

Análise farmacoeconômica das estratégias de tratamento da osteoporose em mulheres na pós-menopausa: uma revisão sistemática

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

RESUMO

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

Palavras-chave: osteoporose, pós-menopausa, revisão, economia da saúde.

© 2012 Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

INTRODUÇÃO

A osteoporose implica em aumento do risco de fraturas. A ocorrência de fraturas leva a consequências para o indivíduo e para a sociedade como um todo.¹ As mulheres, especialmente após os 50 anos, são as mais vulneráveis a fraturas devido às alterações hormonais da pós-menopausa, responsáveis pela diminuição da massa óssea. O aumento da expectativa de vida, que ocorre em muitas partes do mundo, evidencia que as mulheres agora vivem mais de um terço de suas vidas após a menopausa, e que o número de mulheres na pós-menopausa está aumentando. No Brasil, por exemplo, em 1990, o número de mulheres com mais de 50 anos era de 10.345.440; 20 anos depois, esse número praticamente duplicou – e o número de

mulheres é 18,0% maior que o número de homens.² Essa é igualmente uma tendência em outros países da América e da Europa.¹ Considerando-se o envelhecimento populacional, o aumento da expectativa de vida e a feminização das idades mais avançadas, torna-se grande o impacto socioeconômico da osteoporose.

Segundo o *Latin American Vertebral Osteoporosis Study* (LAVOS), estudo de base populacional, a prevalência de fraturas vertebrais radiográficas em mulheres nos países da América Latina é de 11,18% (IC: 9,23–13,4).³ Em estudo conduzido no Brasil, *The Brazilian Osteoporosis Study* (BRAZOS), encontrou-se prevalência de 15,1% de fraturas em mulheres e 6,0% de osteoporose.⁴ Lopes *et al.*⁵ encontraram que mulheres tiveram maior prevalência de fraturas osteoporóticas

Recebido em 13/10/2011. Aprovado, após revisão, em 05/09/2012. Os autores declaram a inexistência de conflito de interesse. Suporte Financeiro: CMRB foi bolsista de doutorado pela Fapemig; FAA é bolsista de produtividade em Pesquisa nível II do CNPq e do Programa de Pesquisador Mineiro da Fapemig. Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG; Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais – FHEMIG.

1. Doutora em Saúde Pública, Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG; Professora-Adjunta da Faculdade de Farmácia, UFMG; Analista de Gestão em Assistência à Saúde, Economia da Saúde, Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais – FHEMIG

2. Doutor em Saúde Pública, UFMG; Professor do Departamento de Clínica Médica, UFMG

3. Pós-doutor em Economia da Saúde, Universitat Pompeu Fabra; Professor Titular da Faculdade de Farmácia, UFMG

Correspondência para: Cristina Mariano Ruas Brandão. Gerência de Ensino e Pesquisa. Alameda Álvaro Celso, 100 – Santa Efigênia. CEP: 30150-260. Belo Horizonte, MG, Brasil. E-mail: crisruasbrandao@yahoo.com.br

que homens. Os principais locais de acometimento foram: antebraço (6,0%), úmero (2,3%), fêmur (1,3%) e vértebras (1,1%). A prevalência é maior conforme o aumento da idade. Após os 40 anos, foi encontrada 33% de osteoporose e 11,5% de fraturas osteoporóticas.⁴

Os sítios anatômicos mais comumente associados à osteoporose são vértebras, quadris e punhos.¹ Muitas fraturas vertebrais são assintomáticas e têm baixo impacto no uso de recursos em saúde; estima-se que somente 25% dessas fraturas sejam diagnosticadas clinicamente.⁶ Fraturas de quadris, geralmente no fêmur proximal, aumentam sua incidência conforme a idade e são associadas com significativa redução na qualidade de vida e elevada mortalidade.⁷

Os custos da sociedade podem ser considerados diretos e indiretos e estão associados tanto à prevenção e ao tratamento da osteoporose quanto ao tratamento e à reabilitação das fraturas. Estudo conduzido no setor terciário avaliou os custos anuais da osteoporose em mulheres na pós-menopausa, sob a perspectiva da sociedade, e encontrou custo por paciente de 775 dólares ao ano (1998).⁸ O custo da terapia depende da estratégia de intervenção escolhida e da perspectiva analisada. Em Minas Gerais, por exemplo, os gastos médios mensais *per capita* com medicamentos para o tratamento da osteoporose, sob a perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS), foram de R\$27,64 para pacientes que utilizaram alendronato, R\$52,85 para os que utilizaram calcitriol, R\$56,73 alfacalcidol, R\$94,92 raloxifeno e R\$132,75 para os que utilizaram calcitonina sintética de salmão.⁹

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

O objetivo do tratamento farmacológico é a redução da incidência de novas fraturas vertebrais e não vertebrais (principalmente de quadril), responsáveis pela morbidade associada à doença. A avaliação da eficácia não tem sido suficiente para a utilização desses fármacos no contexto do sistema público de saúde, levando-se em conta as limitações orçamentárias. Análises econômicas permitem a avaliação conjunta da efetividade e de distintos componentes relacionados ao custo. Diferentes abordagens metodológicas podem ser adotadas, levando-se em consideração principalmente a medida de

resultados. Os tipos de estudos comumente utilizados em farmacoeconomia são os estudos de minimização de custos, custo-efetividade, custo-utilidade e custo-benefício. De acordo com o tipo de análise realizada, o benefício em saúde pode ser expresso em anos de vida salvos ou expectativa de vida, para estimar razões de custo-efetividade. Se a unidade de desfecho clínico ou efetividade utilizada for a preferência do paciente ou a qualidade de vida, então o estudo avalia razões de custo-utilidade. Se o estudo converte o desfecho clínico em dólares ou unidade monetária, a relação calculada é expressa como custo-benefício.¹²

Conforme seja definido o público do estudo, diferentes perspectivas de avaliação econômica podem ser adotadas, o que influenciará nos tipos de custos que serão mensurados. As perspectivas mais comumente utilizadas nesses estudos são aquelas que consideram o ponto de vista do paciente e da família, o dos hospitais, o do setor público, o das companhias de seguro ou o da sociedade como um todo.¹³

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

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

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

Dados de eficácia de medicamentos podem ser transferíveis de uma localidade para outra. Entretanto, em avaliações econômicas em saúde, existem inúmeras razões que dificultam a generalização de resultados. Aspectos relacionados à validade externa, como as diferenças das estimativas de efetividade e custos entre populações, devem ser considerados antes de utilizar os resultados de avaliações econômicas obtidas em diferentes países. Até mesmo estudos conduzidos dentro de uma mesma localidade podem gerar resultados que não devem ser confrontados quando existem diferenças na perspectiva da avaliação.¹³ Apesar disso, a apreciação desses estudos pode ser útil no direcionamento das análises, fornecendo uma visão abrangente de aspectos relevantes para condução de estudos de custo-efetividade e custo-utilidade. Nessa perspectiva, o objetivo desse trabalho foi conduzir uma revisão sistemática das avaliações econômicas completas, realizadas no Brasil e no mundo, enfocando o tratamento da osteoporose na pós-menopausa.

MATERIAIS E MÉTODOS

Critérios de busca

Foi realizada uma busca de artigos sobre avaliação econômica de medicamentos para o tratamento da osteoporose na pós-menopausa, na base de dados PubMed por meio do programa Jabref versão 2.6. As seguintes palavras-chave foram utilizadas: {osteoporosis} and ({postmenopausal} or {post-menopausal}) and ({cost effectiveness} or {cost benefit} or {cost utility} or {economic evaluation}). Os critérios de busca foram aplicados aos títulos e resumos.

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

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

Critérios de inclusão e exclusão

Os critérios de seleção dos artigos foram os seguintes: a) ser uma avaliação econômica completa (custo-efetividade,

custo-utilidade ou custo-benefício); b) o estudo ter sido conduzido em população com osteoporose pós-menopausa; c) ter avaliado medicamentos para o tratamento da osteoporose.

Os critérios de exclusão foram: a) tratamento de osteoporose após câncer de mama; b) população de mulheres com osteopenia; c) avaliação econômica parcial; d) comparação de estratégias de triagem clínica.

Seleção dos estudos

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

Apresentação dos resultados

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

RESULTADOS

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

Dentre os 30 artigos apresentados, cinco foram publicados em 2006 e 2008 (cada) e quatro em 2010; três em 2003, 2004 e 2011; dois em 2002 e 2007; e um em 1998, 1999 e 2005. Foram encontrados estudos de custo-efetividade e custo-utilidade. Todos os resultados foram apresentados em RCEI, com exceção de Borgström *et al.*,¹⁷ que apresentaram os resultados somente em custos/QALY. Para padronização dos resultados, em um dos estudos incluídos, foi necessário calcular o valor de RCEI a partir dos dados de custo e efetividade informados em tabelas.¹⁸ Todos os dados relevantes referentes aos estudos selecionados estão apresentados na Tabela 1 e na Tabela 2.

Tabela 1

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

Estudo	País	Perspectiva	Moeda	Taxa de desconto	População-alvo	Intervenção	Horizonte temporal	Conflitos de interesse
Rosner <i>et al.</i> , 1998 ²⁰	Canadá	Sociedade	Dólar canadense (1996)	5% C e R	Osteoporose com fraturas em mulheres com e sem histerectomia	Estratégia 1 (Ca ⁺ → s/tto) Estratégia 2 (TH → Ca ⁺ → s/tto) Estratégia 3 (TH → etidronato → Ca ⁺ → s/tto) Estratégia 4 (TH → alendronato → Ca ⁺ → s/tto)	3 anos	Sim
Escolar <i>et al.</i> , 1999 ³²	Espanha	Provedor de serviços	Pesetas (1998)	2% C e 0% R	Osteoporose com fraturas	Alendronato Placebo	3 anos	Não
Iglesias <i>et al.</i> , 2002 ²¹	Reino Unido	Não deixa claro	Euro (1999)	6% C e 1,5% R	Osteoporose com fraturas e idade de 75 anos	S/tto Risedronato	Até os 100 anos ou até a morte	Sim
Willis <i>et al.</i> , 2002 ⁴³	Suécia	Sistema Nacional de Saúde	Coroa (2000)	3% C e R	Osteoporose com fraturas e idade de 70 anos	S/tto Ca ⁺ e vit. D3	Até 90 anos ou morte	Sim
Silva, 2003 ³³	Brasil	Sistema Único de Saúde	Real (2001)	–	Mulheres com e sem osteoporose aos 50 e 65 anos	S/tto DMO + alendronato DMO + TH TH Ca ⁺ + Vit. D	1 ano	Não
Johnell <i>et al.</i> , 2003 ²²	Suécia	Provedor de saúde	Coroa (2000)	3% C e R	Osteoporose com fraturas e 71 anos	S/tto Alendronato	Até 100 anos ou até a morte	Sim
Brecht <i>et al.</i> , 2003 ²³	Alemanha	Seguro social de saúde	(1999)	5% C e R	Osteoporose com fraturas aos 70 anos	Tratamento padrão Risedronato	3 anos de tratamento e 10 anos de seguimento	Sim
Kanis <i>et al.</i> , 2004 ³⁴	Reino Unido	Provedor de saúde	Euro 2000/2001	6% C e 1,5% R	Osteoporose com fraturas com 70 anos	S/tto Risedronato	5 anos	Não
Borgström <i>et al.</i> , 2004 ³⁸	Suécia	Provedor de saúde	Euro (2001)	3% C e R	Osteoporose sem fraturas e idade 60, 70 e 80 anos	S/tto Raloxifeno	Até 100 anos ou até a morte	Sim
Brecht <i>et al.</i> , 2004 ³⁹	Alemanha	Seguro social de saúde		5% C e R	Osteoporose com fraturas com 70 anos	S/tto Alendronato Risedronato Raloxifeno	3 anos de tratamento e 10 anos de seguimento	Sim
Stevenson <i>et al.</i> , 2005 ¹⁹	Reino Unido	Sistema de saúde inglês	Euro (2001/02)	1,5% C e 6% R	Osteoporose com fraturas aos 50, 60, 70 e 80 ou mais e sem fraturas aos 70 e 80 ou mais	Alendronato Risedronato Etidronato Raloxifeno Teriparatida Estrogênios	10 anos	Não
Borgström <i>et al.</i> , 2006 ²⁴	Suécia, Finlândia, Espanha, Bélgica	Sociedade	Euro (2003)	Suécia 3% C/R, Finlândia 5% C/R, Espanha 6% C/R, Bélgica 3% C	Osteoporose com e sem fraturas e idade de 70 anos	S/tto Risedronato	Até os 100 anos ou até a morte	Não
Liu <i>et al.</i> , 2006 ²⁶	Estados Unidos	Sociedade	Dólar (2003)	3% C e R	Osteoporose com fraturas aos 70 anos	Ca ⁺ ou Vit. D Alendronato (5 anos) Teriparatida (2 anos) Teriparatida (2 anos) + alendronato (5 anos)	A vida toda	Sim

Tabela 1

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

Estudo	País	Perspectiva	Moeda	Taxa de desconto	População-alvo	Intervenção	Horizonte temporal	Conflitos de interesse
Lundkvist <i>et al.</i> , 2006 ¹⁸	Suécia	Sociedade	Euro (2003)	3% C e R	Osteoporose* com fraturas e 69 anos, estratificado por grupos que tiveram fraturas recentes ou antigas	S/tto Teriparatida	Até 100 anos ou até a morte	Sim
Borgström <i>et al.</i> , 2006 ⁴⁰	Suécia	Sociedade	Coroa (2004)	3% C e R	Osteoporose com fraturas aos 69 anos e sem fraturas aos 77 anos	S/tto Ranelato de estrôncio	Até 100 anos ou a morte	Não
Goeree <i>et al.</i> , 2006 ²⁵	Canadá	Governo provincial	Dólares canadenses (2005)	5% C e R	Osteoporose sem fraturas aos 65 anos	S/tto Etidronato Alendronato Raloxifeno Risedronato	Até 95 anos ou a morte	Sim
Ström <i>et al.</i> , 2007 ²⁷	Bélgica, Dinamarca, França, Alemanha, Itália, Noruega, Espanha, Suécia e Reino Unido	Sociedade	Euro (2004)	3% C e R	Osteoporose com fraturas	S/tto Alendronato	Até os 100 anos ou a morte	Sim
Earnshaw <i>et al.</i> , 2007 ²⁸	Estados Unidos	Terceiro pagador (seguro de saúde)	Dólar americano (2006)	3% C e R	Osteoporose com fraturas aos 50 anos ou mais	Bisfosfonatos	5 anos	Sim
Grima <i>et al.</i> , 2008 ³⁵	Canadá	Ministério da Saúde	Dólar canadense (2006)	5% C e R	Osteoporose com e sem fraturas e 65 anos ou mais	Risedronato Alendronato	5 anos	Sim
Lekander <i>et al.</i> , 2008 ³⁷	Suécia, Reino Unido e Estados Unidos	Sociedade	Dólar americano (2006)	3% C e R	Osteoporose e 50 anos	S/tto TH	100 anos ou até a morte	Sim
Araújo <i>et al.</i> , 2008 ³⁶	Brasil	Sistema de Saúde Suplementar	Real (2007)	3% C e R	Osteoporose com fraturas	Ácido zoledrônico Risedronato	5 anos	Sim
Tosteson <i>et al.</i> , 2008 ²⁹	Estados Unidos	Sistema de saúde americano	Dólar (2005)	3% C e R	Osteoporose com e sem fraturas aos 65 e 75 anos	S/tto Risedronato Alendronato Ibandronato Teriparatida	10 anos	Sim
Wasserfallen <i>et al.</i> , 2008 ³⁰	Suíça	Sistema de saúde	Euro (2005)	3% C e R	Osteoporose com fraturas aos 70 anos	S/tto Risedronato	5 anos	Sim
Hiligsmann <i>et al.</i> , 2008 ⁴¹	Bélgica	Pagador*	Euro (2006)	3% C 1,5% efetividade	Osteoporose sem fraturas ou com fraturas aos 70, 75 e 80 anos	S/tto Ranelato de estrôncio	A vida toda	Sim
Hiligsmann <i>et al.</i> , 2010 ⁴²	Bélgica	Pagador*	Euro (2006)	3% C e 1,5% R	Osteoporose com e sem fraturas aos 75 e 80 anos	S/tto Ranelato de estrôncio Risedronato Ranelato de estrôncio	A vida toda	Sim

Tabela 1

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

Estudo	País	Perspectiva	Moeda	Taxa de desconto	População-alvo	Intervenção	Horizonte temporal	Conflitos de interesse
Hiligsmann & Reginster, 2010 ⁴⁴	Bélgica	Pagador*	Euro (2009)	3% C e 1,5% R	Osteoporose com e sem fraturas aos 70, 75 e 80 anos	S/tto Denosumabe	Até 105 anos ou até a morte	Sim
Berto <i>et al.</i> , 2010 ³¹	Itália	Sistema nacional de saúde italiano	Euro	3% C e R	Osteoporose com fraturas aos 65 anos ou mais	Risedronato Alendronato	6 anos	Sim
Borgström <i>et al.</i> , 2010 ¹⁷	Suécia	Sociedade	Euro (2007)	3% C e R	Osteoporose com fraturas aos 70 anos	S/tto Teriparatida PTH (1–84)	6 meses	Sim
Jönsson <i>et al.</i> , 2011 ⁴⁵	Suécia	Sociedade	Euro (2008)	3% C e R	Osteoporose com fraturas aos 71 anos	S/tto Alendronato Risedronato Ranelato de estrôncio Denosumabe	100 anos ou até a morte	Sim
Hiligsmann & Reginster, 2011 ⁴⁶	Bélgica	Pagador*	Euro (2009)	3% C e 1,5% R	Osteoporose com e sem fraturas aos 70 anos	Alendronato Risedronato Denosumabe	Até 105 anos ou até a morte	Sim

Ca²⁺: cálcio; S/tto: sem tratamento; DMO: densidade mineral óssea; HTA: *Health Technology Assessment*; C: custo; PTH (1–84): paratormônio (1–84); R: resultados; TH: terapia hormonal; Vit D: vitamina D.

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

Tabela 2

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

Estudo	Desfecho	Razão de custo-efetividade incremental
Rosner <i>et al.</i> , 1998 ²⁰	Fraturas vertebrais	RCEI em relação à estratégia 1 (resultados mais importantes) Com útero intacto Estratégia 2 = 1.376 Estratégia 3 = 2.174 Estratégia 4 = 39.488 Histerectomizadas Estratégia 2 = 166 Estratégia 3 = 2.331 Estratégia 4 = 40.965
Escolar <i>et al.</i> , 1999 ³²	Fraturas de quadris	RCE alendronato = 297.879/êxito RCE placebo = 23.301/êxito RCEI alendronato/placebo = 25.621.491/êxito
Iglesias <i>et al.</i> , 2002 ²¹	Fraturas vertebrais e não vertebrais	RCEI/AVAQ Risedronato/ S/tto = dominante
Willis <i>et al.</i> , 2002 ⁴³	Fraturas de quadris	RCEI/AVG 27% eficácia = <i>cost saving</i> 20% eficácia = <i>cost saving</i> 15% eficácia = 177.600 RCEI/AVAQ 27% eficácia = <i>cost saving</i> 20% eficácia = <i>cost saving</i> 15% eficácia = 74.000
Silva, 2003 ³³	Fraturas de fêmur	RCEI/fratura evitada da vitD/ S/tto 50 anos S/tto = base DMO + alendronato = 136.217,00 DMO + TH = 37.322,00 TH = 1.479.504,00 Cálcio + vit. D = 12.673,00 65 anos S/tto = base DMO + alendronato = 101.181,00 DMO + TH = 27.179,00 TH = 1.389.939,00 Cálcio + vit. D = 12.408,00
Johnell <i>et al.</i> , 2003 ²²	Fraturas de quadris, coluna vertebral e punhos	RCEI/AVAQ para alendronato/ S/tto = 76.384
Brecht <i>et al.</i> , 2003 ²³	Fraturas de quadris, coluna vertebral e punhos	RCEI/AVAQ Risedronato/tto padrão = <i>cost saving</i>
Kanis <i>et al.</i> , 2004 ³⁴	Fraturas de quadris, vértebras e punhos	RCEI/AVAQ Risedronato/S/tto = dominado

Tabela 2

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

Estudo	Desfecho	Razão de custo-efetividade incremental	
Borgström <i>et al.</i> , 2004 ³⁸	Fraturas vertebrais, quadris e punhos	RCEI/AVG Raloxifeno/ S/tto 60 anos = 45.426 70 anos = 35.419 80 anos = 6.070	RCEI/AVAQ 60 anos = 40.213 70 anos = 32.776 80 anos = 28.477
Brecht <i>et al.</i> , 2004 ³⁹	Fraturas de quadris	RCEI/fratura de quadril evitada S/tto = — Risedronato = 37.348 Alendronato = 48.349 Raloxifeno = sem efeito	RCEI/AVAQ S/tto = — Risedronato = 32.092 Alendronato = 41.302 Raloxifeno = 1.247.119
Stevenson <i>et al.</i> , 2005 ¹⁹	Fraturas de quadris, vértebras, punho e úmero proximal (ombro)	RCEI/AVAQ osteoporose sem fraturas 70 anos Alendronato = 40.460 Risedronato = 98.855 Etidronato = 45.071 Raloxifeno = 18.664 Teriparatida = 247.660 Estrogênios = dominado 80 + Alendronato = 12.181 Risedronato = 17.240 Etidronato = 72.007 Raloxifeno = 27.483 Teriparatida = 218.020 Estrogênios = dominado	RCEI/AVAQ osteoporose estabelecida 50 anos Alendronato = 33.621 Risedronato = 42.268 Etidronato = 78.960 Raloxifeno = 31.189 Teriparatida = 227.976 Estrogênios = dominado 60 anos Alendronato = 39.733 Risedronato = 46.596 Etidronato = 89.079 Raloxifeno = 20.696 Teriparatida = 268.104 Estrogênios = dominado 70 anos Alendronato = 16.934 Risedronato = 22.001 Etidronato = 29.742 Raloxifeno = 29.993 Teriparatida = 234.728 Estrogênios = 69.585 80 + Alendronato = 697 Risedronato = 5.022 Etidronato = 48.521 Raloxifeno = 21.183 Teriparatida = 123.205 Estrogênios = dominado
Borgström <i>et al.</i> , 2006 ²⁴	Fraturas de quadril, vértebras e punho	RCEI/AVAQ com fratura prévia Risedronato/ S/tto Suécia = 1.176 Finlândia = 28.377 Espanha = 55.026 Bélgica = 18.020	RCEI/AVAQ sem fratura prévia Risedronato/ S/tto Suécia = 30.062 Finlândia = 82.000 Espanha = 141.353 Bélgica = 66.857
Liu <i>et al.</i> , 2006 ²⁶	Fraturas vertebrais, punhos e quadris	RCEI/AVAQ Ca ⁺ ou Vit. D = base Alendronato (5 anos) = 11.600 Teriparatida (2 anos) = 172.300 Teriparatida (2 anos) + alendronato (5 anos) = 156.500	
Lundkvist <i>et al.</i> , 2006 ¹⁸	Fraturas vertebrais, quadris e punhos	História de fratura RCEI/AVAQ = 64.432 RCEI/AVG = 82.972	História de fratura recente RCEI/AVAQ = 20.300 RCEI/AVG = 25.624
Borgström <i>et al.</i> , 2006 ⁴⁰	Fraturas vertebrais, quadris e punhos	Mulheres de 69 anos RCEI/AVG = 678.259 RCEI/AVAQ = 472.586	Mulheres de 77 anos RCEI/AVG = 503.507 RCEI/AVAQ = 259.643
Goeree <i>et al.</i> , 2006 ²⁵	Fraturas vertebrais e de quadris	RCEI /AVG S/tto = padrão Etidronato = 143.247 Alendronato = 72.883 Raloxifeno = 140.782 Risedronato = 346.872	RCEI /AVAQ S/tto = padrão Etidronato = 32.571 Alendronato = 32.760 Raloxifeno = 49.279 Risedronato = 78.275

Tabela 2

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

Estudo	Desfecho	Razão de custo-efetividade incremental
Ström <i>et al.</i> , 2007 ²⁷	Fraturas vertebrais, quadris e punhos	RCEI /AVAQ alendronato/ S/tto Com fratura prévia Bélgica = 6.461 Dinamarca = <i>cost saving</i> França = 4.670 Alemanha = 7.658 Itália = 15.489 Noruega = <i>cost saving</i> Espanha = 13.193 Suécia = <i>cost saving</i> Reino Unido = 1.356 Sem fratura prévia Bélgica = 23.684 Dinamarca = 6.201 França = 27.419 Alemanha = 27.821 Itália = 39.712 Noruega = <i>cost saving</i> Espanha = 32.943 Suécia = <i>cost saving</i> Reino Unido = 11.849
		RCEI /AVG alendronato/ S/tto Com fratura prévia Bélgica = 10.090 Dinamarca = <i>cost saving</i> França = 7.858 Alemanha = 12.505 Itália = 25.263 Noruega = <i>cost saving</i> Espanha = 21.048 Suécia = <i>cost saving</i> Reino Unido = 1.963 Sem fratura prévia Bélgica = 36.975 Dinamarca = 7.543 França = 45.625 Alemanha = 45.319 Itália = 64.537 Noruega = <i>cost saving</i> Espanha = 52.783 Suécia = <i>cost saving</i> Reino Unido = 17.145
Earnshaw <i>et al.</i> , 2007 ²⁸	Fraturas vertebrais, quadris e punhos	RCEI/AVAQ Mensal/S/tto = 13.749 Semanal/S/tto = 16.657 Mensal/semanal = 9.476
Grima <i>et al.</i> , 2008 ³⁵	Fratura de quadril	RCEI/fratura evitada (risedronato/alendronato) = 1.867
		RCEI/AVAQ ganho (risedronato/alendronato) = 3.877
Lekander <i>et al.</i> , 2008 ³⁷	infarto, eventos tromboembólicos venosos, câncer de mama, câncer colorretal, fratura de quadril, fratura vertebral, fratura de punhos e doença coronariana	RCEI/AVAQ TH/S/tto sem fraturas prévias Útero intacto Suécia = TH dominada Reino Unido = TH dominada EUA = TH dominada Histerectomizada Suécia = 26.644 Reino Unido = 19.265 EUA = 16.059
		RCEI/AVAQ TH/S/tto com fraturas prévias Útero intacto Suécia = 16.660 Reino Unido = 29.132 EUA = 49.532 Histerectomizada Suécia = 14.163 Reino Unido = 2.054 EUA = 3.326
Araújo <i>et al.</i> , 2008 ³⁶	Fratura de fêmur	RCEI/fratura evitada do ácido zoledrônico/risedronato = dominante
Tosteson <i>et al.</i> , 2008 ²⁹	Fratura vertebral e de quadril	RCEI por AVAQ <hr/> 65 anos com fraturas Sem terapia = base Risedronato = 22.068 Alendronato = 362.845 Ibandronato = dominado Teriparatida = dominado 65 anos sem fraturas Sem terapia = base Risedronato = 66.722 Alendronato = dominado Ibandronato = dominado Teriparatida = dominado
		75 anos com fraturas Sem terapia = base Risedronato = dominado Alendronato = dominado Ibandronato = dominado Teriparatida = dominado 75 anos sem fraturas Sem terapia = base Risedronato = 991 Alendronato = dominado Ibandronato = dominado Teriparatida = dominado
Wasserfallen <i>et al.</i> , 2008 ³⁰	Fraturas vertebrais, quadris e punhos	RCEI por AVAQ Risedronato/ S/tto = <i>cost saving</i>
Hiligsmann <i>et al.</i> , 2010 ⁴¹	Fraturas de quadris, vértebras, punhos ou outras	RCEI/AVAQ ranelato de estrôncio/ S/tto <hr/> Sem fraturas prévias 70 anos = 15.096 75 anos = 6.913 80 anos = <i>cost saving</i>
		Com fraturas prévias 70 anos = 23.426 75 anos = 9.698 80 anos = <i>cost saving</i>

Tabela 2

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

Estudo	Desfecho	Razão de custo-efetividade incremental	
Hiligsmann <i>et al.</i> , 2010 ⁴²	Fraturas de quadris, vértebras, punhos ou outras	RCEI/AVAQ	
		Ranelato de estrôncio vs. S/tto Sem fraturas prévias 75 anos = 15.588 80 anos = 7.708 Com fraturas prévias 75 anos = 16.518 80 anos = 6.015	Ranelato de estrôncio vs. risedronato Sem fraturas prévias 75 anos = estrôncio dominante 80 anos = estrôncio dominante Com fraturas prévias 75 anos = 11.435 80 anos = estrôncio dominante
Hiligsmann & Reginster, 2010 ⁴⁴	Fraturas do quadril, vertebral clínica, punho, outra fratura	RCEI/AVAQ denosumabe/ S/tto	
		Cenários de preços do medicamento Cenário 1 (352,20): RCEI/AVAQ = 22.616	Cenário 2 (414,30): RCEI/AVAQ = 28.441 Cenário 3 (476,40): RCEI/AVAQ = 34.265
Berto <i>et al.</i> , 2010 ³¹		RCEI/AVAQ Risedronato/alendronato	
		65–69 anos = 36.099 70–74 anos = 9.737 75–79 anos = dominado 80–84 anos = dominado	85–89 anos = dominado 90–94 anos = dominado 95–99 anos = dominado
Borgström <i>et al.</i> , 2010 ¹⁷	Fraturas de quadris, vértebras, punhos ou outras	Custo/AVAQ Teriparatida/S/tto = 43.473 PTH (1-84)/S/tto = 104.396	
Jönsson <i>et al.</i> , 2011 ⁴⁵		RCEI/AVG	
		Denosumabe/ S/tto = 25.980 Denosumabe/ alendronato = 48.226 Denosumabe/ risedronato = 20.592 Denosumabe/ ranelato de estrôncio = 9.161	Denosumabe/ S/tto = 14.458 Denosumabe/alendronato = 27.060 Denosumabe/ risedronato = 11.545 Denosumabe/ ranelato de estrôncio = 5.015
Hiligsmann & Reginster, 2011 ⁴⁶	Fraturas do quadril, vertebral clínica, punho, outra fratura	RCEI/AVAQ	
		Osteoporose Alendronato (marca)/ denosumabe = 14.120 Alendronato (genérico)/ denosumabe = 22.220 Risedronato/ denosumabe = -209	Osteoporose com fraturas prévias Alendronato (marca)/ denosumabe = 14.166 Alendronato (genérico)/ denosumabe = 19.718 Risedronato/ denosumabe = 4.456

AVAQ ou QALY: anos de vida ajustados pela qualidade; AVG: anos de vida ganhos; Ca⁺⁺: cálcio; S/tto: sem tratamento; RCEI: razão custo-efetividade incremental; C: custo; PTH (1-84): paratormônio (1-84); R: resultados; TH: terapia hormonal; Vit. D: vitamina D.

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

Os bisfosfonatos foram as estratégias terapêuticas mais avaliadas. A maioria dos estudos encontrou eficácia no tratamento com esses medicamentos e RCEI dentro dos limites de disponibilidade a pagar de cada país.¹⁹⁻³¹ A exceção deu-se em três estudos: Escolar *et al.*,³² que concluíram que o alendronato

não foi custo-efetivo frente ao placebo para prevenção de fraturas de quadris; Silva *et al.*,³³ que questionaram a utilização dos bisfosfonatos tendo em vista os recursos escassos em saúde pública; e Kanis *et al.*,³⁴ cujo estudo encontrou que os custos excederam o limiar de custo-efetividade do país.

Na comparação de diferentes bisfosfonatos, Grima *et al.*³⁵ encontraram que o risedronato apresentou melhor RCEI que o alendronato; Araújo *et al.*³⁶ encontraram dominância do ácido zoledrônico em relação ao risedronato na prevenção de fraturas de fêmur; Tosteson *et al.*²⁹ encontraram que risedronato e alendronato foram custo-efetivos no tratamento da osteoporose, mas o ibandronato foi dominado (a mais cara e menos efetiva das alternativas). Berto *et al.*³¹ observaram que o risedronato foi custo-efetivo nas faixas etárias de 65–74 anos e foi dominado em relação ao alendronato após os 75 anos – ou seja, apresentou maior custo e menor efetividade que o alendronato.

Observou-se discrepância no estudo de Kanis *et al.*,³⁴ em que os autores concluíram que, no cenário-base (mulheres com osteoporose pós-menopausa estabelecida aos 70 anos), o tratamento foi custo-efetivo, considerando-se um limiar de custo-efetividade de 30.000 por AVAQ ganho. Todavia, os resultados mostraram que a estratégia de tratamento farmacológico foi dominada em relação a não tratar com medicamentos – ou seja, observou-se maior custo (10.674 vs. 10.471) e menor efetividade (8.598 vs. 8.699 AVAQ) com o tratamento.

No estudo realizado pelo *Health Technology Assessment*, órgão inglês de avaliação de tecnologias, não se recomenda tratamento farmacológico aos 50 anos de idade. Aos 60 anos, recomenda-se raloxifeno ou não tratamento, nessa ordem de RCEI. Aos 70, não tratar, alendronato e risedronato, etidronato, raloxifeno e estrogênio. Aos 80 anos, alendronato, risedronato, etidronato, raloxifeno, estrogênio ou não tratamento. Em mulheres com osteoporose sem fraturas prévias, as intervenções custo-efetivas, aos 70 anos, foram raloxifeno ou o não tratamento. Aos 80 anos, alendronato, risedronato, raloxifeno, etidronato e não tratamento.¹⁹

Earnshaw *et al.*²⁸ realizaram um estudo comparando as frequências de administração mensal e semanal de bisfosfonatos para estimar o efeito da adesão ao tratamento na RCEI. A administração mensal de medicamentos foi a intervenção mais custo-efetiva, por apresentar maior adesão.

Cinco estudos avaliaram o uso da teriparatida. Esse medicamento não foi considerado custo-efetivo em nenhuma das faixas etárias analisadas^{19,29} em população com e sem fraturas.²⁹ Liu *et al.*²⁶ relataram que o uso de teriparatida por dois anos não foi uma escolha racional. Com a utilização de teriparatida por dois anos, seguido de alendronato por cinco anos, os custos foram menores e houve maior incremento de AVAQ.²⁶ O uso de alendronato isoladamente ainda apresentou melhor RCEI.²⁶ Somente Lundkvist *et al.*,¹⁸ que compararam a teriparatida a não fazer nada, encontraram que o medicamento é custo-efetivo em populações com fraturas prévias, de 69 anos e densidade mineral óssea (DMO) com T-score -3. Outro estudo comparou a teriparatida com o paratormônio 1-84 (PTH 1-84) e encontrou que a primeira foi mais custo-efetiva que a segunda; a teriparatida também foi mais custo-efetiva que o não tratamento.¹⁷

Três estudos avaliaram o uso de terapia hormonal (TH). Todos encontraram boa RCE, mas chamam atenção para o risco aumentado de câncer de mama.^{20,33,37} Lekander *et al.*,³⁷ que consideraram resultados do *Women's Health Initiative* (WHI), concluíram que a TH é custo-efetiva para pacientes histerectomizadas, independente de presença ou não de fraturas prévias. Para mulheres com útero preservado e sem fraturas

prévias, não tratamento farmacológico foi a opção preferida. Todavia, os bisfosfonatos têm mostrado redução similar no risco de fraturas quando comparados com a TH, sem aumentar o risco de eventos adversos, mesmo para as histerectomizadas.³⁷

Quatro avaliações econômicas continham o raloxifeno, e duas o consideraram custo-efetivo: Borgström *et al.*,³⁸ em pacientes sem fraturas a partir de 60 anos, e Stevenson *et al.*,¹⁹ em pacientes com fraturas prévias a partir dos 60 anos e em pacientes sem fraturas prévias a partir dos 70 anos. Brecht *et al.*³⁹ e Goeree *et al.*²⁵ compararam bisfosfonatos com raloxifeno, tendo concluído que os bisfosfonatos foram mais custo-efetivos.

Quatro estudos abordavam o ranelato de estrôncio. Em uma análise conduzida em diferentes países, os autores concluíram que o medicamento foi custo-efetivo em mulheres com 70 anos com fraturas prévias, mas não nas sem fraturas, já que ultrapassou o limiar de disponibilidade a pagar em alguns países (superior a 40.000 por AVAQ ganho).⁴⁰ Hiligsmann *et al.*^{41,42} encontraram que o medicamento foi custo-efetivo, comparando-se ao placebo e ao risedronato aos 70, 75 e 80 anos.

Em relação à suplementação de cálcio e vitamina D, Rosner *et al.*¹⁶ incluíram em sua avaliação um grupo no qual os pacientes utilizavam cálcio por um período, comparando a outras estratégias terapêuticas. O cálcio não se mostrou custo-efetivo devido à alta incidência de fraturas vertebrais nesse grupo. Willis *et al.*,⁴³ que compararam a estratégia de cálcio associado à vitamina D em pacientes de 70 anos, encontraram que o medicamento é *cost saving* em relação a não oferecer tratamento farmacológico. Silva³³ encontrou essa alternativa com a melhor RCEI dentre as analisadas.

Hiligsmann e Reginster⁴⁴ realizaram uma avaliação de custo-efetividade comparando o denosumabe ao não tratamento farmacológico. Como o medicamento não estava disponível para comercialização à época do estudo, os preços foram baseados no valor comercializado para o risedronato e dois cenários, de -15% e +15%. O denosumabe foi custo-efetivo em todos os cenários, considerando-se uma disponibilidade a pagar de 35.000 por AVAQ ganho. Jönsson *et al.*⁴⁵ constataram que, apesar de o denosumabe ter apresentado maior custo de tratamento que as alternativas analisadas, resultou em melhor RCEI devido ao maior número de fraturas evitadas. Os autores consideraram este medicamento administrado por via parenteral como uma alternativa ao tratamento farmacológico por via oral, já que a adesão ao tratamento é um dos grandes problemas da efetividade em pacientes com alto risco de fraturas. O denosumabe mostrou-se custo-efetivo em comparação aos bisfosfonatos (alendronato – genérico e de marca – e risedronato) aos 70 anos.⁴⁶

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

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

DISCUSSÃO

Observou-se grande variabilidade metodológica dos estudos de avaliação econômica que abordam a osteoporose na pós-menopausa. E isso ocorreu tanto por questões próprias de cada país, como os fatores demográficos e epidemiológicos, fatores associados a sistemas e serviços de saúde (perspectiva do estudo), referentes aos preços, à valoração dos estados de saúde pela população (utilidade); quanto por fatores inerentes à modelagem econômica, em que foram assumidas diferentes premissas na tentativa de aproximação da realidade. Todos os estudos utilizaram os critérios diagnósticos propostos pela OMS. A maioria dos estudos considerou coortes de mulheres osteoporóticas com e sem fraturas prévias. Lundkvist *et al.*,¹⁸ que compararam a teriparatida com a opção de não oferecer tratamento medicamentoso, consideraram apenas indivíduos com T-score -3 . Os resultados foram considerados válidos somente para essa população.

A maioria dos estudos que comparou estratégias terapêuticas com não oferecer tratamento medicamentoso encontrou uma RCEI razoável, de acordo com a disponibilidade a pagar de cada país. As intervenções terapêuticas tornaram-se mais custo-efetivas com o aumento da idade, redução da DMO e presença de fraturas prévias. Nesse sentido, observa-se que a combinação de fatores clínicos de risco com a medida da densidade óssea do fêmur, conforme preconizado pelo FRAXTM, é uma estratégia importante para definição dos candidatos ao tratamento.⁴⁷ Recentemente, foi criado e validado no Brasil um instrumento que pretende prever o risco de fraturas a partir de fatores de risco: *The São Paulo Osteoporosis Risk Index* (SAPORI). Sua utilização poderá otimizar o início do tratamento farmacológico, além de reduzir custos com o diagnóstico, uma vez que o médico estabelecerá critérios de solicitação do exame de densitometria ao ponderar quantitativamente os fatores clínicos de risco.⁴⁸

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

Os bisfosfonatos são os medicamentos mais utilizados para o tratamento da osteoporose e foram as estratégias terapêuticas mais avaliadas. Entretanto, apesar de sua ampla utilização e de as avaliações econômicas demonstrarem que a utilização dessa classe de medicamentos representa estratégia custo-efetiva, têm surgido informações sobre os efeitos adversos graves associados ao seu uso, o que levou a *Food and Drug Administration* (FDA), órgão público dos Estados Unidos, a rever a segurança desses medicamentos. Embora rara, a osteonecrose de mandíbula continua sendo uma das complicações regularmente citadas.^{50,51} Também têm sido identificadas na literatura complicações oftálmicas e dermatológicas. O FDA emitiu um alerta sobre dor óssea grave, fibrilação atrial e fratura induzida pelos bisfosfonatos (fratura subtrocantérica ou atípica).⁵² Alguns estudos contemplaram os custos decorrentes das reações adversas mais frequentes no modelo econômico, que são as reações gastrointestinais com os bisfosfonatos. Considerando-se a importância dos novos efeitos adversos citados, novos estudos devem ser conduzidos para avaliar a segurança desses medicamentos. Caso haja importância clínica e aumento significativo nos custos com o manejo das reações, novos estudos de custo-efetividade devem ser conduzidos para avaliar se haverá alteração da direção dos resultados.

Os dois estudos que compararam o uso de teriparatida com os bisfosfonatos encontraram que os bisfosfonatos foram mais custo-efetivos.^{19,29} A teriparatida mostrou-se mais custo-efetiva quando o PTH (1–84)¹⁷ e a não oferta de tratamento farmacológico foram utilizados como comparadores.¹⁸

Quanto à TH, seu benefício para prevenção e tratamento da perda óssea na pós-menopausa e para alívio dos sintomas vasomotores associadas ao climatério é bem estabelecido.⁵³ Assim, a TH é uma opção atrativa para o tratamento dos sintomas relacionados à pós-menopausa e apresenta boa RCE.^{20,33,37} Entretanto, devido à capacidade de modular a fisiologia e ao risco de doenças em outros tecidos, sua segurança deve sempre ser cuidadosamente considerada antes da prescrição.⁵⁴

Apesar da ausência de efeito do raloxifeno na redução das fraturas de quadris e em outras fraturas não vertebrais, este agente tem se mostrado custo-efetivo quando comparado aos pacientes sem tratamento, sem fraturas prévias e a partir de 60 anos.³⁸ Também foi custo-efetivo em pacientes com fraturas prévias a partir dos 60 anos e em pacientes sem fraturas prévias

a partir dos 70 anos.¹⁹ O medicamento não foi considerado custo-efetivo quando comparado aos bisfosfonatos.^{23,25} Os resultados favoráveis ao raloxifeno devem-se, em parte, ao perfil de redução do risco de câncer de mama apresentado pelo medicamento e aos comparadores utilizados (pacientes sem tratamento).

Quanto ao ranelato de estrôncio, esse agente se mostrou custo-efetivo apenas em algumas faixas: mulheres com 70 anos ou mais e com fraturas prévias.⁴⁰⁻⁴² Avaliações adicionais a respeito desse medicamento são necessárias para analisar os efeitos vasculares e neurológicos, além de diarreia, associados ao seu uso.⁵⁵

O uso de vitamina D isoladamente não foi custo-efetivo.²⁰ Todavia, Silva³³ concluiu ser esta a opção mais custo-efetiva em situações de recursos escassos. Willis *et al.*⁴³ observaram que seu uso é mais custo-efetivo que não oferecer tratamento farmacológico.

O denosumabe é um medicamento novo, e os estudos que o avaliaram encontraram boa RCE.⁴⁴⁻⁴⁶ Todavia, apesar de estudos demonstrarem eficácia desse medicamento no tratamento da osteoporose, atentam para a ocorrência de reações adversas, inclusive na pele, que devem ser mais bem estudadas para se avaliar a segurança do medicamento.⁵⁶⁻⁵⁸

Considerando-se as especificidades do envelhecimento populacional no Brasil, que apresenta expectativa de vida em torno de 76,7 anos,⁵⁹ menor que em países desenvolvidos, onde geralmente ela é maior que 80 anos, os resultados de avaliações econômicas conduzidas em países desenvolvidos devem ser apreciados com cautela no contexto brasileiro. Além disso, outros fatores, como a presença de conflitos de interesses, pode influenciar os resultados, levando à condução de estudos com desenhos ou interpretação de resultados de forma tendenciosa.

No Brasil, somente dois estudos foram realizados. Silva³³ apresentou um estudo preliminar de custo-efetividade com o objetivo de suscitar as discussões acerca da disponibilização de estratégias terapêuticas para o tratamento da osteoporose no país. Entretanto, para doenças em que a sequência de eventos após a intervenção é constante ao longo do tempo, é necessário utilizar o modelo de Markov para simulação dos resultados, e não a árvore de decisão, conforme utilizado pelo autor. Araújo *et al.*³⁶ realizaram um estudo sob a perspectiva do sistema suplementar de saúde, considerando o ácido zoledrônico para a prevenção de fratura proximal do fêmur em faixa etária específica (65 anos). Nesse cenário, o medicamento apresentou-se mais custo-efetivo; entretanto, os resultados não podem ser extrapolados para outros sistemas de saúde (público ou sob a perspectiva social) e essa mesma relação pode não ser válida para as fraturas de quadris, vertebrais ou não vertebrais.

No Brasil, a farmacoeconomia é uma área muito recente e essencial para auxiliar nas tomadas de decisão, principalmente no nível das políticas públicas de saúde. Estudos de custo-efetividade que abordem a perspectiva do SUS podem ser úteis para a definição da idade em que é mais custo-efetivo iniciar o tratamento e quais estratégias terapêuticas apresentam maior RCEI. Procurando homogeneizar a condução dos estudos de avaliação econômica no Brasil e permitir a comparabilidade entre eles, o Ministério da Saúde elaborou as diretrizes metodológicas para avaliações econômicas, que devem ser seguidas. Ademais, devem-se estabelecer os custos das estratégias terapêuticas adotando essa perspectiva, utilizar um sistema de custo de internações hospitalares decorrentes das fraturas osteoporóticas que permita incluir não só os custos com medicamentos e materiais médico-hospitalares como também os honorários da equipe de saúde e administrativa, depreciação de equipamentos, limpeza, energia elétrica e outros. Reconhecem-se as dificuldades da elaboração dos custos, mas também a importância desses estudos para as tomadas de decisão no contexto brasileiro. Os estudos conduzidos em outros países não podem ser extrapolados para a realidade brasileira, tendo em vista as peculiaridades de cada sistema de saúde, a extensão das taxas de desconto utilizadas e aos fatores epidemiológicos e demográficos de cada país.

CONCLUSÃO

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

No geral, os bisfosfonatos foram as estratégias mais avaliadas e que resultaram em melhores RCEI. TH, suplementação com vitamina D, ranelato de estrôncio, raloxifeno, teriparatida e denosumabe foram analisados e apresentaram resultados variáveis dependendo da perspectiva, do país e das premissas assumidas para cada estudo. Não foi possível extrapolar nenhum dos resultados para a população brasileira no contexto do SUS, limitando sua utilização pelos tomadores de decisão.

REFERENCES

REFERÊNCIAS

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

2. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). População. [Accessed on 29 sep 2010]. Available from: http://www.ibge.gov.br/home/mapa_site/mapa_site.php#populacao.
3. Clark P, Cons-Molina F, Deleze M, Ragi S, Haddock L, Zanchetta JR *et al.* The prevalence of radiographic vertebral fractures in Latin American countries: the Latin American Vertebral Osteoporosis Study (LAVOS). *Osteoporos Int* 2009; 20(2):275–82.
4. Pinheiro MM, Ciconelli RM, Jacques NO, Genaro PS, Martini LA, Ferraz MB. The burden of osteoporosis in Brazil: regional data from fractures in adult men and women - The Brazilian Osteoporosis Study (BRAZOS). *Rev Bras Reumatol* 2010; 50(2):113–20.
5. Lopes JB, Figueiredo CP, Caparbo VF, Takayama L, Menezes PR, Sczufca M *et al.* Osteoporotic fractures in the Brazilian community-dwelling elderly: prevalence and risk factors. *J Clin Densitom* 2011; 14(3):359–66.
6. Genant HK, Li J, Wu CY, Shepherd JA. Vertebral fractures in osteoporosis: a new method for clinical assessment. *J Clin Densitom* 2000; 3(3):281–90.
7. Silveira VA, Medeiros MM, Coelho-Filho JM, Mota RS, Noletto JCS, Costa FS *et al.* Incidência de fratura do quadril em área urbana do Nordeste brasileiro. *Cad Saúde Pública* 2005; 21(3):907–12.
8. Kowalski SC, Sjenzfeld VL, Ferraz MB. Resource utilization in postmenopausal osteoporosis without incident fractures. *J Rheumatol* 2004; 31(5):938–42.
9. Brandão CMR. Avaliação econômica dos medicamentos destinados ao tratamento da osteoporose no programa de medicamentos excepcionais do Ministério da Saúde [manuscrito]. Belo Horizonte: UFMG; 2008.
10. Bracco OL, Fortes EM, Raffaelli MP, Araújo DV, Santili C, Castro ML. Custo hospitalar para tratamento da fratura aguda do fêmur por osteoporose em dois hospitais-escola conveniados ao Sistema Único de Saúde. *J Bras Econ Saude* 2009; 1(1):3–10.
11. Araújo DV, Oliveira JH, Bracco OL. Custo da fratura osteoporótica de fêmur no sistema suplementar de saúde brasileiro. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2005; 49(6):897–901.
12. Drummond MF, Sculpher MJ, Torrance GW, O'Brien BJ, Stoddart GL. *Methods for the economic evaluation of health care programmes*. 3rd edition, Oxford University Press; 2005.
13. Brasil. Ministério da Saúde. Avaliação econômica em Saúde: desafios para gestão no Sistema Único de Saúde. Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2008.
14. Brasil. Ministério da Saúde. Avaliação de tecnologias em Saúde: ferramentas para a gestão do SUS. Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2009. P.110 (Série A. Normas e Manuais técnicos).
15. WHO (World Health Organization). CHOosing Interventions that are Cost Effective (WHO-CHOICE). Cost-effectiveness thresholds. Available from: http://www.who.int/choice/costs/CER_thresholds/en/index.html. [Accessed on jan/2011].
16. Hilgsmann M, Ethgen O, Bruyère O, Richy F, Gathon HJ, Reginster JY. Development and validation of a Markov microsimulation model for the economic evaluation of treatments in osteoporosis. *Value Health* 2009; 12(5):687–96.
17. Borgström F, Ström O, Marin F, Kutahov A, Ljunggren O. Cost effectiveness of teriparatide and PTH(1-84) in the treatment of postmenopausal osteoporosis. *J Med Econ* 2010; 13(3):381–92.
18. Lundkvist J, Johnell O, Cooper C, Sykes D. Economic evaluation of parathyroid hormone (PTH) in the treatment of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2006; 17(2):201–11.
19. Stevenson M, Jones ML, De Nigris E, Brewer N, Davis S, Oakley J. A systematic review and economic evaluation of alendronate, etidronate, risedronate, raloxifene and teriparatide for the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. *Health Technol Assess* 2005; 9(22):1–160.
20. Rosner AJ, Grima DT, Torrance GW, Bradley C, Adachi JD, Sebaldt RJ *et al.* Cost effectiveness of multi-therapy treatment strategies in the prevention of vertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *Pharmacoeconomics* 1998; 14(5):559–73.
21. Iglesias CP, Torgerson DJ, Bearne A, Bose U. The cost utility of bisphosphonate treatment in established osteoporosis. *QJM* 2002; 95(5):305–11.
22. Johnell O, Jönsson B, Jönsson L, Black D. Cost effectiveness of alendronate (fosamax) for the treatment of osteoporosis and prevention of fractures. *Pharmacoeconomics* 2003; 21(5):305–14.
23. Brecht JG, Kruse HP, Felsenberg D, Möhrke W, Oestreich A, Huppertz E. Pharmacoeconomic analysis of osteoporosis treatment with risedronate. *Int J Clin Pharmacol Res* 2003; 23(4):93–105.
24. Borgström F, Carlsson A, Sintonen H, Boonen S, Haentjens P, Burge R *et al.* The cost-effectiveness of risedronate in the treatment of osteoporosis: an international perspective. *Osteoporos Int* 2006; 17(7):996–1007.
25. Goeree R, Blackhouse G, Adachi J. Cost-effectiveness of alternative treatments for women with osteoporosis in Canada. *Curr Med Res Opin* 2006; 22(7): 1425–36.
26. Liu H, Michaud K, Nayak S, Karpf DB, Owens DK, Garber AM. The cost-effectiveness of therapy with teriparatide and alendronate in women with severe osteoporosis. *Arch Intern Med* 2006; 166(11):1209–17.
27. Ström O, Borgström F, Sen SS, Boonen S, Haentjens P, Johnell O *et al.* Cost-effectiveness of alendronate in the treatment of postmenopausal women in 9 European countries – an economic evaluation based on the fracture intervention trial. *Osteoporos Int* 2007; 18(8):1047–61.
28. Earnshaw SR, Graham CN, Ettinger B, Amonkar MM, Lynch NO, Middelhoven H. Cost-effectiveness of bisphosphonate therapies for women with postmenopausal osteoporosis: implications of improved persistence with less frequently administered oral bisphosphonates. *Curr Med Res Opin* 2007; 23(10):2517–29.
29. Tosteson AN, Burge RT, Marshall DA, Lindsay R. Therapies for treatment of osteoporosis in US women: cost-effectiveness and budget impact considerations. *Am H Manag Care* 2008; 14(9):605–15.
30. Wasserfallen JB, Krieg MA, Greiner RA, Lamy O. Cost-effectiveness and cost-utility of risedronate for osteoporosis treatment and fracture prevention in women: a Swiss perspective. *J Med Econ* 2008; 11(3):499–523.
31. Berto P, Maggi S, Noale M, Lopatriello S. Risedronate versus alendronate in older patients with osteoporosis at high risk of fracture: an Italian cost-effectiveness analysis. *Aging Clin Exp Res* 2010; 22(2):179–88.
32. Escolar CR, García MLF, Cebrián SR. Análisis coste-efectividad del alendronato frente a placebo en la prevención de fractura de cadera. *Aten Primaria* 1999; 24:390–6.
33. Silva LK. Avaliação tecnológica em saúde: densitometria óssea e terapêuticas alternativas na osteoporose pós-menopausa. *Cad Saúde Pública* 2003; 19(4):987–1003.

34. Kanis JA, Borgström F, Johnell O, Jonsson B. Cost-effectiveness of risedronate for the treatment of osteoporosis and prevention of fractures in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2004; 15(11):862–71.
35. Grima DT, Papaioannou A, Thompson MF, Pasquale MK, Adachi JD. Greater first year effectiveness drives favorable cost-effectiveness of brand risedronate versus generic or brand alendronate: modeled Canadian analysis. *Osteoporos Int* 2008; 19(5):687–97.
36. Araújo DV, Bahia LR, Souza CPR, Fernandes RA, Navarro J, Bueno RLP. Análise de custo-efetividade do ácido zolendrônico na prevenção da fratura osteoporótica proximal de fêmur no cenário do Sistema Suplementar de Saúde Brasileiro. *Rev Bras Geriatr Gerontol* 2008; 11(3):357–68.
37. Lekander I, Borgström F, Ström O, Zethraeus N, Kanis JA. Cost effectiveness of hormone therapy in women at high risks of fracture in Sweden, the US and the UK – results based on the Women’s Health Initiative randomised controlled Trial. *Bone* 2008; 42(2):294–306.
38. Borgström F, Johnell O, Kanis JA, Oden A, Sykes D, Jönsson B. Cost effectiveness of raloxifene in the treatment of osteoporosis in Sweden: an economic evaluation based on the MORE study. *Pharmacoeconomics* 2004; 22(17):1153–65.
39. Brecht JG, Kruse HP, Möhrke W, Oestreich A, Huppertz E. Health-economic comparison of three recommended drugs for the treatment of osteoporosis. *Int J Clin Pharmacol Res* 2004; 24(1):1–10.
40. Borgström F, Jönsson B, Ström O, Kanis JA. An economic evaluation of strontium ranelate in the treatment of osteoporosis in a Swedish setting: based on the results of the SOTI and TROPOS trials. *Osteoporos Int* 2006; 17(12):1781–93.
41. Hiligsmann M, Bruyère O, Reginster JY. Cost-effectiveness of strontium ranelate versus risedronate in the treatment of postmenopausal osteoporotic women aged over 75 years. *Bone* 2010; 46(2):440–6.
42. Hiligsmann M, Bruyère O, Reginster JY. Cost-utility of long-term strontium ranelate treatment for postmenopausal osteoporotic women. *Osteoporos Int* 2010; 21(1):157–65.
43. Willis MS. The health economics of calcium and vitamin D3 for the prevention of osteoporotic hip fractures in Sweden. *Int J Technol Assess Health Care* 2002; 18(4):791–807.
44. Hiligsmann M, Reginster JY. Potential cost-effectiveness of denosumab for the treatment of postmenopausal osteoporotic women. *Bone* 2010; 47(1):34–40.
45. Jönsson B, Ström O, Eisman JA, Papaioannou A, Siris ES, Tosteson A. Cost-effectiveness of denosumab for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int* 2011; 22(3):967–82.
46. Hiligsmann M, Reginster JY. Cost-effectiveness of denosumab compared with oral bisphosphonates in the treatment of postmenopausal osteoporotic women in Belgium. *Pharmacoeconomics* 2011; 29(10):895–911.
47. Pinheiro MM, Camargos BM, Borba VZ, Lazaretti-Castro M. FRAXTM: construindo uma ideia para o Brasil. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2009; 53(6):783–90.
48. Pinheiro MM, Reis Neto ET, Machado FS, Omura F, Szejnfeld J, Szejnfeld VL. Development and validation of a tool for identifying women with low bone mineral density and low-impact fractures: the São Paulo Osteoporosis Risk Index (SAPORI). *Osteoporos Int* 2012; 23(4):1371–9.
49. Fundació Institut Català de Farmacologia. Bifosfonatos: uma relació beneficio-riesgo dudosa. *Butlletí groc* 2009; 22(3):9–12.
50. Arantes HP, Silva AG, Lazaretti-Castro M. Bisphosphonates in the treatment of metabolic bone diseases. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2010; 54(2):206–12.
51. Passeri LA, Bértolo MB, Abuabara A. Osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bisfosfonatos. *Rev Bras Reumatol* 2011; 51(4):401–7.
52. Kamath AF. Current controversies in bisphosphonate therapy. *Orthopedics* 2009; 32(7):473.
53. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML *et al.* Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Womens Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288(3):321–33.
54. Sacco SM, Ward WE. Revisiting estrogen: efficacy and safety for postmenopausal bone health. *J Osteoporos* 2010; 2010:708931.
55. O’Donnell S, Cranney A, Wells GA, Adachi JD, Reginster JY. Ranelato de estroncio para la prevención y el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica. *Cochrane Library* 2008; Issue 3. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
56. Iqbal J, Sun L, Zaidi M. Denosumab for the treatment of osteoporosis. *Curr Osteoporos Rep* 2010; 8(4):163–7.
56. Reid IR, Miller PD, Brown JP, Kendler DL, Fahrleitner-Pammer A, Valter I *et al.* Effects of denosumab on bone histomorphometry: The FREEDOM and STAND studies. *J Bone Miner Res* 2010; 25(10):2256–65.
57. Kumar KD, Rema R, Roy MD. Medicamentos para o tratamento da osteoporose: revisão. *Rev Bras Reumatol* 2011; 51(4):372–82.
58. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Tábuas completas de mortalidade. [Accessed on 29 Sep 2010]. Available from: <http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/tabuadevida/2008/mulheres.pdf>.