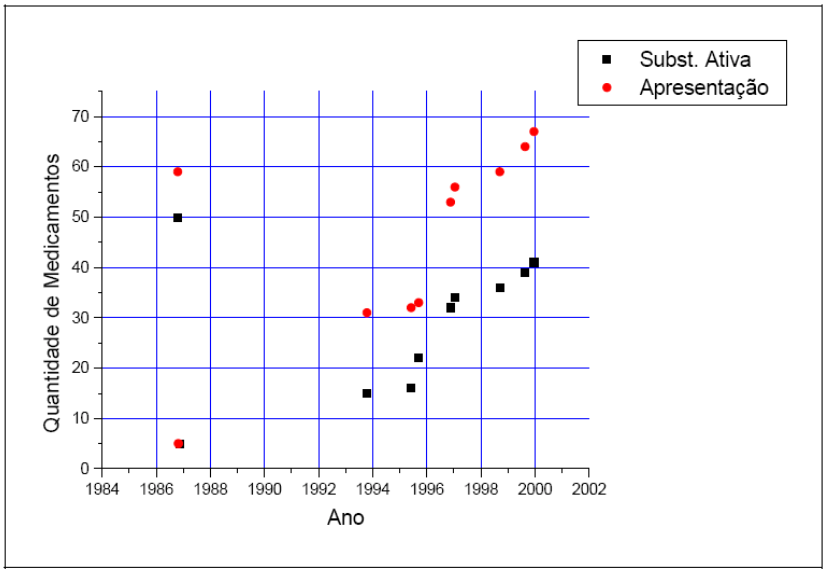


Gráfico 1 – Crescimento do número de medicamentos excepcionais padronizados pelo MS em substância ativa e apresentação farmacêutica por ano, Brasil, 1984-1999. Fonte: Silva (2000)

A Norma Operacional de Assistência à Saúde 01/2002 - NOAS 01/2002 - determina que o financiamento das ações de alta complexidade/ alto custo é de responsabilidade do MS. E que a garantia de acesso aos procedimentos de alta complexidade é de responsabilidade solidária entre o MS e as Secretarias de Saúde dos estados e do Distrito Federal. Segundo essa mesma norma, o Gestor Estadual (Secretário Estadual de Saúde) é responsável pela gestão da política de alta complexidade/ alto custo no âmbito do estado, mantendo vinculação com a política nacional, sendo consideradas intransferíveis as funções de definição de prioridades assistenciais e programação da alta complexidade (Brasil, 2002d).

O recurso financeiro disponibilizado pelo MS para o financiamento desse Programa de Saúde está consignado no Fundo de Ações Estratégicas e Compensação – FAEC. Este recurso é repassado mensalmente aos estados e ao Distrito Federal, com base na média trimestral da informação apresentada por cada um deles através da Autorização de Procedimentos de Alta Complexidade/Alto Custo (APAC). Esse sistema permite a identificação do paciente, sendo obrigatória a autorização prévia do gestor e a emissão de APAC.

Os gastos com Medicamentos Excepcionais dentre os gastos com outros Programas de Medicamentos do MS vêm crescendo anualmente (Tabela 1). Em 1995 estes gastos representavam 14,9%. Em 2005, esse percentual praticamente dobrou, representando 35% dos gastos do MS com Programas de Medicamentos (Ministério da Saúde, 2005).

Embora os recursos destinados ao financiamento dos medicamentos excepcionais sejam do nível federal, com execução descentralizada para estados e Distrito Federal, o Programa tem tido crescente participação financeira dos entes federados estaduais. Em 2003, os recursos estaduais chegaram a 50% do gasto total sem incluir os gastos operacionais dos executores (Ministério da Saúde, 2005).

Segundo o Conselho Nacional de Secretários de Saúde - CONASS, o total aproximado de gastos do Sistema Único de Saúde com medicamentos Excepcionais em 2003 foi de R$ 1,050 bilhão. Deste total, os estados gastaram quase a metade e o restante foi financiado pelo MS. Um dos motivos dessa divisão de encargos é o fato de que o ressarcimento aos estados pela compra dos insumos são, em muitos casos, inferiores aos valores de mercado e não inclui o custo dos medicamentos distribuídos por decisões judiciais que não estão no *menu* do Programa (Ministério da Saúde, 2005).

Tabela 1 - Gastos do Ministério da Saúde com medicamentos excepcionais comparados aos gastos totais com programas de medicamentos* de 1995 a 2005 em reais.

Ano	Medicamentos Excepcionais (a)	Gastos com programas* do Ministério da Saúde (b)	% a/b
1995	175.496.782	1.179.932.139	14,9
1996	151.068.456	650.475.963	23,2
1997	343.607.097	1.490.642.322	23,1
1998	326.226.438	1.453.971.558	22,4
1999	312.601.623	1.900.208.129	16,5
2000	538.784.219	2.028.498.092	26,6
2001	611.819.085	2.008.308.012	30,5
2002	498.176.539	1.911.528.336	26,1
2003	597.395.878	1.959.014.729	30,5
2004	763.000.000	2.315.500.000	33,0
2005	961.000.000	2.721.640.000	35,3

*Programas: DST/AIDS, Farmácia Básica, Farmácia Popular e outros.

Fonte: adaptado de Ministério da Saúde (2005. p 89)

Dados do Datasus (2006) indicam que uma categoria de Medicamentos Excepcionais que vêm aumentando os gastos no Brasil inteiro é a de medicamentos para o tratamento da osteoporose. A osteoporose é uma doença típica de idades mais avançadase, com o envelhecimento populacional, vem se tornando um dos problemas de saúde mais comuns e mais sérios da população idosa, especialmente a do sexo feminino (Silva, 2003).

No Brasil, pouco se conhece sobre a prevalência desta doença, embora seja a doença osteometabólica mais comum. Em um estudo de corte transversal em que foram avaliados 473 prontuários de mulheres acompanhadas em um Ambulatório de Menopausa, encontrou-se prevalência de 14,7% de osteoporose e 38% de osteopenia na coluna lombar e 3,8 e 32,7% no fêmur, respectivamente (Costa-Paiva et al., 2003). Em uma revisão da literatura, Frazão & Naveira (2006) encontraram que os valores das estimativas por ponto da osteoporose femoral variaram de 7,9% a 16,0% em mulheres com 50 e mais anos de idade.

A doença é caracterizada pela baixa densidade óssea 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 perda mais acentuada da massa óssea ocorre nas mulheres a partir da perimenopausa e é associada à insuficiência de estrogênio, condição da menopausa (WHO, 2003).

Um comitê de especialistas organizado pela Organização Mundial de Saúde sugeriu, valendo-se de dados sobre a relação entre densidade mineral óssea e risco de fratura, a definição para osteoporose, que é a mais utilizada mundialmente (Quadro 1).

Quadro 1 – Critérios Densiométricos da Organização Mundial da Saúde

Categoria	Escore T
Normal	Até -1
Osteopenia	Entre -1 e -2,5
Osteoporose	$\leq$ -2,5
Osteoporose estabelecida	$\leq$ -2,5 associada à fratura de fragilidade

Fonte: WHO (2003)

Alguns medicamentos para o tratamento da osteoporose são disponibilizados pelas Secretarias de Estado da Saúde (SES) através do Programa de Medicamentos Excepcionais. Os critérios do tratamento são definidos por meio dos Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas da Portaria SAS 470, de 23 de julho de 2002 (Brasil, 2002c). A Portaria 1318 determina que sejam utilizados, para dispensação dos Medicamentos Excepcionais, os critérios de diagnóstico, indicação e tratamento, inclusão e exclusão, esquemas terapêuticos, monitorização/acompanhamento e demais parâmetros contidos nestes Protocolos. Os medicamentos preconizados são:

- Suplementação com cálcio e vitamina D;
- Estrogênios;
- bifosfonatos, classe de medicamentos que engloba o alendronato, risendronato e pamidronato;
- Raloxifeno
- Calcitonina

Os medicamentos que estão incluídos no Programa de Medicamentos excepcionais são: Alendronato de sódio comprimido 10mg, Cloridrato de Raloxifeno comprimido 60 mg; Calcitonina Sintética de Salmão 200 UI spray nasal e 100 UI Injetável, Calcitriol cápsula 0,25mcg e ampola 1g; e alfacalcidol comprimido 0,25mcg e 1mcg (Brasil, 2002a). Os valores dos medicamentos fixados na Portaria 1.318 para efeito de ressarcimento às Secretarias de Estado da Saúde podem ser vistos na Tabela 2.

Tabela 2 – Preços dos medicamentos para o tratamento diário da osteoporose fixados pelo MS em 2003.

Medicamento	Dose diária*[1]	Preço (R$)
Alendronato de sódio 10mg	10mg	0,21
Cloridrato de Raloxifeno 60mg	60mg	2,57
Calcitonina Sintética de Salmão - 200 UI – spray nasal	200 UI	53,97
Calcitonina Sintética de Salmão – 100 UI – spray nasal – por frasco	200 UI	58,62
Calcitonina Sintética de Salmão - 50 UI – injetável – por ampola	100 UI	11,58
Calcitonina Sintética de Salmão - 100 UI – injetável – por ampola	100 UI	8,94
Calcitriol – cápsula 0,25 mcg	ND*[2]	0,65*[3]
Calcitriol – ampola 1g – injetável	ND*[2]	2,86*[3]
Alfacalcidol – comprimido 0,25 mcg	ND*[2]	0,75*[3]
Alfacalcidol – comprimido 1 mcg	ND*[2]	2,86*[3]

*[1] As doses dos medicamentos foram referenciadas nos Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas.
*[2] ND = Não Disponível nos Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas.
*[3] Os preços dos medicamentos que não têm a dose diária recomendada nos Protocolos Clínicos são referentes a 1 unidade.

Em um contexto de incremento da participação do Programa de Medicamentos Excepcionais nos gastos federais com medicamentos, propõe-se uma reavaliação dos medicamentos destinados ao tratamento da Osteoporose deste programa e uma análise farmacoeconômica sob o ponto de vista do SUS, com o objetivo de fornecer subsídios para a otimização e a racionalização dos recursos financeiros destinados à aquisição destes produtos.

2. OBJETIVOS

Realizar uma avaliação econômica e de efetividade dos medicamentos indicados para o tratamento da osteoporose no Programa de Medicamentos de Dispensação em Caráter Excepcional, em Minas Gerais, no período de 2000 a 2004.

2.1. 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. Descrever os medicamentos comercializados no Brasil destinados ao tratamento da osteoporose segundo os seus fabricantes, a essencialidade e o período de patente;

III. Descrever os preços de aquisição dos medicamentos excepcionais destinados ao tratamento da osteoporose pela Secretaria de Estado da Saúde de Minas Gerais (SES/MG) segundo os tipos de fabricantes (Laboratórios Farmacêuticos Nacionais - Privados e Oficiais - e Transnacionais) e os tipos de Fornecedores (Distribuidoras, o próprio fabricante e Farmácias e/ou Drogarias);

IV. Comparar o preço mediano dos medicamentos excepcionais destinados ao tratamento da osteoporose adquiridos pela SES/MG com o preço mediano no mercado nacional e internacional;

V. Comparar o gasto anual com medicamentos excepcionais destinados ao tratamento da osteoporose adquiridos pela SES/MG, tendo em conta o quantitativo distribuído por região de saúde, os tipos de fabricantes, os tipos de Fornecedores, a fonte de recursos (federal, estadual) e os gastos totais com medicamentos excepcionais;

VI. Descrever o perfil sócio-demográfico e clínico dos pacientes que receberam medicamentos excepcionais destinados ao tratamento da osteoporose na SES/MG, no ano de 2004;

VII. Identificar características relacionadas ao gasto individual médio mensal com medicamentos excepcionais destinados ao tratamento da osteoporose, no ano de 2004;

3. FORMA DE DEFESA DA DISSERTAÇÃO

A dissertação será defendida na forma de dois artigos:

Artigo 1 – Revisão sistemática dos medicamentos destinados ao tratamento da osteoporose em mulheres na pós-menopausa.

Artigo 2 – Análise farmacoeconômica dos medicamentos do programa de medicamentos excepcionais destinados ao tratamento da osteoporose.

4. METODOLOGIA

Este projeto é parte de uma pesquisa que está sendo realizada pelo Grupo de Pesquisas em Farmacoepidemiologia – GPFE - da Faculdade de Farmácia e pelo Grupo de Pesquisas em Economia da Saúde – GPES – da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG). O projeto intitulado Avaliação Farmacoeconômica e Epidemiológica do Programa de Medicamentos Excepcionais do Sistema Único de Saúde (SUS) – Brasil conta com o apoio financeiro do CNPq e a parceria da SES/MG e do CONASS.

A metodologia do projeto será dividida em duas partes distintas. A primeira irá abordar a metodologia do artigo 1, que contempla o objetivo específico I do projeto. E a segunda parte, que irá tratar do artigo 2, irá contemplar os objetivos específicos II a VII.

4.1. ARTIGO 1 – REVISÃO SISTEMÁTICA DOS MEDICAMENTOS DESTINADOS AO TRATAMENTO DA OSTEOPOROSE EM MULHERES NA PÓS-MENOPAUSA.

4.1.1. ESTRATÉGIAS DE BUSCA

Será feita uma busca de artigos relevantes nas bases da Bireme e no Pubmed utilizando-se as seguintes palavras-chave:

Osteoporosis, postmenopausal ou post menopausal ou post-menopausal, efficacy ou effectiveness combinado com raloxifene, calcitonin, strontium ranelate, bisphosphonates, alendronate, risedronate, ibandronate, pamidronate, parathyroid hormone, zoledronic acid,

arzoxifene, lasofoxifene, etidronate, tiludronate, clodronate, zoledronate, neridronate, anti reabsorptive, calcium, vitamin D, estrogen, progesterone, selective estrogen modulator, tamoxifen, denosumab e alfacalcidol.

Os critérios de busca serão aplicados aos títulos e aos resumos. Serão estabelecidos os limites de idioma (inglês, português e espanhol) e somente serão utilizados os estudos em seres humanos. Para evitar que estudos, principalmente de ensaios clínicos, datados da época de lançamento dos medicamentos destinados ao tratamento da osteoporose, fiquem fora da busca, não haverá restrição na data de publicação dos artigos.

4.1.2. CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

Serão incluídos os artigos sobre a eficácia/efetividade do tratamento farmacológico da osteoporose em mulheres na pós-menopausa.

Os artigos serão selecionados por dois revisores do GPFE. Casos discordantes na seleção, serão avaliados por um terceiro revisor.

Os desfechos/resultados dos estudos a serem incluídos serão:
- Aumento/diminuição da Densidade Mineral Óssea;
- Reações adversas aos medicamentos;
- Aumento/ Redução de fraturas

4.1.3. QUALIDADE DOS ESTUDOS

Os critérios de avaliação da qualidade dos estudos são:

- Estudos de coorte e caso-controle

Para avaliação da qualidade metodológica destes estudos será utilizada uma escala com pontuações propostas por Newcastle-Ottawa (Well *et al*, 2006). Para os estudos de coorte, existem três aspectos que serão avaliados:

- seleção (representatividade da amostra, seleção da coorte exposta, determinação da exposição e demonstração de que os resultados de interesse não estavam previamente determinados no início do estudo);
- comparabilidade (comparabilidade das coortes com base no desenho ou análise);
- resultados (avaliação dos resultados, tempo de acompanhamento, adequação do tempo de acompanhamento).

Cada resposta considerada correta recebe uma estrela. Um estudo pode alcançar no máximo uma estrela para cada questão das sessões seleção e resultados e duas estrelas para a sessão comparabilidade. Podendo, portanto, o estudo ter uma pontuação de no máximo 9.

Já para os estudos de caso-controle, os aspectos avaliados são:
- Seleção (Definição dos casos, representatividade dos casos, seleção dos controles, definição dos controles);
- Comparabilidade (comparabilidade de casos e controles com base no desenho ou análise);
- Exposição (determinação da exposição, métodos de exposição para casos e controles, taxa de não resposta).

Novamente cada resposta considerada correta recebe uma estrela. Um estudo pode alcançar no máximo uma estrela para cada questão das sessões seleção e exposição e duas estrelas para a sessão comparabilidade.

- Ensaios clínicos randomizados

A qualidade dos ensaios clínicos randomizados será avaliada pelos critérios da escala de Jadah modificada (Woodroffe, 2005). Esta utiliza escores de 0 a 6. Sendo que de 0-2 os estudos são classificados como de pobre qualidade/alto risco de bias; 3 ou 4, como pouco claro/risco moderado de bias; e 5 ou 6, como alta qualidade/baixo risco de bias. Os estudos com menores escores não serão eliminados, mas terão menor peso na avaliação dos resultados.

4.1.4. EXTRAÇÃO, TABULAÇÃO E ANÁLISE DOS DADOS

Depois de aplicados os critérios de elegibilidade, os dados serão agrupados por tipo de estudo em um software de síntese estatística para realizar uma metanálise, o Revman 4.3.8 (The Nordic Cochrane Centre, 2005). Os parâmetros utilizados para análise são *Odds ratio* e Intervalo de Confiança a 95%.

4.2. ARTIGO 2 – ANÁLISE FARMACOECONÔMICA DOS MEDICAMENTOS DO PROGRAMA DE MEDICAMENTOS EXCEPCIONAIS DESTINADOS AO TRATAMENTO DA OSTEOPOROSE

4.2.1. DESENHO DO ESTUDO

Trata-se de um estudo farmacoeconômico dos medicamentos pertencentes ao Programa de Medicamentos Excepcionais destinados ao tratamento da osteoporose. Os dados analisados referem-se ao Estado de Minas Gerais, no período de 2000 a 2004.

4.2.2. FONTE DE DADOS E VARIÁVEIS

As variáveis analisadas no estudo, distribuídas segundo os objetivos específicos propostos, assim como a fonte de dados a serem utilizadas são apresentadas no Quadro 2.
O preço dos medicamentos no mercado internacional será coletado na página oficial do *Management Sciences for Health*, o qual tem como referência os valores dos preços de distribuidores internacionais de medicamentos.

Para os medicamentos pertencentes à RENAME, será utilizada como referência a última atualização (Brasil, 2002e).

Para os dados referentes aos gastos federais, serão utilizados valores constantes no SIA/SUS do DATASUS, banco de dados disponibilizado pelo Ministério da Saúde.

Quadro 2 – Descrição das variáveis analisadas da fonte dos dados, de acordo com os objetivos propostos

Objetivo específico	**Variáveis**	**Fonte de dados**
II. Descrever os medicamentos comercializados no Brasil destinados ao tratamento da osteoporose segundo os seus fabricantes, a essencialidade e o período de patente;	- Medicamentos para o tratamento da osteoporose comercializados no Brasil	- Dicionário de Especialidades Farmacêuticas
	- Laboratórios Farmacêuticos fabricantes	- Dicionário de Especialidades Farmacêuticas - Páginas Oficiais (*home page*) dos Laboratórios Farmacêuticos Oficiais
	- Caráter de essencialidade dos medicamentos	- Lista da Relação de Medicamentos Essenciais (Rename)
	- Período de patente dos medicamentos	- Página Oficial da Agência Nacional de Vigilância Sanitária
III. Descrever os preços de aquisição dos medicamentos excepcionais destinados ao tratamento da osteoporose pela SES/MG segundo os tipos de fabricantes e os tipos de Fornecedores;	- Preços dos medicamentos por tipo de Fabricante - Preços dos medicamentos por tipo de Fornecedor	- Notas fiscais de compra de medicamentos
IV. Comparar o preço mediano dos medicamentos excepcionais destinados ao tratamento da osteoporose adquiridos pela SES/MG com o preço mediano no mercado nacional e internacional;	- Mediana dos preços dos medicamentos adquiridos pelas SES	- Notas fiscais de compra de medicamentos
	- Mediana dos preços dos medicamentos no mercado nacional	- Revista ABCFARMA
	- Mediana dos preços dos medicamentos no mercado internacional	- Página oficial do *Management Sciences for Health*

Quadro 2 – Descrição das variáveis analisadas da fonte dos dados, de acordo com os objetivos propostos

Objetivo específico	**Variáveis**	**Fonte de dados**
V. Comparar os gastos anuais com medicamentos excepcionais destinados ao tratamento da osteoporose adquiridos pela SES/MG, tendo em conta o quantitativo distribuído por região de saúde, os tipos de fabricantes, os tipos de Fornecedores, a fonte de recursos (federal, estadual) e os gastos totais com medicamentos excepcionais	- Gasto anual da SES/MG com medicamentos excepcionais para osteoporose - Gasto anual da SES/MG com medicamentos excepcionais - Quantitativo adquirido no ano - Medicamentos adquiridos por tipo de Fabricante - Medicamentos adquiridos por tipo de Fornecedor	- Notas fiscais de compra de medicamentos
	- Gasto anual do MS com medicamentos para osteoporose	- Valores constantes no SIA/SUS do DATASUS
	- Quantitativo distribuído por região de saúde	- Histórico de distribuição de medicamentos da SES/MG
VI. Descrever o perfil sócio-demográfico e clínico dos pacientes que receberam medicamentos excepcionais destinados ao tratamento da osteoporose na SES/MG, no ano de 2004	- Idade - Sexo - Macrorregião de residência - Diagnóstico - Medicamentos utilizados	- Dados registrados nas APAC constantes no Banco de dados SIA/SUS.
VII. Identificar características relacionadas ao gasto individual médio mensal com medicamentos excepcionais destinados ao tratamento da osteoporose, no ano de 2004	- Sócio-demográficas: Idade, sexo, - Clínica: Diagnóstico (Classificação Internacional da Doença – CID) - Medicamentos: princípio ativo utilizado	- Dados registrados nas APAC constantes no Banco de dados SIA/SUS.

4.2.3. PROCESSAMENTO DE DADOS

Todos os dados coletados serão organizados em um Banco de Dados utilizando-se para isto *software* Microsoft Excel® 2000.

4.2.4. TRATAMENTO E ANÁLISE DE DADOS

Todos os preços obtidos serão atualizados para o ano de 2004.

Para cumprir o objetivo específico III serão apresentadas, em tabelas, medidas de posição (média, mediana, moda) e de dispersão (amplitude, variância e desvio padrão) referentes aos preços de aquisição dos medicamentos excepcionais destinados ao tratamento da osteoporose pela SES/MG.

Para cumprir o objetivo específico IV será calculada a diferença percentual entre o preço mediano dos medicamentos adquiridos pela SES/MG com preços medianos dos medicamentos no mercado nacional e internacional.

Para cumprir o objetivo específico V será necessário:
- Calcular o gasto anual e o quantitativo de medicamentos distribuídos pela SES/MG nas macrorregiões mineiras, segundo a classificação utilizada pela SES/MG, na qual o estado é dividido em 13 macrorregiões. E calcular a representatividade percentual destes medicamentos em relação ao estado;
- Calcular o gasto anual e o quantitativo total adquirido com medicamentos para osteoporose segundo os tipos de fabricantes e os tipos de fornecedores;
- Calcular o gasto anual com medicamentos excepcionais da SES/MG e especificamente com medicamentos para o tratamento da osteoporose, calculando o percentual correspondente de recursos destinados aos medicamentos para tratamento da osteoporose;
- Para comparar a fonte de recursos para financiamento dos medicamentos iremos calcular os gastos anuais com a aquisição e o quantitativo de medicamentos destinados ao tratamento da osteoporose pela SES/MG e os gastos anuais e o quantitativo com estes medicamentos disponibilizados pelo DATASUS. Os gastos estaduais serão calculados pela diferença entre os gastos totais e os gastos federais, em cada período;

A evolução temporal dos gastos com medicamentos para o tratamento da osteoporose e dos gastos totais com medicamentos excepcionais será apresentada em gráficos.

Para cumprir o objetivo específico VI será apresentada, em tabela, a distribuição de freqüências de características selecionadas relativas aos pacientes que receberam tratamento para osteoporose, obtidas por meio de pareamento probabilístico dos dados registrados nas APAC constantes no Banco de Dados SIA/SUS.

Para cumprir o objetivo específico VII será avaliada a existência e o grau de associação entre características sócio-demográficas e clínicas e o gasto médio individual mensal com os medicamentos de dispensação em caráter excepcional. Será realizada análise univariada e multivariada utilizando um modelo de regressão linear. O nível de significância adotado para todas as análises será de 0,05. A análise estatística dos dados será realizada com o auxílio dos softwares Microsoft Excel® 2000 e o SPSS® 14.

5. RESULTADOS – O QUE SE ESPERA

Espera-se que a revisão sistemática possa contribuir para a avaliação dos Protocolos e Diretrizes Terapêuticas, na perspectiva de prover acesso à população aos medicamentos mais eficazes/efetivos para o tratamento da osteoporose.

A análise farmacoeconômica poderá ser útil para os gestores de saúde, auxiliando no processo de decisão que adote como critério uma maior eficiência da compra de medicamentos destinados ao Programa de Medicamentos Excepcionais.

6. ASPECTOS ÉTICOS

O projeto de pesquisa Avaliação Farmacoeconômica e Epidemiológica do Programa de Medicamentos Excepcionais do SUS – Brasil foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisas da UFMG (anexo 1).

7. CRONOGRAMA

O cronograma será assim executado:

	2006										2007											
	Mar	abr	mai	jun	jul	ago	set	out	Nov	dez	jan	fev	mar	abr	mai	jun	jul	ago	set	out	nov	Dez
Disciplinas																						
Reuniões com a SES/MG																						
Revisão bibliográfica																						
Coleta de dados																						
Qualificação																						
Análise dos dados																						
Confecção do Artigo 1																						
Confecção do Artigo 2																						
Submissão do Artigo 1																						
Submissão do Artigo 2																						
Estágio em docência																						
Defesa da dissertação																						

8. VIABILIDADE DO PROJETO

O projeto já se encontra em andamento. Várias reuniões têm sido realizadas com gestores da SES/MG, com o intuito de identificar as demandas institucionais de avaliação e definir aspectos operacionais da investigação.

Conforme explicitado anteriormente, este estudo é parte integrante de um projeto que conta com o apoio financeiro do CNPq e a parceria da SES/MG e do CONASS.

9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Brasil. Ministério da Saúde. PORTARIA GM nº 1.318, de 23 de julho de 2002. Defini, para o Grupo 36 - Medicamentos, da Tabela Descritiva do Sistema de Informações Ambulatoriais do Sistema Único de Saúde - SIA/SUS. Diário Oficial da União, Brasília, 24 jul. 2002a.

Brasil. Ministério da Saúde. PORTARIA GM nº 921, de 25 de novembro de 2002. Diário Oficial da União, Brasília, 25 nov. 2002b.

Brasil. Secretaria de Assistência à Saúde. 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. 2002c.

Brasil. Ministério da Saúde. Portaria GM MS nº 373, de 27 de fevereiro de 2002. Aprova, na forma do Anexo desta Portaria , a Norma Operacional da Assistência à Saúde NOAS-SUS 01/2002. Diário Oficial da União, Brasília, 28 fev. 2002d.

Brasil. Ministério da Saúde. Portaria GM MS nº 1.587, de 3 de setembro de 2002. Dispões sobre a revisão da Rename. Diário Oficial da União, Brasília, 05 set. 2002e.

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. RBGO. 2003; 25 (7): 507-12

Frazão P, Naveira M. Prevalência de osteoporose: uma revisão crítica. Rev Bras Epidemiol. 2006; 9(2): 206-14.

Assistência à saúde: Produção ambulatorial (banco de dados na internet): Ministério da Saúde. Disponível em: www.datasus.gov.br.

Ministério da Saúde. SCTIE/DES. Atenção de Alta Complexidade no SUS: Desigualdade no acesso e no financiamento. Brasília, DF: 2005.
Silva LK. Avaliação tecnológica em saúde: densiometria óssea e terapêuticas alternativas na osteoporose pós-menopausa. Cad. Saúde Pública. 2003 jul-ago. 19 (4). 987-1003.

Silva RCS. Medicamentos excepcionais no âmbito da Assistência Farmacêutica no Brasil. Dissertação de mestrado: Escola Nacional de Saúde Pública; 2000.

The Nordic Cochrane Centre. Revman 4.2.8. Released on 8 July 2005. Available from: http://www.cc-ims.net/RevMan. Cited 2006 set 29.

MSH (Management Science for Health) . International Drug Price Indicator Guide. Available from: http://erc.msh.org/dmguide/index.cfm?...

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.

Woodroffe R, Yao GL, Meads C, Bayliss S, Ready A, Raftery J, et al. Clinical and cost-effectiveness of newer immunosuppressive regimens in renal transplantation: a systematic review and modelling study. Health Technol Assess. 2005; 9(21). 1-193.

ANEXO A - 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 Farmácial 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 – 7° andar sala: 7018 - 31.270-901– BH - MG
(31) 3499-4592 - FAX: (31) 3499-4027 - coep@prpq.ufmg.br

ANEXO B - CERTIFICADO DE QUALIFICAÇÃO

Universidade Federal de Minas Gerais
Faculdade de Medicina
Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública
Seminários em Saúde Coletiva

Certificado

Certifico que **Cristina Mariano Ruas Brandão** participou do *Seminários em Saúde Coletiva* promovido pelo Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública, apresentando o projeto de dissertação, **Avaliação farmacoeconômica dos medicamentos destinados ao tratamento da osteoporose do programa de medicamentos excepcionais do Ministério da Saúde,** perante banca examinadora.

Belo Horizonte, 17 de novembro de 2006.

Prof. Mark Drew Crosland Guimarães
Coordenador do Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública

ANEXO C – COMPROVANTE DE ACEITE DE ARTIGO PARA PUBLICAÇÃO

CSP

CADERNOS DE SAÚDE PÚBLICA
REPORTS IN PUBLIC HEALTH

SECRETARIA DE
CADERNOS DE SAÚDE PÚBLICA
ESCOLA NACIONAL DE SAÚDE
PÚBLICA SERGIO AROUCA
FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ
Rua Leopoldo Bulhões 1480
21041-210 Rio de Janeiro, RJ, Brasil
Telefone: (+55-21) 2598-2511
2598-2508
Telefax: (+55-21) 2598-2737
cadernos@ensp.fiocruz.br
http://www.ensp.fiocruz.br/csp

EDITORES
EDITORS
Carlos E. A. Coimbra Jr.
Mario Vianna Vettore

EDITORES ASSOCIADOS
ASSOCIATE EDITORS
Luiz Antonio B. Camacho
Luis David Castiel
Evandro da Silva Freire Coutinho
Suely F. Deslandes
Mark Drew Crosland Guimarães
Gilberto Kac
Michael Reichenheim
Iná S. Santos
Reinaldo Souza-Santos
Claudia Travassos

EDITOR DE ARTIGOS DE REVISÃO
REVIEW EDITOR
Francisco I. Bastos

EDITORA DE RESENHAS
BOOK REVIEW EDITOR
Martha Cristina Nunes Moreira

EDITORES ASSISTENTES
ASSISTANT EDITORS
Leandro Carvalho
Marcia Pietrukowicz
Carolina Ribeiro

EDITOR ADMINISTRATIVO
MANAGING EDITOR
Claylson Quintão Fuly

SECRETÁRIA EXECUTIVA
EXECUTIVE SECRETARY
Carla Alves

Rio de Janeiro, 25 de março de 2008.

Ilma. Sra.

Dra. Cristina Mariano Ruas Brandão

Departamento de Medicina Social e Preventiva

Faculdade de Medicina

Universidade Federal de Minas Gerais

Em nome do Conselho Editorial de *Cadernos de Saúde Pública*, comunicamos que o artigo de sua autoria em colaboração com Marina Guimarães Lima, Anderson Lourenço da Silva, Graziele Dias Silva, Augusto Afonso Guerra Jr. & Francisco de Assis Acúrcio, intitulado "*Tratamento da Osteoporose em Mulheres na Pós-Menopausa: Uma Revisão Sistemática*", foi aprovado quanto ao seu mérito científico.

Aproveitamos para informar que seu artigo foi escolhido para integrar um Suplemento Especial de Artigos de Revisão, a ser lançado no VII Congresso Brasileiro de Epidemiologia e XVIII Congresso Mundial de Epidemiologia (EPI 2008), em setembro de 2008.

Farão parte do Suplemento Especial cerca de 15 artigos de revisão, contemplando diversos campos da Saúde Coletiva. Para uma maior visibilidade, todos os artigos serão publicados em Língua Inglesa. Como seu artigo está em Português, *Cadernos de Saúde Pública* se encarregará da tradução e de seu custo.

Atenciosamente,

Carlos E. A. Coimbra Jr.

Editor.

ANEXO D – PÔSTER APRESENTADO NO X CONGRESSO LATINOAMERICANO DE MEDICINA SOCIAL

MEDICAMENTO NOVO: VANTAGEM TERAPÊUTICA OU INTERESSE COMERCIAL?

Cristina Mariano Ruas Brandão[1], Francisco de Assis Acúrcio[1,2], Daniel Resende Faleiros[2], Isabella Vitral Pinto[2], Ilde de Ávila Machado[2], Augusto Afonso Guerra Júnior[1], Grazielle Dias Silva[1], Eli Iola Gurgel Andrade[1], Mariângela Leal Cherchiglia[1].

[1] Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais; 2 - Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Minas Gerais; 3 - Departamento de Economia da Saúde do Ministério da Saúde.
E-mail para correspondência: crisruasbrandao@yahoo.com.br

INTRODUÇÃO

A teriparatida, produzida sob nome comercial de Fortéo®, é indicada para o tratamento da osteoporose e outras doenças osteometabólicas. Foi aprovada para comercialização no Brasil em 2003 e vem sendo alvo de processos judiciais que obrigam seu fornecimento pelo Estado de Minas Gerais, fundamentado no dispositivo constitucional (art.196 CF/88) "A saúde é direito de todos e dever do Estado". Entretanto, o Sistema Único de Saúde (SUS), também instituído pela CF/88 mediante princípios da equidade e acesso universal e igualitário, é estruturado e regulamentado por diretrizes estabelecidas no ordenamento jurídico, de forma a assegurar a todos os cidadãos o direto a saúde.

Uma destas normas é a Portaria nº 2.577/2006, do Mistério da Saúde, que, respeitando critérios técnicos e preceitos da Política Nacional de Assistência Farmacêutica, dispõe sobre os medicamentos de dispensação em caráter excepcional – medicamentos de alto custo e indicados para doenças geralmente raras cujo tratamento deve ser continuado. A teriparatida por ser nova no mercado, apresentar alto custo e ainda não tem eficácia e segurança bem estabelecidas não está contemplada em tal portaria.

Como a gestão e financiamento desses medicamentos são de responsabilidade estadual, o réu citado nos processos é o Estado de Minas Gerais ou a Secretaria de Estado de Saúde e ainda em alguns casos o próprio Secretário Estadual de Saúde ou os ordenadores de despesas que têm a obrigação de fornecer a medicação em tempo hábil sob pena de multa e/ou prisão.

OBJETIVO

Analisar os processos judiciais em desfavor do SUS no Estado de Minas Gerais na demanda pelo medicamento teriparatida, principalmente representado pela marca Fortéo®.

MÉTODOS

Mediante dados que foram coletados na Procuradoria Geral do Estado de Minas Gerais das ações judiciais interpostas contra o gestor estadual do SUS (840 ações), no período compreendido entre novembro/06 e maio/2007, foi realizada análise descritiva das características dos pacientes, prescritores e advogados envolvidos nos processos judiciais referentes as demandas pelo medicamento teriparatida, interpostas entre julho/05 e junho/06.

RESULTADOS

Do total de processos analisados no período foram encontrados 22 com pedido de teriparatida, sendo 95% dos pacientes mulheres, e 50% dos pacientes com 61 anos ou mais (GRAF. 01).

GRÁFICO 01 – Gênero e idade dos pacientes que pleitearam teriparatida (junho/05 a julho/06) (n=22)

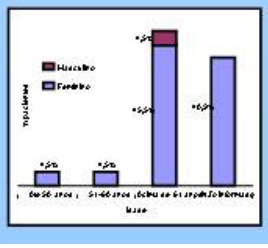
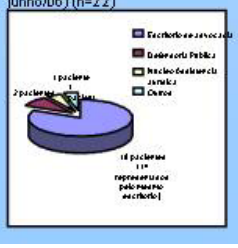


GRÁFICO 02 – Representação dos pacientes nas ações judiciais por teriparatida (julho/05 a junho/06) (n=22)



RESULTADOS

Em 64% dos casos (n=14), os pacientes foram representados por um mesmo advogado, os outros foram representados por advogados diversos (n=4), pela defensoria pública (n=2) e por núcleo de assistência jurídica (n=1) (GRAF. 02).

Do total de 22 pedidos, 3 não tinham informação sobre o prescitor. Os 19 restantes apresentaram 11 diferentes médicos prescritores, sendo 58% das prescrições feitas por somente 3 deles.

Mais da metade das prescrições foram provenientes de duas categorias (reumatologista e clínico geral), sendo a maioria das prescrições, representando 64% do total, advinhas do sistema privado de saúde (TAB. 01).

Tabela 1 – Distribuição das especialidades dos médicos prescritores (n=11) e da origem da prescrição.

Especialidades	Origem da prescrição		
	Público (n=3)	Privado (n=7)	Não informado (n=1)
Reumatologia	0	36,8%	0
Clínico Geral	27,3%	0	9,1%
Ortopedia	0	18,2%	0
Ginecologia	0	9,1%	0

Em 73% dos casos o medicamento foi prescrito para um período superior a 13 meses.

A ação mais utilizada nas demandas foi do tipo ação ordinária, com 18 pedidos representando 82% de todos os pedidos de teriparatida.

CONCLUSÕES

Verificou-se, mediante revisão de literatura, que o medicamento teriparatida é indicado para o tratamento da osteoporose com alto risco de fraturas, tanto para homens, quanto para mulheres pós menopausa. Entretanto, há informações a respeito da ocorrência de osteossarcoma em ensaios de laboratórios com fêmeas, expostas a terapia diária durante 2 anos. Em detrimento a isto os resultados do estudo informam que 95% dos pacientes são mulheres e que 64% dos pacientes apresentavam osteoporose sem fraturas.

Observou-se tendência de concentração de profissionais nos processos, tanto médicos, como advogados. Existem relatos de pacientes nos processos quanto à indicação de advogados por parte dos médicos que os acompanham. Além disso, quando os resultados apontam que 58% das prescrições foram efetuados por apenas três médicos, e que 64% do total são advinhas do sistema privado de saúde evidencia-se o comprometimento do princípio constitucional da equidade.

Neste estudo pode-se inferir que, apesar do novo tratamento poder apresentar vantagem terapêutica, traz em si fortes características de interesse comercial. Além disso, no que tange as decisões judiciais, deve-se ressaltar que, ao contrário do vem ocorrendo, o direto à saúde não pode ser garantido mediante a um entendimento estanque do acesso universal e igualitário, mas sim, deve o direito a saúde ser garantido mediante ao entendimento e a ratificação, conforme disciplina a CF/88, das políticas sociais e econômicas de forma a reduzir e não criar riscos de doenças e de outros agravos aos cidadãos.

ANEXO E – DESCRIÇÃO DA CID-10 PARA AS OSTEOPOROSES

Capítulo XIII Doenças do sistema osteomuscular e do tecido conjuntivo

M80 Osteoporose com fratura patológica
Inclui:
colapso vertebral e vértebra em cunha por osteoporose
Exclui:
fratura patológica SOE (M84.4)
vértebra colapsada SOE (M48.5)
vértebra em cunha SOE (M48.5)
M80.0 Osteoporose pós-menopáusica com fratura patológica
M80.1 Osteoporose pós-ooforectomia com fratura patológica
M80.2 Osteoporose de desuso com fratura patológica
M80.3 Osteoporose por má-absorção pós-cirúrgica com fratura patológica
M80.4 Osteoporose induzida por drogas com fratura patológica
M80.5 Osteoporose idiopática com fratura patológica
M80.8 Outras osteoporoses com fratura patológica
M80.9 Osteoporose não especificada com fratura patológica

M81 Osteoporose sem fratura patológica
Exclui:
osteoporose com fratura patológica (M80.-)
M81.0 Osteoporose pós-menopáusica
M81.1 Osteoporose pós-ooforectomia
M81.2 Osteoporose de desuso
Exclui:
atrofia de Sudeck (M89.0)
M81.3 Osteoporose devida à má-absorção pós-cirúrgica
M81.4 Osteoporose induzida por drogas
M81.5 Osteoporose idiopática
M81.6 Osteoporose localizada [Lequesne]
Exclui:
atrofia de Sudeck (M89.0)
M81.8 Outras osteoporoses
Osteoporose senil
M81.9 Osteoporose não especificada

M82* Osteoporose em doenças classificadas em outra parte
M82.0* Osteoporose na mielomatose múltipla (C90.0†)
M82.1* Osteoporose em distúrbios endócrinos (E00-E34†)
M82.8* Osteoporose em outras doenças classificadas em outra parte