Tratamento Farmacológico da Osteoporose em Portugal

Olavo Daniel de Sousa Cruz Rocha

Porto 2008

Tratamento Farmacológico da Osteoporose em Portugal

Dissertação de Mestrado em Saúde Pública

U.PORTO
FMUP FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DO PORTO

U.PORTO
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR
UNIVERSIDADE DO PORTO

Porto 2008

Investigação realizada no Serviço de Higiene e Epidemiologia da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, sob orientação do Professor Doutor Nuno Lunet.

Esta dissertação é baseada em dois manuscritos:

- Olavo Rocha, Nuno Lunet, Lúcia Costa, Henrique Barros. Tratamento da osteoporose em Portugal. Tendência e Variação Geográfica. Acta Med Port 2006;19(5):373-80.
- Raquel Lucas, Olavo Rocha, Joana Bastos, Lúcia Costa, Henrique Barros, Nuno Lunet. Pharmacological management of osteoporosis in a Portuguese urban population: the EpiPorto study (2005-2007). [submetido para publicação].

No primeiro manuscrito colaborei activamente no desenho do estudo e na recolha e armazenamento da informação, tendo sido responsável pela análise dos dados e interpretação dos resultados e pela redacção da primeira versão do manuscrito. No segundo, participei na análise dos dados, interpretação dos resultados e na redacção do manuscrito.

Ao Professor Doutor Nuno Lunet agradeço a amizade, empenho, incentivo e sabedoria com que sempre me orientou.

À Dra. Lúcia Costa e Dra. Raquel Lucas agradeço o apoio, disponibilidade e colaboração demonstrada.

Aos co-autores dos trabalhos incluídos nesta dissertação, agradeço pelo seu contributo.

Aos meus pais por todo o apoio e pelos valores transmitidos.

Índice

Introdução e objectivos 1

Definição e diagnóstico da osteoporose 3

Factores de risco para a osteoporose 8

Frequência e custos da osteoporose 10

Tratamento farmacológico da osteoporose 15

Referências 26

Tratamento da osteoporose em Portugal. Tendência e Variação Geográfica. Acta Med Port 2006;19(5):373-80. 38

Pharmacological management of osteoporosis in a Portuguese urban population: the EpiPorto study (2005-2007). [enviado para publicação]. 47

Resumo e conclusões 63

Abstract and conclusions 66

Introdução

A osteoporose é uma doença óssea sistémica caracterizada pela redução da densidade óssea e declínio da qualidade do osso, com consequente aumento do risco de fractura óssea [1]. Esta patologia surge como resultado de uma desordem do processo de remodelação óssea, com a reabsorção óssea predominando sobre a formação óssea, sendo a idade e a alteração do ambiente hormonal que ocorre na pós-menopausa os factores mais importantes para a sua ocorrência [2-17].

O aumento da esperança de vida e da proporção de população idosa, as alterações dos estilos de vida, os elevados custos económicos para o doente e serviços de saúde e os altos custos sociais associados as fracturas osteoporóticas, devido à morbilidade e mortalidade [18-20], vêm reconhecer a osteoporose com um problema global de Saúde Pública. A nível mundial estima-se o aumento do número de fracturas de anca de 1,26 milhões em 1997 (338 mil em homens e 917 mil em mulheres) para 2,6 milhões em 2025 e 4,5 milhões em 2050 [21]. No entanto, a quantificação do peso mundial da osteoporose é dificultada pelas discrepâncias internacionais na incidência das fracturas osteoporóticas e pelo desconhecimento da incidência de todos os tipos de fracturas osteoporóticas.

A investigação acerca do uso dos tratamentos farmacológicos para a osteoporose permite obter informação sobre o acesso dos doentes aos cuidados de saúde, a obtenção de prescrições, a avaliação da adequação da prescrição, a racionalidade da terapia farmacológica (*e.g.*: benefícios *vs.* riscos, falhas ou ausência de politicas nacionais de utilização de medicamentos, implementação e seguimento de recomendações nacionais e internacionais). O conhecimento dos padrões de uso de medicamentos e das suas variações temporais e regionais poderá contribuir para assegurar a sua utilização de forma mais racional segura e eficaz [22].

Deste modo, esta dissertação é constituída por duas investigações com os seguintes objectivos específicos:

- Descrever o uso de medicamentos (estimado pelas vendas) para o tratamento da osteoporose entre 1998 e 2004 e a variabilidade geográfica na sua utilização em 2004.

- Descrever o tratamento farmacológico da osteoporose na cidade do Porto, com especial ênfase na inclusão de cálcio (isoladamente ou em combinação com vitamina D) nos regimes de tratamento.

Definição e diagnóstico da osteoporose

A osteoporose foi durante muito tempo definida com base na principal complicação da doença, a ocorrência de fracturas osteoporóticas (fracturas que acontecem de forma espontânea ou associadas a traumatismos *minor* [23]), em vez de se reconhecer a patogenia subjacente, nomeadamente a diminuição da densidade mineral óssea (DMO). Esta descrição tinha a desvantagem de atrasar o diagnóstico da osteoporose, pois as fracturas osteoporóticas reflectem uma complicação da patologia que se pretende evitar, sendo indicadores clínicos tardios de fragilidade óssea. É comparável a basear o diagnóstico de doença hipertensiva na manifestação de enfarte em vez da elevada pressão sanguínea [14, 24, 25].

A osteoporose poderá ser caracterizada como primária ou secundária. A osteoporose primária dependente do sexo e idade, ocorre geralmente após a menopausa nas mulheres e em homens idosos. A osteoporose secundária é resultado da utilização de terapêutica farmacológica (*e.g.* glucocorticóides), ou da presença de doenças (*e.g.* artrite reumatóide, hiperparatiroidismo primário, hipogonaidismo) [1].

Com o desenvolvimento de métodos não invasivos de avaliação da DMO *in vivo*, como a absorciometria radiológica de feixe simples no esqueleto apendicular (ou periférico), nos anos 70, e subsequente desenvolvimento da absorciometria radiológica de dupla energia (DEXA), a osteoporose pôde ser mais concretamente definida [24].

Em 1991 foi definida como uma doença sistémica caracterizada por baixa massa óssea e deterioração da microarquitectura do tecido ósseo com consequente aumento da susceptibilidade a fracturas [26].

A Organização Mundial de Saúde (OMS) definiu a osteoporose em 1994 como uma doença sistémica do esqueleto, caracterizada pela diminuição da massa óssea por unidade

de superfície e pela deterioração quer da microarquitectura como também da qualidade do tecido ósseo [27, 28].

Nos Estados Unidos da América em 2001, uma conferência de consenso sobre a prevenção, diagnóstico e terapia da osteoporose, passou a defini-la como uma doença óssea sistémica caracterizada pelo compromisso da resistência óssea, que reflecte a integração da densidade e qualidade do osso, predispondo o indivíduo a um aumento do risco de fracturas [1].

A qualidade óssea inclui parâmetros que reflectem as propriedades estruturais e materiais do osso, como a macroarquitectura óssea (forma, geometria), a microarquitectura óssea (trabecular e cortical), a matriz e composição mineral, o grau de mineralização, a acumulação de micro danos e a taxa de remodelação óssea [1, 29] . A qualidade depende de condições como a ductilidade e a fragilidade, a rigidez e a elasticidade, que apenas podem ser determinadas por ensaios mecânicos, que por sua vez não são possíveis de realizar *in vivo* [30]. A própria biopsia óssea com o estudo histomorfométrico embora seja um método preciso para avaliar o tecido ósseo é um método invasivo não adequado à utilização na prática clínica.

Deste modo, como não existem métodos perfeitos, precoces e não invasivos de avaliação da qualidade óssea, o diagnóstico da osteoporose baseia-se na determinação da DMO. Uma meta-análise sobre como a medição da DMO pode predizer a ocorrência de fracturas osteoporóticas, concluiu que a associação entre os valores de DMO e a ocorrência de fracturas é semelhante para todos os locais de medição (Risco Relativo [RR]=1,5; Intervalo de Confiança a 95% [IC95%]: 1,4-1,6), para variações de um desvio padrão no valor da DMO, excepto em medições efectuadas na coluna para predizer fracturas vertebrais (RR=2,3; IC95%: 1,9-2,8) e medições na bacia para fracturas da bacia (RR 2,6; IC95% 2,0-3,5) [31]. Um outro estudo, mais recente, também estabelece a relação entre a probabilidade de fracturas osteoporóticas aos 10 anos segundo a DMO [10]. Assim, a

relação entre a DMO e risco de fractura encontra-se bem estabelecida, com a duplicação do risco de fractura para cada diminuição de um desvio-padrão relativamente a um valor padrão medido por DEXA [32, 33].

Actualmente, são adoptados os critérios de diagnóstico da Organização Mundial de Saúde (OMS) para a osteoporose [27]. Estes critérios são baseados na quantificação e comparação da DMO por DEXA da coluna lombar ou do colo do fémur de cada individuo com a DMO média de mulheres jovens adultas (tabela 1), isto é, a cada indivíduo é atribuído um valor correspondente ao número de desvios padrão acima ou abaixo do valor médio da DMO no grupo dos adultos jovens acima referido, designado por valor T (T-score) [27].

Tabela 1 – Diagnóstico de osteoporose segundo a Organização Mundial de Saúde

T-score	**Diagnóstico**
≥ -1	Normal
-1 a -2,5	Osteopenia baixa massa óssea
≤ -2,5	Osteoporose
≤ -2,5 + fractura de fragilidade	Osteoporose grave

Esta definição é válida para mulheres caucásicas pós-menopáusicas. No enquanto, outros valores devem ser utilizados para o diagnóstico da osteoporose em indivíduos com outras características [25] :

- Mulheres pré-menopáusicas (desde 20 anos de idade até menopausa)
    - Deve-se utilizar o valor Z em vez do valor T (valor Z<-2). O valor Z é mais informativo que o T em pessoas jovens, pois compara densidades ósseas em

pessoas de idade similar, altura e peso. O valor Z é a expressão em desvios-padrão da DMO do individuo por comparação com a DMO de um grupo com a mesma idade e sexo [33]

  - O diagnóstico de osteoporose em mulheres pré-menopáusicas não deverá ser efectuado apenas tendo como base o valor da DMO.
  - A osteoporose pode ser diagnosticada se a baixa DMO estiver associada a causas secundárias (*e.g.* terapia glucocorticóide, hipogonaidismo, hipertiroidismo).

- Homens com idade ≥ 65 anos
  - Diagnóstico de osteoporose se o valor de T é igual ou inferior a 2,5 (utilização de uma base de dados de indivíduos do sexo masculino).
- Homens com idades compreendidas entre os 50 e os 65 anos
  - A osteoporose é diagnosticada quando o valor de T é igual ou inferior 2,5 (utilização de uma base de dados masculina), e quando adicionalmente estão presentes outros riscos para fractura.

De notar que mulheres pré-menopáusicas saudáveis, bem como homens saudáveis com idade inferior a 50 anos e sem factores de risco, não preenchem critérios para efectuar DEXA e o seu resultado não deverá ser utilizado como critério para definir osteoporose [34].

No entanto, a resistência do osso é determinada em cerca de 30 a 50% pela qualidade óssea e microaqreuitectura das trabéculas [35, 36], e a correlação entre a DMO e a resistência do osso é de apenas 0,4 [30]. Assim, o reconhecimento que a avaliação da qualidade óssea é essencial para o diagnóstico da osteoporose, a disponibilidade limitada, a não portabilidade e o alto custo da DEXA levou ao desenvolvimento de técnicas distintas ou complementares à DEXA.

Como método portátil, de fácil execução, não invasivo e sem uso de radiação, para a avaliação de ossos periféricos, a medição quantitativa por ultrasons (QUS) permite obter e traduzir informação indirecta sobre a qualidade do osso, pois a propagação dos ultrasons (US) através do osso está dependente da massa óssea, da estrutura e propriedades físicas e materiais do osso. [34]

Embora, existam estudos que comprovem o papel da QUS na previsão do risco de fracturas [37-40], ainda não foi demonstrada a sua adequação para a monitorização da terapêutica farmacológica utilizada na osteoporose e o erro de precisão da técnica não permite deduzir sobre o significado clínico de alterações em medições efectuadas em intervalos inferiores a 1-3 anos [41]. Uma meta-análise publicada em 2006 conclui que os resultados obtidos com QUS do calcâneo não excluem ou confirmam a osteoporose determinada por DEXA, e estudos adicionais são necessários para que haja evidência da utilização da QUS do calcâneo em rastreios para a osteoporose [42]. Adicionalmente um outro estudo [43], sobre uma população feminina pós-menopáusica concluiu que o rastreio por técnicas por ultrasons antes da medição por DEXA não é uma estratégia com boa relação custo-efectividade.

Factores de risco para a osteoporose

A osteoporose tem como principal consequência para o indivíduo e sociedade as fracturas osteoporóticas. Deste modo, a identificação dos factores de risco tanto para o desenvolvimento da patologia como para a sua manifestação clínica (fracturas) são importantes para o desenvolvimento de estratégias futuras para prevenir e tratar a osteoporose [44-47]. Reflectindo esta mesma associação pode-se encontrar na maior parte dos artigos sobre a osteoporose a descrição dos factores de risco para a fractura osteoporótica como factores de risco para a osteoporose. É necessário conseguir reduzir a ocorrência de fracturas através da conservação da resistência óssea, estimulando a obtenção de um bom pico de massa óssea e prevenindo a perda óssea acelerada [25], como também atenuar ou anular as causas que contribuem para o acréscimo da frequência das quedas em idosos [25, 48].

O reconhecimento dos factores de risco nos indivíduos permite aos clínicos identificar aqueles que necessitam uma posterior avaliação e investigação, de forma a determinar se é necessária intervenção médica para reduzir o risco de fractura osteoporótica [15]. Deste modo, todas as mulheres pós-menopáusicas e todos os homens com mais de 50 anos deverão ser questionados quanto a presença de factores de risco para a osteoporose [15, 25].

Factores de risco para a osteoporose e/ou fracturas osteoporóticas:

- Factores de risco *major*
    - Sexo (o risco de fractura é superior nas mulheres comparativamente com os homens) [3, 5, 6, 9, 10];
    - Idade superior a 65 anos [4-12, 49];
    - Etnia Caucasiana ou asiática [4, 50-54];

- Estatura pequena e magra [4, 55];
- Fractura vertebral prévia [15, 56];
- Fractura devida a traumatismo de baixo impacto após os 40 anos de idade;
- História familiar de fractura osteoporótica (especialmente fractura da anca na mãe) [5, 12, 15, 17, 56-62];
- Terapêutica corticóide sistémica com mais de 3 meses de duração [15];
- Hiperparatiroidismo primário [5, 15];
- Propensão aumentada para quedas [5, 6, 11];
- Menopausa precoce [3, 13-17];
- Hipogonadismo;
- Síndrome de mal-absorção;

- Factores de risco *minor*
  - Artrite reumatóide;
  - História de hipertiroidismo clínico;
  - Terapêutica crónica com anti-epilépticos [5, 6];
  - Baixo aporte de cálcio na dieta [63];
  - Tabagismo [64];
  - Consumo excessivo de bebidas alcoólicas [65];
  - Consumo excessivo de cafeína (> 2 chávenas por dia) [5, 6, 66];
  - Índice de massa corporal (IMC) menor do que 19 kg / m^2 [67];
  - Perda de peso superior a 10% relativamente ao peso do indivíduo aos 25 anos;
  - Terapêutica crónica com heparina;
  - Imobilização prolongada [5, 6];

Frequência e custos da osteoporose

A melhor quantificação da prevalência da osteoporose é através da frequência de baixa DMO ou número de indivíduos com deformidade vertebral [3].

Com base nos critérios da OMS para o diagnóstico de osteoporose, em função da determinação da DMO, a prevalência da osteoporose é de cerca 21% para mulheres e de cerca 6% nos homens com idades compreendidas entre os 50 e 84 anos de idade. Nas mulheres a prevalência de osteoporose aumenta de 5% aos 50 anos de idade para cerca de 50% aos 85 anos, enquanto nos homens os valores de prevalência são de 2% aos 50 anos de idade, e de cerca 20% aos 85 anos [68].

Vários estudos apresentam resultados aproximados de prevalência da osteoporose em diversos países, embora existam diferenças nos métodos utilizados nesses estudos:

- EUA - 30 % em mulheres caucasianas;
- Inglaterra - 23% em mulheres com mais de 49 anos de idade [3];
- Canadá - 16% em mulheres com 50 mais anos e de 6,5% nos homens [69, 70];
- Japão - 35% ao nível da coluna vertebral e 9,5% ao nível da bacia em mulheres com idades compreendidas entre os 59 e os 79 anos [71];
- Chile - 22% em mulheres com mais de 50 anos de idade [72],
- Austrália - 27% em mulheres e 11% nos homens com mais de 59 anos de idade [73]

A incidência da osteoporose é medida indirectamente através da incidência de fracturas atribuídas à patologia que as originaram [3], apesar dessa avaliação ser dificultada pelas diferenças entre países na incidência das fracturas osteoporóticas e pelo eventual não conhecimento da incidência de todos os tipos de fracturas osteoporóticas.

As fracturas da bacia tornaram-se no barómetro internacional da osteoporose, porque estão fortemente relacionadas com a baixa DMO, têm maiores custos associados ao

seu tratamento e causam maior incapacidade que outro tipo de fractura osteoporótica, e porque geralmente são tratadas em hospitais o que facilita a sua quantificação e comparação entre diferentes países [6].

Tabela 2 – Incidência da fracturas da bacia (taxa/100.000) em 1990, por idade, sexo e região

Fonte : [21]

Região	**Mulheres**			**Homens**		
	Idade (anos)					
	50-54	**65-69**	**≥80**	**50-54**	**65-69**	**≥80**
Europa Ocidental	33	184	1808	28	103	880
Europa do Sul	11	100	1075	10	55	534
Europa de Leste	58	155	12251	38	88	475
Europa do Norte	74	327	2997	58	97	1864
América do Norte	60	252	2296	33	81	1230
Oceânia	31	204	2476	20	63	1157
Ásia	14	74,5	562,5	19,5	36,5	364
África	4	12	80	6	14	116
América Latina	19,5	162,5	622	25	40	327
Mundo	23,9	121,6	1289	22,5	47,3	219,4

São estimados, de forma conservadora, que até 2025 poderão observar-se aumentos do número de fracturas de cerca de 100% nas mulheres e de 135% nos homens. O aumento mais marcado nos homens é atribuível a melhoria da esperança de vida [21]. A importância destas projecções é relevante, por exemplo, quando avaliamos o seu impacto sobre o sistema de saúde ao nível dos custos.

Osteoporose em Portugal

Em Portugal a prevalência da osteoporose encontrada numa população feminina, num estudo transversal realizado à escala nacional assente em resultados de densitometria por absorciometria simples de raios X (Hologic® DTX 100) do antebraço distal não dominante, foi de 10,1%, para mulheres com idades compreendidas entre os 20 e os 89 anos, e de 16,5% para mulheres com idade igual ou superior a 50 anos (idade média da menopausa: 46,5 anos), utilizando sempre como referência de normalidade uma amostra dessa população (jovens entre os 20-40 anos) [74].

Um estudo sobre o que sabem e o que pensam as mulheres portuguesas ponderou a percentagem de mulheres que nunca ouviu falar em osteoporose a nível nacional em cerca de 8,6%, das quais 16,4% não saberiam a definição correcta da doença [75].

Custos directos e indirectos

Das fracturas osteoporóticas, as fracturas da anca são as mais graves pois implicam hospitalização com consequente imobilização, e por vezes originam a morte prematura do indivíduo durante o primeiro ano após a fractura (15-30%) [76-78]). Essa letalidade resulta maioritariamente das complicações associadas com a hospitalização e com a cirurgia e da

co-morbilidade relacionada com às fracturas, uma vez que afectam maioritariamente os segmentos menos saudáveis da população [79]. É, também, importante referir que após o acidente traumático a maioria dos indivíduos permanece parcial ou totalmente dependente, requerendo cuidados prolongados [24, 80]. Assim, os custos resultantes não são só inerentes ao tratamento da osteoporose mas também inseparáveis da imobilização do indivíduo (*e.g.*: diminuição ou ausência de produtividade laboral, aparecimento de morbilidades associadas à imobilização, dependência de outros). Deste modo, as fracturas provocadas pela osteoporose têm um elevado impacto económico directo e indirecto, afectando não só os serviços de saúde como também a comunidade.

O custo directo anual no local de trabalho do tratamento das fracturas osteoporóticas nos EUA, Canadá e Europa é de aproximadamente de 48 biliões de dólares [81].

Outros estudos mostram os custos da osteoporose em diferentes regiões:

- EUA – em 1994 estimava-se, para 10 anos seguintes, a ocorrência de 5,2 milhões de fracturas da bacia coluna e punho, entre mulheres com mais de 45 anos de idade, com custos médicos directos avaliados em 45,2 biliões de dólares [82].
- Austrália - em 1994 o custo anual estimado para o tratamento de fracturas ocorridas em pessoas com mais de 60 anos foi de 779 milhões de dólares australianos [83].
- França - o impacto económico das fracturas osteoporóticas foi de 4 a 7 biliões de francos franceses em 1989 [84].
- Bélgica - as fracturas do colo do fémur apresentaram custos de cerca de 139 milhões de dólares em 1996 [85]. Um outro estudo realizado sobre trabalhadores da câmara de Liège concluiu que os custos directos da osteoporose foram de 44,6 € por paciente/mês e a perda de produtividade no local de trabalho teve o impacto de 34,05€ por paciente/mês [86].

- Suíça - os custos anuais de hospitalização por fracturas causadas pela osteoporose são maiores do que os custos provocados por cancro da mama, AVC, enfarte do miocárdio, e só ligeiramente inferior aos custos originados por doença pulmonar obstrutiva crónica. Nas mulheres os custos associados à osteoporose são maiores do que os custos causados por todas as outras doenças [87].

Tratamento Farmacológico

Uma vez que as fracturas osteoporóticas representam o resultado da osteoporose com implicações para o indivíduo e sociedade, o principal objectivo do tratamento farmacológico é a prevenção e redução das fracturas.

Considerando o mecanismo de acção da terapêutica farmacológica, esta pode dividir-se em dois grupos:

- Agentes anti-reabsorção, que atrasam ou param a reabsorção óssea no ciclo de remodelação óssea, incluindo o cálcio, a vitamina D, a terapia hormonal de substituição, os bifosfonatos, a calcitoninas e o raloxifeno;
- Agentes anabólicos que estimulam a formação [29], nomeadamente a teriparatida.

Recentemente surgiu o ranelato de estrôncio que não se insere nos grupos atrás descritos pois tem um mecanismo de acção diferente, estimulando a formação óssea e diminuindo a reabsorção.

Cálcio e Vitamina D

O cálcio é o principal constituinte mineral do osso e o seu fornecimento durante o crescimento do esqueleto pode ser um factor limitante na obtenção do pico de massa óssea. Durante a vida do individuo verificam-se perdas de cálcio através da urina e fezes, e quando as perdas não são compensadas pelos ganhos de cálcio obtidos na dieta segue-se um aumento da segregação da hormona paratiroide mobilizando o cálcio do esqueleto para manter os níveis normais no fluido extracelular [88].

Ensaios controlados aleatorizados demonstram um benefício de 0,5% a 1% para a DMO em períodos superiores a 2 e 4 anos com a utilização de suplementos de cálcio [89-96]. O efeito benéfico do cálcio é mais marcado em mulheres pós-menopáusicas e em indivíduos com uma baixa ingestão de cálcio [92]. Os estudos demonstram também uma redução de taxas de fracturas com suplementos de cálcio, embora sejam necessários mais estudos alargados e definitivos para que a eficácia dos suplementos de cálcio seja aceite. De salientar, que o aumento da densidade óssea é superior quando há uma associação do cálcio com o estrogénios do que quando apenas se utilizam estrogénios. É recomendado a ingestão de cálcio em mulheres pós-menopáusicas de 1000 a 1500 mg/dia, ou doses diárias de 500 a 1.000 mg quando em forma de suplemento [88].

Suplementos de vitamina D ou calciferol (ergocalciferol, vitamina D2) (e.g. 400 IU/day) reduzem os níveis da hormona paratiroide e conduzem a um aumento de densidade óssea, particularmente ao nível do colo do fémur [97, 98]. Um estudo realizado em 2578 homens e mulheres com mais de 70 anos, não mostrou mudança na incidência de fracturas, quando submetidos aleatoriamente a 400UI/dia de calciferol ou a um placebo [99], um outro estudo numa coorte de 800 individuos na Finlândia, mostra que 150.000 UI de Vitamina D anuais reduziram taxas de fracturas em 25% [100]. Uma meta-análise conclui que a vitamina D reduziu em 26% o risco de fractura da bacia e em 23% de fracturas não vertebrais, com uma relação dose-resposta, em indivíduos com deficiência em vitamina D [101]. Em idades avançadas é comum existir um nível inferior de Vitamina D no organismo (quando comparado com o considerado óptimo), principalmente devido a uma reduzida exposição solar, e assim a sua toma, bem tolerada e de baixo custo, produz benefícios nas taxas de fracturas [88].

Numa coorte de 3.000 mulheres idosas estudadas durante 3 anos, a associação entre cálcio e calciferol ou vitamina D, em indivíduos idosos, reduziu em mais de 25% as

taxas de fracturas não vertebrais e fracturas da bacia [102, 103]. Outro estudo realizado em 400 homens e mulheres idosos, aleatoriamente para 500 mg/dia de cálcio e 700IU/dia de vitamina D ou para um placebo, mostra uma redução de 50% na taxa de fractura vertebral [104]. Não é possível determinar se é o cálcio, a vitamina D ou a associação dos dois para o sucesso destes dois estudos, mas ambos indicam a possibilidade de uma redução da morbilidade em pacientes idosos como resultado de uma intervenção bem tolerada e de custos reduzidos.

Terapêutica hormonal de substituição (THS)

O inicio da perda de massa óssea começa de forma irregular na perimenopausa [105], e continua durante 4 a 5 anos, por vezes 10 anos, após a menopausa [106]. Deste modo, uma menopausa precoce é um factor de risco para a osteoporose.

Embora no passado a THS tenha sido utilizada como tratamento da osteoporose e considerada como tratamento de primeira linha, a evidência através de ensaios clínicos para a sua eficácia é reduzida. Em 2002, uma meta-análise sobre a eficácia da THS no tratamento e prevenção da Osteoporose em mulheres pós-menopáusicas concluiu haver um efeito consistente e favorável da THS sobre a DMO. Após dois anos de tratamento com THS a DMO aumentou em 1,5% em todos os locais, 6,8% na coluna lombar, e 4,1% no colo femural. O mesmo estudo concluiu, também, que não há evidência de um efeito benéfico da THS sobre as fracturas, apenas uma tendência não significativa para a diminuição da incidência de fracturas vertebrais e não vertebrais [107]. No entanto, nos EUA um ensaio aleatorizado duplamente cego (Women's Health Initiative) que terminou mais cedo do que o previsto devido à relação risco-benefício não favorável com a terapia de associação entre estrogénios e progestogénios. Observou-se o aumento do risco de: doença coronária (*Hazard Ratio* [HR]=1,29; IC95%: 1,02-1,63); cancro da mama (HR=1,26; IC95%: 1,00-

1,59); enfarte (HR=1,41; IC95%: 1,07-1,85); e tromboembolismo venoso (HR=2,11; IC95%: 1,58-2,82). Demonstrou-se também que um regime continuo de estrogénios e progestogénios diminuí significativamente o risco de fracturas em todos os locais incluindo a bacia (HR=0,66; IC95%: 0,45-0,98) e adicionalmente diminui o cancro colo-rectal (HR=0,63; IC95%: 0,43-0,92) [15, 108, 109].

Dos resultados retirados do estudo da *Women's Health Initiative* conclui-se que a THS, em mulheres com osteoporose e factores de risco cardiovasculares, deve ser evitada em favor de outros agentes anti-reabsorção alternativos, e que só permanece como opção para tratamentos de curta duração em mulheres com elevado risco de fractura [29].

Bifosfonatos (etiodronato, alendronato, risedronato e ibandronato)

Os bifosfonatos são compostos obtidos por síntese, contêm dois grupos fósforo ligados a um átomo e carbono, estrutura essa quimicamente estável e responsável pela elevada afinidade dos bifosfonatos ao osso, intervindo no metabolismo ósseo ao depositam-se sobre os cristais de hidroxiapatite, sendo assim potentes inibidores da reabsorção osteoclática [88]. Representam o maior avanço no tratamento da osteoporose verificado na última década, com resultados em ensaios aleatorizados controlados que mostram não só reduções do risco de fracturas da coluna vertebral (40-50%) e fracturas não vertebrais (20-40%), incluindo fracturas da bacia, como também efeitos benéficos sobre a DMO na coluna lombar *vs.* Placebo (diferenças médias ponderadas entre 4% e 7%) [110].

O etiodronato foi o primeiro bifosfonato a mostrar benefícios no tratamento da osteoporose. A utilização do etiodronato (400mg) sobre fracturas vertebrais foi avaliada numa meta-análise sobre 9 estudos envolvendo 1076 indivíduos, obtendo-se um RR de 0,63 (IC95%: 0,44-0,92) quando submetidos à medicação. No entanto, a mesma meta-análise

concluiu que já não se verifica o mesmo benefício sobre fracturas não vertebrais, RR de 0,99 (IC95%: 0,69-1,42) [110].

O uso do alendronato 5-40 mg apresentou um RR de 0,52 (IC95%: 0,43-0,65) sobre fracturas vertebrais, e a utilização do alendronato 10 mg um RR de 0,51 (IC95%: 0,38-0,69) sobre as fracturas não vertebrais. Relativamente ao resultado sobre a DMO na coluna lombar resultaram diferenças médias ponderadas de 5,81 (IC95%: 5,32-6,29) com alendronato 5 mg (durante 2 a 3 anos), e de 7,84 (IC95%: 6,12-8,85) com alendronato 10-40 mg (durante 2 a 4 anos), quando comparados com a administração de um placebo.

O risedronato, bifosfonato de terceira geração, foi aprovado para a prevenção e tratamento da osteoporose, na dose de 5 mg diários, tem uma actividade de anti-reabsorção óssea, diminuí o risco de fracturas vertebrais e não vertebrais, e aumenta a DMO na coluna lombar e colo do fémur em mulheres pós-menopáusicas e em mulheres já com osteoporose. A utilização de 2,5 mg ou mais de risendronato sobre fracturas vertebrais apresentou um RR de 0,64 (IC95%: 0,54-0,77), e sobre fracturas não vertebrais um RR de 0,73 (IC95%: 0,61-0,87). O impacto sobre a DMO, da diferença em percentagem entre 5 mg de risedronato *vs.* placebo após o ano final de tratamento (1,5 a 3 anos) foi de 4,54 (IC95%: 4,12-4,97) na coluna lombar, e 2,75% (IC95%: 2,32-3,17) no colo do fémur.

O ibandronato foi especificamente aprovado apenas para a prevenção de fracturas vertebrais [29]. Doses diárias de ibandronato reduzem o risco de fracturas vertebrais em mulheres com baixa densidade mineral óssea e história de uma ou mais fracturas [111].

De salientar, também a utilização de bifosfonatos em doentes sujeitos a terapia com glucocorticóides, considerada um factor de risco para a osteoporose. O uso de etiodronato, alendronato ou risedronato em doentes sujeitos a terapia de glucocorticóides, tem um efeito benéfico na prevenção e tratamento de perda óssea induzida por glucocorticóides e reduz o risco de fracturas [112-120].

Foram desenvolvidas formulações semanais em contraponto das formulações diárias, devido aos factores limitantes dos bifosfonatos à terapia diária, nomeadamente a fraca absorção por via oral dos bifosfonatos (cerca de apenas 1-5%) [15], a potencial agressão da mucosa esofágica que implicam a toma em jejum e a manutenção da posição ortostática após a administração e devido aos seus efeitos gastrointestinais [29]. No entanto, a adesão ao tratamento com bifosfonatos, mesmo através das doses semanais, é ainda desanimadora sobretudo porque é necessária uma adesão ao tratamento a longo prazo para uma redução óptima do risco de fracturas em indivíduos com osteoporose [121].

Desta forma o alendronato e risedronato poderão ser considerados como medicamentos de primeira linha no tratamento a utilizar em mulheres pós-menopausa com osteoporose e que possuem elevado risco para fracturas osteoporóticas.

A posologia adoptada de etiodronato é de 400 mg/dia durante duas semanas cada 3 meses, pois se administrado de forma contínua poderá causar deficiente mineralização óssea com resultados similares à osteomalácia. É geralmente bem tolerado, estando descritos alguns efeitos gastrintestinais [15].

O uso do alendronato é efectuado em doses diárias de 10 mg ou doses semanais de 70 mg. A dose semanal mostrou ter um efeito sobre a DMO semelhante ao observado para a dose diária de 10 mg [122]. Os seus efeitos adversos mais frequentes são os relacionados com o aparelho gastrintestinal. A posologia de 5 mg/dia é utilizada na prevenção da osteoporose enquanto a dosagem de 10 mg/dia é usada no seu tratamento [15].

A eficácia da utilização do risendronato em doses diárias ou semanais foi também comprovada [123-128]. A utilização do risendronato na dose de 5 mg causa poucos efeitos gastrintestinais.

Apesar da sua eficácia ao nível das fracturas, verifica-se a permanência dos bifosfonatos no organismo durante décadas e a duração do seu efeito fisiológico não é muito clara [29]. Também biopsias ósseas mostram que, com doses habituais de bifosfonatos, as superfícies de formação óssea encontram-se 40-80% suprimidas [129] e assim surgem dúvidas, por exemplo, se o potente efeito inibidor da remodelação óssea poderá não ser benéfico a longo prazo. Além disso, se a reabsorção do osso é fortemente inibida, poder-se-á não se verificar a reparação de micro-danos e haver uma acumulação de lesões. Desta forma, elementos como a afinidade entre os bifosfonatos utilizados e o esqueleto, a idade do paciente, a pré-existência de risco de fractura, e a DMO obtida com o tratamento, deverão ser considerados na decisão da duração do tratamento.

Calcitoninas

A calcitonina é uma hormona polipeptídica endógena directamente envolvida com a paratiroide na regulação da absorção óssea, na manutenção do balanço de cálcio e na homeostase, cujo papel fisiológico não é bem conhecido, mas em doses farmacológicas inibe a reabsorção óssea pelos osteoclastos [15]. Sendo a calcitonina um polipeptídeo, a sua toma não pode ser efectuada por via oral e inicialmente, a sua administração era por via injectável, mas elevadas taxas de efeitos secundários associados à administração por esta via eram limitantes à sua utilização a longo prazo no tratamento da osteoporose [15]. O desenvolvimento de uma nova formulação em *spray* nasal que permitiu a passagem da calcitonina através da mucosa nasal e assim fornecer 25-50% da actividade biológica da formulação parentérica (200 IU de calcitonina nasal são equivalentes a 50 IU injectáveis) [130], e provou causar menores efeitos secundários.

As fórmulas recombinantes de calcitonina de salmão são mais potentes em humanos que a própria calcitonina humana, a calcitonina do salmão é aproximadamente 40

a 50 vezes mais potente que a humana [131], tornando-se assim a calcitonina utilizada nos medicamentos [15] [130].

Permanecem ainda em discussão algumas questões na utilização das calcitoninas, como o ainda especulativo problema do aumento de anticorpos à calcitonina [88, 132, 133] e a preocupação que uma exposição prolongada às calcitoninas possa originar uma diminuição da sensibilidade dos receptores da calcitonina nos osteoclastos, o que por sua vez poderá permitir aos osteoclastos uma recuperação da acção supressiva da calcitonina [88, 134]. Assim, uma administração intermitente de calcitonina tem sido recomendada como estratégia para evitar resistência clínica [130].

Numa meta-análise verifica-se que a utilização de calcitoninas reduziu a incidência de fracturas vertebrais (RR=0,79; IC95%: 0,62-1,00), para fracturas não vertebrais apresentou um RR de 0,80 (IC95%: 0,59-1,09). Para a DMO na coluna lombar, de uma dose semanal de 250 a 2800 IU resultou um aumento significativo na diferença media ponderada de 3,74 (IC95%: 2,04-5,43), no antebraço teve um efeito similar com uma diferença media ponderada de 3,02 (IC95%: 0,98-5,07), e no colo do fémur a diferença media ponderada foi de 3,80 (IC95%: -0.32 a 7,91). Doses semanais maiores que 250 IU de calcitonina aumentam a DMO em mulheres pós-menopáusicas, predominantemente na coluna lombar e antebraço, e reduzem o risco de fracturas vertebrais, não estando o seu efeito em fracturas não vertebrais ainda comprovado.

Actualmente a utilização das calcitoninas, por ser um fármaco menos eficaz do que outros disponíveis para o tratamento da osteoporose, está limitada a situações em que ocorra toxicidade, intolerância ou contra-indicação para outros fármacos mais eficazes [25]. A calcitonina tem ainda um efeito anti-álgico em mulheres com fractura vertebral [131, 135],

independente do seu efeito na reabsorção óssea, o que pode ser útil em períodos agudos pós-fractura [25].

Raloxifeno

Encontra-se inserido no grupo de medicamentos não hormonais chamados de moduladores selectivos do receptor do estrogénio (SERMs), que mimetisam o estrogénio, ligando-se com elevada afinidade aos receptores do estrogénio e exibindo efeitos de agonistas do estrogénio no osso, desencadeando os efeitos de retenção óssea do estrogénio, sem as suas reacções adversas, e efeitos antagonistas do estrogénio no endométrio e mama [136, 137].

O raloxifeno é o único SERM aprovado para a prevenção e o tratamento da osteoporose, possui afinidade para os receptores de estrogénio exercendo efeitos ao nível do osso, promovendo o aumento da DMO, e no metabolismo do colesterol.

A utilização do raloxifeno mostra uma redução da fractura vertebrais, com um risco relativo de 0,60 (IC95%: 0,50-0,70), em fracturas não vertebrais um RR de 0,92 (IC95%: 0,79-1,07). Apresentou uma variação positiva na percentagem de mudança da DMO, que aumentou com o tempo e foi independente da dose, quando comparado com placebos foi de 2,51% (IC95%: 2,21-2,82) para a coluna lombar, de 2,05 (IC95%: 0,71-3,39) para antebraço, e de 2,11 (IC95%: 1,68-2,53) para a bacia.

Deste modo conclui-se que o raloxifeno aumenta a DMO, embora o aumento seja menor do que o obtido com a THS e os bifosfonatos. Relativamente as fracturas vertebrais o raloxifeno têm um acentuado impacto positivo, o que poderá sugerir que possui efeitos positivos sobre outros parâmetros do osso como a sua qualidade, no entanto o pequeno efeito do raloxifeno nas fracturas não vertebrais não apoiam a afirmação anterior [138].

O raloxifeno, na dose de 60mg/dia, é considerado como uma terapia de primeira linha na prevenção da perda de massa óssea em mulheres pós-menopáusicas com baixa DMO, e no tratamento de mulheres pós-menopáusicas com osteoporose [15]. Embora ausência de provas inequívocas de efeitos a nível das fracturas não vertebrais, levem a que seja utilizado apenas em mulheres com osteoporose ligeira ou nas que possuam osteoporose predominantemente na coluna.

Teriparatida

A hormona paratiróide (hPTh 1-84) estimula a formação do osso quando usada de forma intermitente. Têm sido realizados ensaios clínicos com um peptídeo (hPTH 1-34) denominado teriparatida. Um ensaio de fase III realizado em 1637 mulheres pós-menopáusicas, mostrou uma redução de 65% no risco de novas fracturas vertebrais e de 53% no risco de fracturas não vertebrais, com a dose de 20ug [139]. No entanto os efeitos benéficos sobre a DMO desaparecem depois da paragem do tratamento se não se utilizar um agente anti-reaborção [29] .

A indicação do uso da teriparatida surge nos casos de osteoporose vertebral grave ou em situações de intolerância/falência dos outros medicamentos, e a sua utilização não deve-se prolongar por mais de 18 meses [139] .

Ranelato de estrôncio

O ranelato de estrôncio foi recentemente aprovado pela União Europeia para o tratamento da osteoporose pós-menopáusica e o seu mecanismo de acção ainda não é

claro, embora seja referido que aumenta a formação óssea enquanto reduz a reabsorção óssea. Os resultados de um ensaio clínico em 1649 mulheres pós-menopáusicas [140] mostraram que o ranelato de estrôncio reduz o risco de novas fracturas vertebrais em 49% após um ano e em 41% após 3 anos. Um outro ensaio de fase III mostra que o risco de fracturas não vertebrais é apenas ligeiramente diminuído (efeito total de 16%) [141]. Em ambos os estudos descritos a utilização do ranelato de estrôncio foi bem tolerada, com uma pequena taxa de efeitos secundários gastrointestinais e um risco não explicado de trombose venosa. O uso do ranelato de estrôncio poderá ser uma alternativa aos bifosfonatos no tratamento da osteoporose, uma vez que reduz as fracturas vertebrais e em idosos com baixa DMO ao nível do fémur e reduz as fracturas não vertebrais, incluindo as da anca [140, 141].

Referências

[1] Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. Jama. 2001 Feb 14;285(6):785-95.

[2] Walker-Bone K, Walter G, Cooper C. Recent developments in the epidemiology of osteoporosis – Current Opinion in Rheumatology. 2002;14:411-5.

[3] Woolf AD, Pfleger B. Burden of major musculoskeletal conditions. Bull World Health Organ. 2003;81(9):646-56.

[4] Lane NE. Epidemiology, etiology, and diagnosis of osteoporosis. Am J Obstet Gynecol. 2006 Feb;194(2 Suppl):S3-11.

[5] Cummings SR, Nevitt MC, Browner WS, Stone K, Fox KM, Ensrud KE, et al. Risk factors for hip fracture in white women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. N Engl J Med. 1995 Mar 23;332(12):767-73.

[6] Cummings SR, Melton LJ. Epidemiology and outcomes of osteoporotic fractures. Lancet. 2002 May 18;359(9319):1761-7.

[7] Hannan MT, Felson DT, Dawson-Hughes B, Tucker KL, Cupples LA, Wilson PW, et al. Risk factors for longitudinal bone loss in elderly men and women: the Framingham Osteoporosis Study. J Bone Miner Res. 2000 Apr;15(4):710-20.

[8] Fox KM, Cummings SR, Williams E, Stone K. Femoral neck and intertrochanteric fractures have different risk factors: a prospective study. Osteoporos Int. 2000;11(12):1018-23.

[9] Kanis JA, Johnell O, Oden A, Jonsson B, Dawson A, Dere W. Risk of hip fracture derived from relative risks: an analysis applied to the population of Sweden. Osteoporos Int. 2000;11(2):120-7.

[10] Kanis JA, Johnell O, Oden A, Dawson A, De Laet C, Jonsson B. Ten year probabilities of osteoporotic fractures according to BMD and diagnostic thresholds. Osteoporos Int. 2001 Dec;12(12):989-95.

[11] Winner SJ, Morgan CA, Evans JG. Perimenopausal risk of falling and incidence of distal forearm fracture. Bmj. 1989 Jun 3;298(6686):1486-8.

[12] Porthouse J, Birks YF, Torgerson DJ, Cockayne S, Puffer S, Watt I. Risk factors for fracture in a UK population: a prospective cohort study. Qjm. 2004 Sep;97(9):569-74.

[13] Garnero P, Sornay-Rendu E, Chapuy MC, Delmas PD. Increased bone turnover in late postmenopausal women is a major determinant of osteoporosis. J Bone Miner Res. 1996 Mar;11(3):337-49.

[14] Jordan KM, Cooper C. Epidemiology of osteoporosis. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2002 Dec;16(5):795-806.

[15] Brown JP, Josse RG. 2002 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada. Cmaj. 2002 Nov 12;167(10 Suppl):S1-34.

[16] Cummings SR, Browner WS, Bauer D, Stone K, Ensrud K, Jamal S, et al. Endogenous hormones and the risk of hip and vertebral fractures among older women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. N Engl J Med. 1998 Sep 10;339(11):733-8.

[17] Torgerson DJ, Campbell MK, Thomas RE, Reid DM. Prediction of perimenopausal fractures by bone mineral density and other risk factors. J Bone Miner Res. 1996 Feb;11(2):293-7.

[18] White BL, Fisher WD, Laurin CA. Rate of mortality for elderly patients after fracture of the hip in the 1980's. J Bone Joint Surg Am. 1987 Dec;69(9):1335-40.

[19] Cauley JA, Thompson DE, Ensrud KC, Scott JC, Black D. Risk of mortality following clinical fractures. Osteoporos Int. 2000;11(7):556-61.

[20] Gold DT. The nonskeletal consequences of osteoporotic fractures. Psychologic and social outcomes. Rheum Dis Clin North Am. 2001 Feb;27(1):255-62.

[21] Gullberg B, Johnell O, Kanis JA. World-wide projections for hip fracture. Osteoporos Int. 1997;7(5):407-13.

[22] Bjorson D, Serradell J, Hartzema A. Drug Utilization - Measurement, Classification and Methods. In: Hartzema A, Porta M, Tilson H, eds. *Pharmacoepidemiology: an introduction*. 3rd ed: Harvey Whitney Books Company 1998:131-60.

[23] Viana de Queiroz M. Reumatologia: Lidel 2002.

[24] Riggs BL, Melton LJ, 3rd. The worldwide problem of osteoporosis: insights afforded by epidemiology. Bone. 1995 Nov;17(5 Suppl):505S-11S.

[25] Tavares V, Canhao H, Gomes JA, Simoes E, Romeu JC, Coelho P, et al. [Recommendations for the diagnosis and management of osteoporosis]. Acta Reumatol Port. 2007 Jan-Mar;32(1):49-59.

[26] Anonymous Consensus Development. Conference 1991. Prophylaxis and treatment of osteoporosis. Am J Med. 1991;90:107-10.

[27] Kanis JA, Melton LJ, 3rd, Christiansen C, Johnston CC, Khaltaev N. The diagnosis of osteoporosis. J Bone Miner Res. 1994 Aug;9(8):1137-41.

[28] WHO. Osteoporosis. *WHO study group: Assessment of fracture risk and its applications to screening for postmenopausal osteoporosis*: WHO.Tech Rep Ser 1994:843.

[29] Sambrook P, Cooper C. Osteoporosis. Lancet. 2006 Jun 17;367(9527):2010-8.

[30] Fung YC. Bone and Cartilage. In: Fung YC, ed. *Biomechanics Mechanical properties of living tissues*: New York: Springer-Verlag 1993:500-44.

[31] Marshall D, Johnell O, Wedel H. Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. Bmj. 1996 May 18;312(7041):1254-9.

[32] Genant HK, Cooper C, Poor G, Reid I, Ehrlich G, Kanis J, et al. Interim report and recommendations of the World Health Organization Task-Force for Osteoporosis. Osteoporos Int. 1999;10(4):259-64.

[33] Raisz LG. Clinical practice. Screening for osteoporosis. N Engl J Med. 2005 Jul 14;353(2):164-71.

[34] Canhao H, Ferreira R, Costa L, Romeu JC, Fonseca JE, Branco J, et al. [Normative data for quantitative ultrasound measurement of the calcaneus in a Portuguese population]. Acta Reumatol Port. 2006 Jan-Mar;31(1):65-73.

[35] Schnitzler CM. Bone quality: a determinant for certain risk factors for bone fragility. Calcif Tissue Int. 1993;53 Suppl 1:S27-31.

[36] Faulkner KG. Bone matters: are density increases necessary to reduce fracture risk? J Bone Miner Res. 2000 Feb;15(2):183-7.

[37] Khaw KT, Reeve J, Luben R, Bingham S, Welch A, Wareham N, et al. Prediction of total and hip fracture risk in men and women by quantitative ultrasound of the calcaneus: EPIC-Norfolk prospective population study. Lancet. 2004 Jan 17;363(9404):197-202.

[38] Fujiwara S, Sone T, Yamazaki K, Yoshimura N, Nakatsuka K, Masunari N, et al. Heel bone ultrasound predicts non-spine fracture in Japanese men and women. Osteoporos Int. 2005 Dec;16(12):2107-12.

[39] Maggi S, Noale M, Giannini S, Adami S, Defeo D, Isaia G, et al. Quantitative heel ultrasound in a population-based study in Italy and its relationship with fracture history: the ESOPO study. Osteoporos Int. 2006 Feb;17(2):237-44.

[40] Thompson PW, Taylor J, Oliver R, Fisher A. Quantitative ultrasound (QUS) of the heel predicts wrist and osteoporosis-related fractures in women age 45-75 years. J Clin Densitom. 1998 Fall;1(3):219-25.

[41] Briot K, Roux C. What is the role of DXA, QUS and bone markers in fracture prediction, treatment allocation and monitoring? Best Pract Res Clin Rheumatol. 2005 Dec;19(6):951-64.

[42] Nayak S, Olkin I, Liu H, Grabe M, Gould MK, Allen IE, et al. Meta-analysis: accuracy of quantitative ultrasound for identifying patients with osteoporosis. Ann Intern Med. 2006 Jun 6;144(11):832-41.

[43] Sim MF, Stone M, Johansen A, Evans W. Cost effectiveness analysis of BMD referral for DXA using ultrasound as a selective pre-screen in a group of women with low trauma Colles' fractures. Technol Health Care. 2000;8(5):277-84.

[44] Kasper MJ, Peterson MG, Allegrante JP, Galsworthy TD, Gutin B. Knowledge, beliefs, and behaviors among college women concerning the prevention of osteoporosis. Arch Fam Med. 1994 Aug;3(8):696-702.

[45] Yu S, Huang YC. Knowledge of, attitudes toward, and activity to prevent osteoporosis among middle-aged and elderly women. J Nurs Res. 2003 Mar;11(1):65-72.

[46] Ievers-Landis CE, Burant C, Drotar D, Morgan L, Trapl ES, Kwoh CK. Social support, knowledge, and self-efficacy as correlates of osteoporosis preventive behaviors among preadolescent females. J Pediatr Psychol. 2003 Jul-Aug;28(5):335-45.

[47] Geller SE, Derman R. Knowledge, beliefs, and risk factors for osteoporosis among African-American and Hispanic women. J Natl Med Assoc. 2001 Jan;93(1):13-21.

[48] Stevens JA, Olson S. Reducing falls and resulting hip fractures among older women. MMWR Recomm Rep. 2000 Mar 31;49(RR-2):3-12.

[49] Melton LJIII, Cooper C. Magnitude and impact of osteoporosis and fractures. In: Marcus R, Feldman D, Kelsey J, eds. *Osteoporosis*. 2 ed. San Diego: Academic Press 2001:557–67.

[50] Bauer RL. Ethnic differences in hip fracture: a reduced incidence in Mexican Americans. Am J Epidemiol. 1988 Jan;127(1):145-9.

[51] Fang J, Freeman R, Jeganathan R, Alderman MH. Variations in hip fracture hospitalization rates among different race/ethnicity groups in New York City. Ethn Dis. 2004 Spring;14(2):280-4.

[52] Silverman SL, Madison RE. Decreased incidence of hip fracture in Hispanics, Asians, and blacks: California Hospital Discharge Data. Am J Public Health. 1988 Nov;78(11):1482-3.

[53] Lauderdale DS, Jacobsen SJ, Furner SE, Levy PS, Brody JA, Goldberg J. Hip fracture incidence among elderly Hispanics. Am J Public Health. 1998 Aug;88(8):1245-7.

[54] Espino DV, Palmer RF, Miles TP, Mouton CP, Wood RC, Bayne NS, et al. Prevalence, incidence, and risk factors associated with hip fractures in community-dwelling older Mexican Americans: results of the Hispanic EPESE study. Establish Population for the Epidemiologic Study for the Elderly. J Am Geriatr Soc. 2000 Oct;48(10):1252-60.

[55] Ensrud KE, Lipschutz RC, Cauley JA, Seeley D, Nevitt MC, Scott J, et al. Body size and hip fracture risk in older women: a prospective study. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. Am J Med. 1997 Oct;103(4):274-80.

[56] Klotzbuecher CM, Ross PD, Landsman PB, Abbott TA, 3rd, Berger M. Patients with prior fractures have an increased risk of future fractures: a summary of the literature and statistical synthesis. J Bone Miner Res. 2000 Apr;15(4):721-39.

[57] Black DM, Arden NK, Palermo L, Pearson J, Cummings SR. Prevalent vertebral deformities predict hip fractures and new vertebral deformities but not wrist fractures. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. J Bone Miner Res. 1999 May;14(5):821-8.

[58] Lindsay R, Silverman SL, Cooper C, Hanley DA, Barton I, Broy SB, et al. Risk of new vertebral fracture in the year following a fracture. Jama. 2001 Jan 17;285(3):320-3.

[59] Albrand G, Munoz F, Sornay-Rendu E, DuBoeuf F, Delmas PD. Independent predictors of all osteoporosis-related fractures in healthy postmenopausal women: the OFELY study. Bone. 2003 Jan;32(1):78-85.

[60] Wasnich RD, Davis JW, Ross PD. Spine fracture risk is predicted by non-spine fractures. Osteoporos Int. 1994 Jan;4(1):1-5.

[61] Davis JW, Grove JS, Wasnich RD, Ross PD. Spatial relationships between prevalent and incident spine fractures. Bone. 1999 Mar;24(3):261-4.

[62] Ross PD, Davis JW, Epstein RS, Wasnich RD. Pre-existing fractures and bone mass predict vertebral fracture incidence in women. Ann Intern Med. 1991 Jun 1;114(11):919-23.

[63] NIH Consensus conference. Optimal calcium intake. NIH Consensus Development Panel on Optimal Calcium Intake. Jama. 1994 Dec 28;272(24):1942-8.

[64] Kanis JA, Johnell O, Oden A, Johansson H, De Laet C, Eisman JA, et al. Smoking and fracture risk: a meta-analysis. Osteoporos Int. 2005 Feb;16(2):155-62.

[65] Kanis JA, Johansson H, Johnell O, Oden A, De Laet C, Eisman JA, et al. Alcohol intake as a risk factor for fracture. Osteoporos Int. 2005 Jul;16(7):737-42.

[66] Ilich JZ, Brownbill RA, Tamborini L, Crncevic-Orlic Z. To drink or not to drink: how are alcohol, caffeine and past smoking related to bone mineral density in elderly women? J Am Coll Nutr. 2002 Dec;21(6):536-44.

[67] De Laet C, Kanis JA, Oden A, Johanson H, Johnell O, Delmas P, et al. Body mass index as a predictor of fracture risk: a meta-analysis. Osteoporos Int. 2005 Nov;16(11):1330-8.

[68] Kanis JA, Johnell O, Oden A, Jonsson B, De Laet C, Dawson A. Risk of hip fracture according to the World Health Organization criteria for osteopenia and osteoporosis. Bone. 2000 Nov;27(5):585-90.

[69] Hanley DA, Josse RG. Prevention and management of osteoporosis: consensus statements from the Scientific Advisory Board of the Osteoporosis Society of Canada. 1. Introduction. Cmaj. 1996 Oct 1;155(7):921-3.

[70] Tenenhouse A, Joseph L, Kreiger N, Poliquin S, Murray TM, Blondeau L, et al. Estimation of the prevalence of low bone density in Canadian women and men using a population-specific DXA reference standard: the Canadian Multicentre Osteoporosis Study (CaMos). Osteoporos Int. 2000;11(10):897-904.

[71] Iki M, Kagamimori S, Kagawa Y, Matsuzaki T, Yoneshima H, Marumo F. Bone mineral density of the spine, hip and distal forearm in representative samples of the Japanese female population: Japanese Population-Based Osteoporosis (JPOS) Study. Osteoporos Int. 2001;12(7):529-37.

[72] Arriagada M, Arinoviche R. The prevalence of osteopenia and osteoporosis in Chile. Galenus. 1997;9:34-6.

[73] Incidence of vertebral fracture in europe: results from the European Prospective Osteoporosis Study (EPOS). J Bone Miner Res. 2002 Apr;17(4):716-24.

[74] Araújo D, Pereira J, Barros H. Osteoporose em mulheres portuguesas. Acta-Reumatol Port. 1997;22(82):7-13.

[75] Marantes I, Barros H. Osteoporose: O que sabem e o que pensam as mulheres portuguesas? Arq Med. 2004;18(1-2):78-82.

[76] Center JR, Nguyen TV, Schneider D, Sambrook PN, Eisman JA. Mortality after all major types of osteoporotic fracture in men and women: an observational study. Lancet. 1999 Mar 13;353(9156):878-82.

[77] Keene GS, Parker MJ, Pryor GA. Mortality and morbidity after hip fractures. Bmj. 1993 Nov 13;307(6914):1248-50.

[78] Browner WS, Pressman AR, Nevitt MC, Cummings SR. Mortality following fractures in older women. The study of osteoporotic fractures. Arch Intern Med. 1996 Jul 22;156(14):1521-5.

[79] Magaziner J, Lydick E, Hawkes W, Fox KM, Zimmerman SI, Epstein RS, et al. Excess mortality attributable to hip fracture in white women aged 70 years and older. Am J Public Health. 1997 Oct;87(10):1630-6.

[80] Marottoli RA, Berkman LF, Cooney LM, Jr. Decline in physical function following hip fracture. J Am Geriatr Soc. 1992 Sep;40(9):861-6.

[81] WHO. Osteoporosis in the workplace: The social, economic and human costs of osteoporosis on employees, employers and governments.; 2002.

[82] Chrischilles E, Shireman T, Wallace R. Costs and health effects of osteoporotic fractures. Bone. 1994 Jul-Aug;15(4):377-86.

[83] Randell A, Sambrook PN, Nguyen TV, Lapsley H, Jones G, Kelly PJ, et al. Direct clinical and welfare costs of osteoporotic fractures in elderly men and women. Osteoporos Int. 1995;5(6):427-32.

[84] Levy E. Cost analysis of osteoporosis related to untreated menopause. Clin Rheumatol. 1989 Jun;8 Suppl 2:76-82.

[85] Reginster JY, Gillet P, Ben Sedrine W, Brands G, Ethgen O, de Froidmont C, et al. Direct costs of hip fractures in patients over 60 years of age in Belgium. Pharmacoeconomics. 1999 May;15(5):507-14.

[86] Rabenda V, Manette C, Lemmens R, Mariani AM, Struvay N, Reginster JY. The direct and indirect costs of the chronic management of osteoporosis: a prospective follow-up of 3440 active subjects. Osteoporos Int. 2006;17(9):1346-52.

[87] Lippuner K, von Overbeck J, Perrelet R, Bosshard H, Jaeger P. Incidence and direct medical costs of hospitalizations due to osteoporotic fractures in Switzerland. Osteoporos Int. 1997;7(5):414-25.

[88] Reid IR. Pharmacological management of osteoporosis in postmenopausal women: a comparative review. Drugs Aging. 1999 Nov;15(5):349-63.

[89] Recker RR, Hinders S, Davies KM, Heaney RP, Stegman MR, Lappe JM, et al. Correcting calcium nutritional deficiency prevents spine fractures in elderly women. J Bone Miner Res. 1996 Dec;11(12):1961-6.

[90] Devine A, Dick IM, Heal SJ, Criddle RA, Prince RL. A 4-year follow-up study of the effects of calcium supplementation on bone density in elderly postmenopausal women. Osteoporos Int. 1997;7(1):23-8.

[91] Riggs BL, O'Fallon WM, Muhs J, O'Connor MK, Kumar R, Melton LJ, 3rd. Long-term effects of calcium supplementation on serum parathyroid hormone level, bone turnover, and bone loss in elderly women. J Bone Miner Res. 1998 Feb;13(2):168-74.

[92] Dawson-Hughes B, Dallal GE, Krall EA, Sadowski L, Sahyoun N, Tannenbaum S. A controlled trial of the effect of calcium supplementation on bone density in postmenopausal women. N Engl J Med. 1990 Sep 27;323(13):878-83.

[93] Elders PJ, Netelenbos JC, Lips P, van Ginkel FC, Khoe E, Leeuwenkamp OR, et al. Calcium supplementation reduces vertebral bone loss in perimenopausal women: a controlled trial in 248 women between 46 and 55 years of age. J Clin Endocrinol Metab. 1991 Sep;73(3):533-40.

[94] Elders PJ, Lips P, Netelenbos JC, van Ginkel FC, Khoe E, van der Vijgh WJ, et al. Long-term effect of calcium supplementation on bone loss in perimenopausal women. J Bone Miner Res. 1994 Jul;9(7):963-70.

[95] Reid IR, Ames RW, Evans MC, Gamble GD, Sharpe SJ. Effect of calcium supplementation on bone loss in postmenopausal women. N Engl J Med. 1993 Feb 18;328(7):460-4.

[96] Reid IR, Ames RW, Evans MC, Gamble GD, Sharpe SJ. Long-term effects of calcium supplementation on bone loss and fractures in postmenopausal women: a randomized controlled trial. Am J Med. 1995 Apr;98(4):331-5.

[97] Ooms ME, Roos JC, Bezemer PD, van der Vijgh WJ, Bouter LM, Lips P. Prevention of bone loss by vitamin D supplementation in elderly women: a randomized double-blind trial. J Clin Endocrinol Metab. 1995 Apr;80(4):1052-8.

[98] Dawson-Hughes B, Harris SS, Krall EA, Dallal GE, Falconer G, Green CL. Rates of bone loss in postmenopausal women randomly assigned to one of two dosages of vitamin D. Am J Clin Nutr. 1995 May;61(5):1140-5.

[99] Lips P, Graafmans WC, Ooms ME, Bezemer PD, Bouter LM. Vitamin D supplementation and fracture incidence in elderly persons. A randomized, placebo-controlled clinical trial. Ann Intern Med. 1996 Feb 15;124(4):400-6.

[100] Heikinheimo RJ, Inkovaara JA, Harju EJ, Haavisto MV, Kaarela RH, Kataja JM, et al. Annual injection of vitamin D and fractures of aged bones. Calcif Tissue Int. 1992 Aug;51(2):105-10.

[101] Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, Giovannucci E, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Fracture prevention with vitamin D supplementation: a meta-analysis of randomized controlled trials. Jama. 2005 May 11;293(18):2257-64.

[102] Chapuy MC, Arlot ME, Duboeuf F, Brun J, Crouzet B, Arnaud S, et al. Vitamin D3 and calcium to prevent hip fractures in the elderly women. N Engl J Med. 1992 Dec 3;327(23):1637-42.

[103] Chapuy MC, Arlot ME, Delmas PD, Meunier PJ. Effect of calcium and cholecalciferol treatment for three years on hip fractures in elderly women. Bmj. 1994 Apr 23;308(6936):1081-2.

[104] Dawson-Hughes B, Harris SS, Krall EA, Dallal GE. Effect of calcium and vitamin D supplementation on bone density in men and women 65 years of age or older. N Engl J Med. 1997 Sep 4;337(10):670-6.

[105] Prior JC. Perimenopause: the complex endocrinology of the menopausal transition. Endocr Rev. 1998 Aug;19(4):397-428.

[106] Okano H, Mizunuma H, Soda M, Kagami I, Miyamoto S, Ohsawa M, et al. The long-term effect of menopause on postmenopausal bone loss in Japanese women: results from a prospective study. J Bone Miner Res. 1998 Feb;13(2):303-9.

[107] Wells G, Tugwell P, Shea B, Guyatt G, Peterson J, Zytaruk N, et al. Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. V. Meta-analysis of the efficacy of hormone replacement therapy in treating and preventing osteoporosis in postmenopausal women. Endocr Rev. 2002 Aug;23(4):529-39.

[108] 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 Jul 1;117(1):1-9.

[109] 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 Women's Health Initiative randomized controlled trial. Jama. 2002 Jul 17;288(3):321-33.

[110] Cranney A, Guyatt G, Griffith L, Wells G, Tugwell P, Rosen C. Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. IX: Summary of meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. Endocr Rev. 2002 Aug;23(4):570-8.

[111] Chesnut IC, Skag A, Christiansen C, Recker R, Stakkestad JA, Hoiseth A, et al. Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis. J Bone Miner Res. 2004 Aug;19(8):1241-9.

[112] Cortet B, Hachulla E, Barton I, Bonvoisin B, Roux C. Evaluation of the efficacy of etidronate therapy in preventing glucocorticoid-induced bone loss in patients with inflammatory rheumatic diseases. A randomized study. Rev Rhum Engl Ed. 1999 Apr;66(4):214-9.

[113] Jenkins EA, Walker-Bone KE, Wood A, McCrae FC, Cooper C, Cawley MI. The prevention of corticosteroid-induced bone loss with intermittent cyclical etidronate. Scand J Rheumatol. 1999;28(3):152-6.

[114] Mulder H, Struys A. Intermittent cyclical etidronate in the prevention of corticosteroid-induced bone loss. Br J Rheumatol. 1994 Apr;33(4):348-50.

[115] Reid DM, Hughes RA, Laan RF, Sacco-Gibson NA, Wenderoth DH, Adami S, et al. Efficacy and safety of daily risedronate in the treatment of corticosteroid-induced osteoporosis in men and women: a randomized trial. European Corticosteroid-Induced Osteoporosis Treatment Study. J Bone Miner Res. 2000 Jun;15(6):1006-13.

[116] Wallach S, Cohen S, Reid DM, Hughes RA, Hosking DJ, Laan RF, et al. Effects of risedronate treatment on bone density and vertebral fracture in patients on corticosteroid therapy. Calcif Tissue Int. 2000 Oct;67(4):277-85.

[117] Roux C, Oriente P, Laan R, Hughes RA, Ittner J, Goemaere S, et al. Randomized trial of effect of cyclical etidronate in the prevention of corticosteroid-induced bone loss. Ciblos Study Group. J Clin Endocrinol Metab. 1998 Apr;83(4):1128-33.

[118] Adachi JD, Saag KG, Delmas PD, Liberman UA, Emkey RD, Seeman E, et al. Two-year effects of alendronate on bone mineral density and vertebral fracture in patients receiving glucocorticoids: a randomized, double-blind, placebo-controlled extension trial. Arthritis Rheum. 2001 Jan;44(1):202-11.

[119] Cohen S, Levy RM, Keller M, Boling E, Emkey RD, Greenwald M, et al. Risedronate therapy prevents corticosteroid-induced bone loss: a twelve-month, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. Arthritis Rheum. 1999 Nov;42(11):2309-18.

[120] Adachi JD, Bensen WG, Brown J, Hanley D, Hodsman A, Josse R, et al. Intermittent etidronate therapy to prevent corticosteroid-induced osteoporosis. N Engl J Med. 1997 Aug 7;337(6):382-7.

[121] Tosteson AN, Grove MR, Hammond CS, Moncur MM, Ray GT, Hebert GM, et al. Early discontinuation of treatment for osteoporosis. Am J Med. 2003 Aug 15;115(3):209-16.

[122] Schnitzer T, Bone HG, Crepaldi G, Adami S, McClung M, Kiel D, et al. Therapeutic equivalence of alendronate 70 mg once-weekly and alendronate 10 mg daily in the treatment of osteoporosis. Alendronate Once-Weekly Study Group. Aging (Milano). 2000 Feb;12(1):1-12.

[123] 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 Oct 13;282(14):1344-52.

[124] McClung MR, Geusens P, Miller PD, Zippel H, Bensen WG, Roux C, et al. Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. Hip Intervention Program Study Group. N Engl J Med. 2001 Feb 1;344(5):333-40.

[125] Fogelman I, Ribot C, Smith R, Ethgen D, Sod E, Reginster JY. Risedronate reverses bone loss in postmenopausal women with low bone mass: results from a multinational, double-blind, placebo-controlled trial. BMD-MN Study Group. J Clin Endocrinol Metab. 2000 May;85(5):1895-900.

[126] Reginster J, Minne HW, Sorensen OH, Hooper M, Roux C, Brandi ML, et al. Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy (VERT) Study Group. Osteoporos Int. 2000;11(1):83-91.

[127] 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 Aug;71(2):103-11.

[128] 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(5):488-95.

[129] Chavassieux PM, Arlot ME, Reda C, Wei L, Yates AJ, Meunier PJ. Histomorphometric assessment of the long-term effects of alendronate on bone quality and remodeling in patients with osteoporosis. J Clin Invest. 1997 Sep 15;100(6):1475-80.

[130] Cranney A, Tugwell P, Zytaruk N, Robinson V, Weaver B, Shea B, et al. Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. VI. Meta-analysis of calcitonin for the treatment of postmenopausal osteoporosis. Endocr Rev. 2002 Aug;23(4):540-51.

[131] Plosker GL, McTavish D. Intranasal salcatonin (salmon calcitonin). A review of its pharmacological properties and role in the management of postmenopausal osteoporosis. Drugs Aging. 1996 May;8(5):378-400.

[132] Silverman SL. Calcitonin. Rheum Dis Clin North Am. 2001 Feb;27(1):187-96.

[133] Grauer A, Reinel HH, Ziegler R, Raue F. Neutralizing antibodies against calcitonin. Horm Metab Res. 1993 Sep;25(9):486-8.

[134] Takahashi S, Goldring S, Katz M, Hilsenbeck S, Williams R, Roodman GD. Downregulation of calcitonin receptor mRNA expression by calcitonin during human osteoclast-like cell differentiation. J Clin Invest. 1995 Jan;95(1):167-71.

[135] Carstens JH, Jr., Feinblatt JD. Future horizons for calcitonin: a U.S. perspective. Calcif Tissue Int. 1991;49 Suppl 2:S2-6.

[136] Khovidhunkit W, Shoback DM. Clinical effects of raloxifene hydrochloride in women. Ann Intern Med. 1999 Mar 2;130(5):431-9.

[137] Walsh BW, Kuller LH, Wild RA, Paul S, Farmer M, Lawrence JB, et al. Effects of raloxifene on serum lipids and coagulation factors in healthy postmenopausal women. Jama. 1998 May 13;279(18):1445-51.

[138] Cranney A, Tugwell P, Zytaruk N, Robinson V, Weaver B, Adachi J, et al. Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. IV. Meta-analysis of raloxifene for the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. Endocr Rev. 2002 Aug;23(4):524-8.

[139] Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, Prince R, Gaich GA, Reginster JY, et al. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. N Engl J Med. 2001 May 10;344(19):1434-41.

[140] 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 Jan 29;350(5):459-68.

[141] Reginster JY, Seeman E, De Vernejoul MC, Adami S, Compston J, Phenekos C, et al. Strontium ranelate reduces the risk of nonvertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: Treatment of Peripheral Osteoporosis (TROPOS) study. J Clin Endocrinol Metab. 2005 May;90(5):2816-22.

Tratamento da osteoporose em Portugal. Tendência e Variação Geográfica.

Acta Med Port 2006 Sep-Oct;19(5):373-80.

ARTIGO ORIGINAL
Acta Med Port 2006; 19: 373-380

TRATAMENTO DA OSTEOPOROSE EM PORTUGAL
Tendência e Variação Geográfica

OLAVO ROCHA, NUNO LUNET, LÚCIA COSTA, HENRIQUE BARROS
Serviço de Higiene e Epidemiologia. Faculdade de Medicina da Universidade do Porto. Porto

RESUMO

Introdução: Existem no mercado português diversos fármacos indicados para o tratamento da osteoporose, com mecanismos de actuação distintos, eficácia, indicações, perfil de segurança, e preços diferentes, que naturalmente condicionam a sua prescrição e aquisição.
Objectivos: Descrever o uso de medicamentos (estimado pelas vendas) para o tratamento da osteoporose entre 1998 e 2004 e a variabilidade geográfica na sua utilização em 2004.
Métodos: Através do IMS Health foram obtidos os dados de vendas de medicamentos para o tratamento da osteoporose em ambulatório, em Portugal, de 1998 a 2004, e por distrito, em 2004. Foram considerados, para cada grupo (bifosfonatos, raloxifeno, calcitoninas, terapêutica hormonal de substituição (THS) e suplementos de cálcio e vitamina D) em cada ano, o somatório do número de embalagens ou do valor em preço de venda ao público (PVP), independentemente das dosagens e dimensões da embalagem. Para os bifosfonatos, raloxifeno e calcitoninas foram calculadas as doses diárias definidas (DDD) vendidas em Portugal. Todos os dados de consumo são apresentados por mulher com idade entre 45 e 74 anos. Foram utilizados os dados nacionais para descrever a evolução das vendas de 1998 a 2004, e os dados distritais para mapear os consumos em 2004.
Resultados: O valor gasto com medicamentos utilizados na osteoporose aumentou 60% entre 1998 e 2004. As vendas de bifosfonatos aumentaram mais de cinco vezes, representando em 2004, em valor a PVP, 60% do mercado nacional dos medicamentos indicados para a osteoporose. O raloxifeno representava aproximadamente 10% das vendas em 2004. O consumo de calcitoninas decresceu cerca de 70% no período em observação. O uso da THS aumentou 30% a 40% até 2001/2002, tendo apresentado posteriormente um decréscimo de magnitude semelhante.
Em 2004 observaram-se diferenças geográficas nas vendas, com uma amplitude de variação de aproximadamente duas (bifosfonatos, cálcio e vitamina D, THS) a três vezes (raloxifeno, calcitoninas) entre os distritos nacionais. Beja e Bragança apresentaram os valores mais baixos, e Aveiro os mais elevados. As maiores vendas de raloxifeno observaram-se, na região Noroeste do país e a THS foi mais utilizada no litoral.
Conclusão: Em Portugal, a evolução das vendas de medicamentos utilizados para o tratamento da osteoporose e o peso relativo de cada grupo farmacoterapêutico seguiu um padrão semelhante ao observado noutros países. As diferenças temporais e regionais nos consumos estimados pelas vendas podem reflectir variações na frequência da doença ou na proporção de casos com tratamento. No entanto, a magnitude das variações sugere que existem, em Portugal, necessidades não preenchidas relativamente ao diagnóstico e tratamento da osteoporose e que factores sociais e económicos poderão contribuir para as diferenças regionais observadas.

Palavras-chave: osteoporose, terapêutica, tendência, Portugal, bifosfonatos, raloxifeno, calcitonina, cálcio, vitamina D, terapêutica hormonal de substituição

Recebido para publicação: 23 de Março de 2006

SUMMARY

OSTEOPOROSIS TREATMENT IN PORTUGAL
Trends and Geographical Variation

Introduction: The drugs available in the Portuguese market, for the treatment of osteoporosis, have different mechanisms of action, efficacy, indications, safety profile, and cost, which may influence prescription and acquisition by patients.
Objectives: To describe the use of drugs for osteoporosis treatment (estimated by sales), between 1998 and 2004, and the geographical variation in the drug utilization, in 2004.
Methods: Data was obtained from IMS Health for the sales of drugs used in the ambulatory treatment of osteoporosis, in the whole country, from 1998 to 2004, and by region, in 2004. For each group (bisphosphonates, raloxifene, calcitonins, Hormone replacement therapy (HRT) and calcium and vitamin D), we computed the sum of the amount of packages and the value of the sales in each year, regardless of the strength or the package size. For bisphosphonates, raloxifene and calcitonins, we computed the DDD (Defined Daily Dose) sold in Portugal. All consumption data are presented by women aged 45 to 74 years. National data was used to describe the trends in sales, from 1998 to 2004, and regional data was used to map the 2004 consumptions.
Results: The expenses with drugs used in osteoporosis increased 60% from 1998 to 2004. The bisphosphonates sales increased more than five times, and in 2004 this group was responsible for 60% of the national market of drugs for osteoporosis treatment. Raloxifene represented approximately 10% of the sales in 2004. The consumption of calcitonins decreased nearly 70% in the observation period. The use of HRT increased 30% to 40% until 2001/2002, and decreased just about the same from there on.
Geographical differences were observed in the sales of osteoporosis drugs in 2004, the amplitude of variation ranging from two (bisphosphonates, calcium and vitamin D, HRT) to three times (raloxifene, calcitonins) across regions. The lowest consumptions were observed in Beja and Bragança, and the highest in Aveiro. Raloxifene is used mainly in the Northwest of the country, and HRT in the sea side regions.
Conclusions: In Portugal, the trends in the consumption of drugs used for osteoporosis treatment, as well as the relative weight of each pharmacological group, follow a similar pattern to the observed in other countries. The differences in consumption across the years and regions may reflect a variation in the frequency of disease or in the proportion of subjects being treated, but the magnitude of the variation suggests that there are unmet needs in diagnosis and treatment of osteoporosis in our country, and that social and economic factors may contribute to the regional differences observed.

Key-words: osteoporosis, therapeutics, trends, Portugal, bisphosphonates; raloxifene, calcitonin, calcium, vitamin D, hormone replacement therapy

INTRODUÇÃO

A osteoporose caracteriza-se por alterações da densidade e da qualidade do tecido ósseo, que fragilizam o osso e favorecem a ocorrência de fracturas[1]. Além dos elevados gastos económicos, directos e indirectos, associados à morbilidade e mortalidade das fracturas, há ainda a considerar os custos inerentes à sua prevenção[2-5].

Existem, no mercado português, diversos fármacos indicados para o tratamento da osteoporose em ambulatório, com mecanismos de actuação distintos (bifosfonatos, moduladores selectivos do receptor do estrogénio, calcitoninas, terapêutica hormonal de substituição (THS), teriparatida, e suplementos de cálcio e vitamina D), de primeira (e.g. risendronato, alendronato, raloxifeno) ou segunda linha (e.g. calcitoninas)[6], para alguns dos quais existem preocupações de segurança (THS)[6-9]. Entre os tratamentos disponíveis observam-se consideráveis diferenças de preço (o preço de venda ao público varia entre 5 € e 40 €por embalagem, não considerando a teriparatida)[10] que poderão condicionar a sua prescrição e aquisição pelos doentes, independentemente da eficácia. Deste modo, os avanços terapêuticos e as diferenças de poder económico entre as regiões podem influenciar os padrões de

consumo e, em última análise, o prognóstico individual e a magnitude das fracturas enquanto problema principal de saúde pública.

O objectivo do presente estudo foi descrever o uso de medicamentos para o tratamento da osteoporose entre 1998 e 2004 e a variabilidade geográfica na sua utilização em 2004.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram identificados os nomes comerciais dos medicamentos utilizados para o tratamento da osteoporose, em ambulatório, disponíveis em Portugal nas farmácias comunitárias (Quadro I) e obtiveram-se os dados relativos às suas vendas através do IMS Health. Para os anos de 1998 a 2004 foi disponibilizada informação das vendas em Portugal, para o número de embalagens e respectivo valor em preço de venda ao público (PVP) de cada uma das apresentações do medicamento. Para 2004 foram obtidos o número de embalagens vendidas e o seu valor em PVP para cada um dos distritos de Portugal relativamente a cada designação comercial (sem distinção de dosagem ou dimensão da embalagem). Nos dados regionais não foi possível obter informação relativa a duas designações comerciais de vitamina D para as quais existiam dados nacionais (Quadro I).

Os medicamentos foram agrupados em bifosfonatos, raloxifeno, calcitoninas, THS (incluindo tibolona) e suplementos de cálcio e vitamina D (Quadro I). Os dados referentes aos consumos de teriparatida foram tratados separadamente, por se tratar de um fármaco introduzido no mercado nacional muito recentemente e com indicações restritas[9].

Foram considerados para cada um dos grupos e em cada ano, o somatório do número de embalagens vendidas, independentemente das dosagens e dimensão da embalagem, e dos respectivos valores em PVP. Para os medicamentos dos grupos dos bifosfonatos e calcitoninas e para o raloxifeno foram calculadas as DDD (doses diárias definidas) (Quadro II)[11] vendidas anualmente em todo o país. Todos os dados de consumo de medicamentos são apresentados por mulher com idade entre 45 e 74 anos[12].

Os dados nacionais foram utilizados para descrever a evolução das vendas de medicamentos de cada grupo farmacoterapêutico de 1998 a 2004, em Portugal. Com os dados distritais foi efectuado o mapeamento das vendas em 2004, utilizando o programa ArcView GIS Version 3.1®.

Quadro II - *Doses diárias definidas (DDD) para bifosfonatos, calcitoninas e raloxifeno*[11]

Princípio activo	Via de administração	DDD
Risedronato de sódio	Oral	5 mg *
Ácido alendrónico	Oral	10 mg
Etidronato dissódico	Oral	0,4 g †
Calcitonina de salmão	Nasal	200 UI
Calcitonina de salmão	Parentérica	100 UI
Calcitonina humana	Parentérica	100 UI
Calcitonina de porco	Parentérica	100 UI
Raloxifeno	Oral	60 mg

* modificado em 2002, de 30 mg para 5 mg;
† modificado em 1999, de 1,4 g para 0,4 g.

RESULTADOS

Em Portugal a despesa com medicamentos dos grupos farmacoterapêuticos utilizados no tratamento da osteoporose teve um aumento de 60%, o que resultou num custo por mulher entre os 45-74 anos de 34 € em 1998 para 55 € em 2004 (Figura 1).

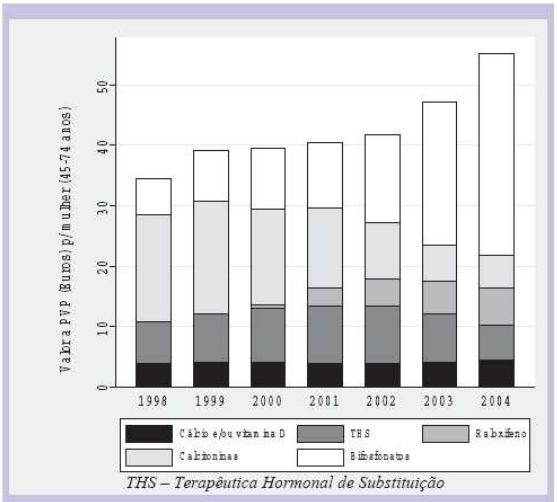


*Fig. 1 - Gastos (unidades vendidas * PVP unitário em €) com medicamentos utilizados na osteoporose, por mulher com idade entre 45 e 74 anos, entre 1998 e 2004 (dados nacionais).*

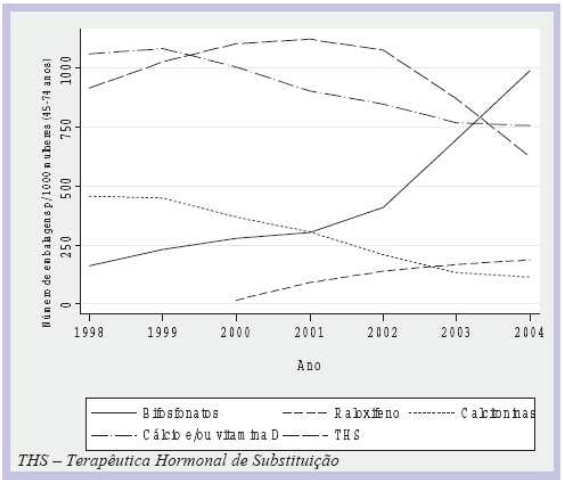
O número de embalagens de bifosfonatos vendidas e o correspondente valor monetário aumentaram mais de cinco vezes de 1998 a 2004, representando em 2004, em valor de PVP, 61% do mercado nacional dos medicamentos indicados para a osteoporose. O raloxifeno, introduzido no mercado português em 2000, representava 11% das vendas em 2004. O consumo de calcitoninas decres-

Quadro I - Correspondência entre grupos farmacoterapêuticos e os medicamentos (designação comercial) utilizados na análise.

GRUPO	NOME COMERCIAL	PRINCÍPIO ACTIVO
Bifosfonatos	Actonel®	Risedronato de sódio
	Adronat®	Ácido alendrónico
	Didronel®	Etidronato dissódico
	Fosamax®	Ácido alendrónico
Calcitoninas	Bionocalcin®	Calcitonina de salmão
	Calcimon®	Calcitonina de salmão
	Calcitonina Salmão MG Farmoz®	Calcitonina de salmão
	Calcitonina Salmão MG Generis®	Calcitonina de salmão
	Calcitonina Salmão MG TLF®	Calcitonina de salmão
	Calogen®	Calcitonina de salmão
	Calsyn®	Calcitonina de salmão
	Cibacalcina®	Calcitonina human
	Miacalcic®	Calcitonina de salmão
	Osseocalcina®	Calcitonina de salmão
	Ostinate 200®	Calcitonina de salmão
	Ostosalm®	Calcitonina de salmão
	Salcat®	Calcitonina de salmão
	Staporos®	Calcitonina deporco
	Tonocaltin®	Calcitonina de salmão
Raloxifeno	Evista®	Raloxifeno
	Optruma®	Raloxifeno
Terapêutica Hormonal de Substituição	Activelle®	Estradiol + Noretisterona
	Climara®	Estradiol
	Climara Duo®	Estradiol + Levonorgestrel
	Climen®	Ciproterona + Valerato de estradiol
	Climodien®	Dienogest + Valerato de estradiol
	Dermestril®	Estradiol
	Dilena®	Medroxiprogesterona + Valerato de estradiol
	Emmenovis®	Benzoato de estradiol + Progesterona
	Estalis Sequi®	Estradiol + Noretisterona
	Estalis®	Estradiol + Noretisterona
	Estracomb TTS®	Estradiol + Noretisterona
	Estraderme MX®	Estradiol
	Estradot®	Estradiol
	Estrofem®	Estradiol
	Femoston®	Didrogesterona + Estradiol
	Kliogest®	Estradiol + Noretisterona
	Livial®	Tibolona
	Menorest®	Estradiol
	Nuvelle®	Estradiol + Levonorgestrel
	Premarin Plus®	Estrogénios conjugados + Medrogestona
	Premelle 5®	Estrogénios conjugados + Medroxiprogesterona
	Premelle Cycle 5®	Estrogénios conjugados + Medrogestona
	Progyluton®	Norgestrel + Valerato de estradiol
	Trisequens®	Estradiol + Noretisterona
	Zumenon®	Estradiol
Suplementos de Cálcio e/ou Vitamina D	Calcigenol®	Fosfato tricálcico + Ergocalciferol
	Calcior®	Carbonato de cálcio
	Calcioral®	Carbonato de cálcio
	Calcitab®	Carbonato de cálcio
	Calcitab D®	Carbonato de cálcio + Colecalciferol
	Calcium D Sandoz®	Carbonato de cálcio + Colecalciferol
	Calcium Sandoz®	Carbonato de cálcio + Lactogluconato de cálcio
	Calcium Wyeth®	Fosfato tricálcico + Colecalciferol
	Carbonato de cálcio®	Carbonato de cálcio
	Dagravit D Calcium®	Fosfato de cálcio + Gluconato de cálcio + Colecalciferol
	Decalcit®	Hidrogenofosfato de cálcio + Colecalciferol
	Densical D®	Carbonato de cálcio + Colecalciferol
	Etalpha®*	Alfacalcido
	Frucalde®	Ergocalciferol + Gluconato de cálcio + Lactato de cálcio
	Ideos®	Carbonato de cálcio + Colecalciferol
	Matricaria®	Ergocalciferol + Fosfato de cálcio + Malte + Matricaria recutita
	Natecal®	Carbonato de cálcio
	Ossopan®	Hidroxiapatite
	Osvical®	Fosfato tricálcico + Colecalciferol
	Rocaltrol®*	Calcitriol
	Sandocal®	Carbonato de cálcio + Lactogluconato de cálcio
Teriparatida	Fosteo®	Teriparatida

** medicamentos para os quais não foram obtidos dados distritais.*

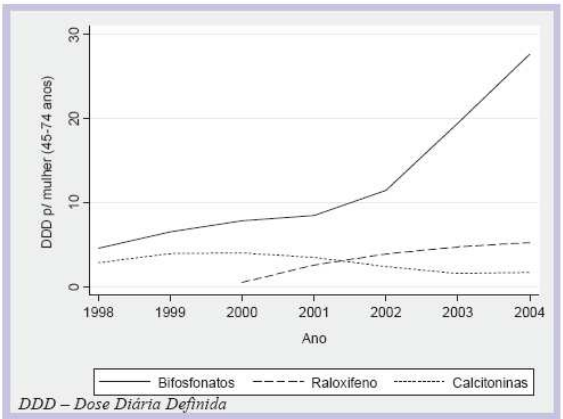
ceu cerca de 70% no período em observação. O consumo de cálcio e vitamina D manteve-se estável. O uso da THS registou até 2001/2002 um aumento de 30% a 40% e a partir dessa altura um decréscimo de magnitude semelhante (Figuras 1 e 2).



THS – Terapêutica Hormonal de Substituição

Fig. 2 - *Número de embalagens de medicamentos utilizados na osteoporose, por 1000 mulheres com idade entre 45 e 74 anos, entre 1998 e 2004 (dados nacionais).*

A evolução das vendas dos medicamentos utilizados quase exclusivamente para o tratamento da osteoporose (bifosfonatos, raloxifeno e calcitoninas), expressas em DDD, foi semelhante ao anteriormente descrito (Figura 3).



DDD – Dose Diária Definida

Fig. 3 - *Número de doses (DDD) de bifosfonatos, raloxifeno e calcitoninas vendidas por mulher com idade entre 45 e 74 anos, entre 1998 e 2004 (dados nacionais).*

Apenas se registaram vendas de teriparatida em 2004, num total nacional de 44 embalagens.

Na análise dos consumos relativos ao ano de 2004 observaram-se diferenças geográficas nas vendas de medicamentos dos grupos farmacoterapêuticos considerados, com uma variação entre os distritos nacionais de aproximadamente duas vezes (para os bifosfonatos, cálcio e vitamina D e para a THS) a cerca de três vezes (para o

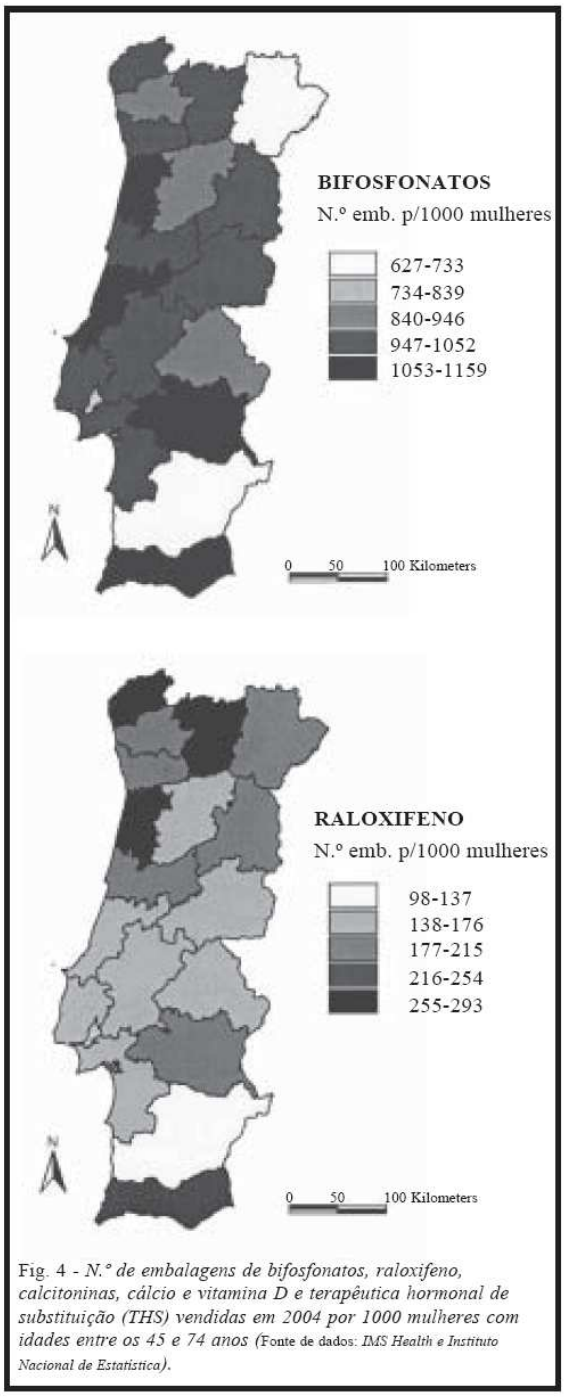


Fig. 4 - *N.º de embalagens de bifosfonatos, raloxifeno, calcitoninas, cálcio e vitamina D e terapêutica hormonal de substituição (THS) vendidas em 2004 por 1000 mulheres com idades entre os 45 e 74 anos* (Fonte de dados: *IMS Health e Instituto Nacional de Estatística*).

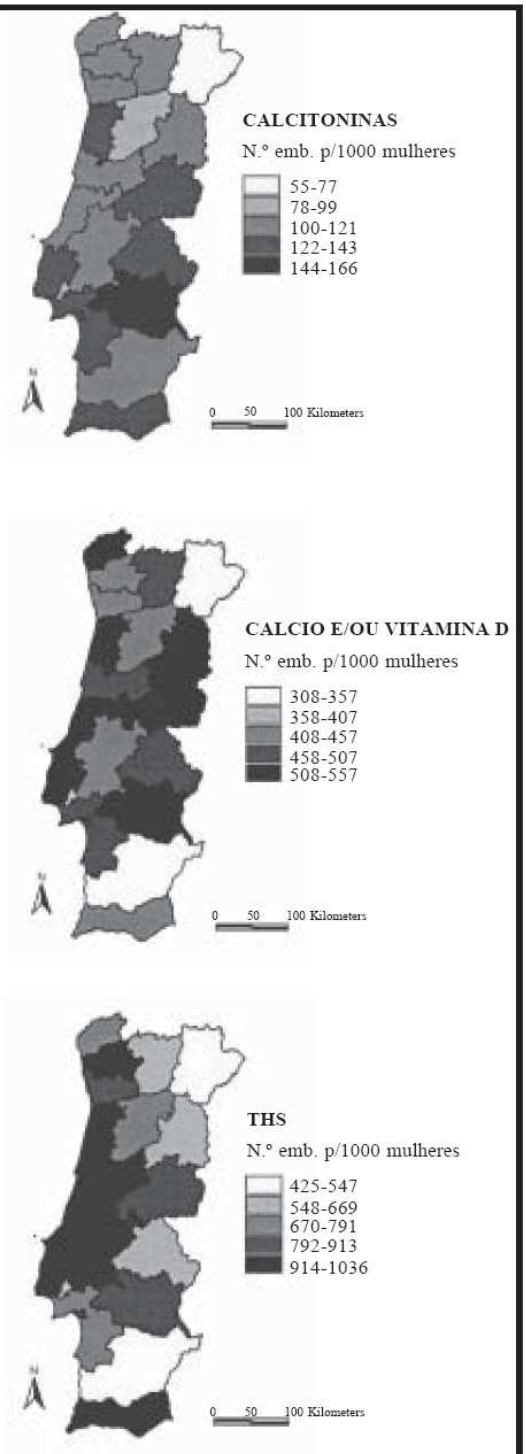


Fig. 4 - *N.º de embalagens de bifosfonatos, raloxifeno, calcitoninas, cálcio e vitamina D e terapêutica hormonal de substituição (THS) vendidas em 2004 por 1000 mulheres com idades entre os 45 e 74 anos (Fonte de dados: IMS Health e Instituto Nacional de Estatística).*

raloxifeno e as calcitoninas). Nos distritos de Beja e Bragança observaram-se sistematicamente valores dos mais baixos de vendas de medicamentos pertencentes a todos os grupos analisados, enquanto o distrito de Aveiro apresentou sempre valores dos mais elevados. Relativamente ao raloxifeno, os maiores consumos registaram-se na região Noroeste do país. A THS foi mais utilizada nos distritos litorais (Figura 3).

DISCUSSÃO E CONCLUSÃO

De 1998 a 2004 o consumo de bifosfonatos e de raloxifeno aumentou, enquanto as calcitoninas e a THS foram cada vez menos utilizadas. Neste último ano, observaram-se diferenças regionais de cerca de duas a três vezes no uso de todos os fármacos analisados. De uma forma geral, os consumos tenderam a ser menores nos distritos de Bragança e Beja, e mais elevados no distrito de Aveiro.

Neste estudo foi analisada a evolução geral dos consumos e, transversalmente, as diferenças geográficas no uso dos fármacos, estimadas pelas respectivas vendas, as quais, reflectindo a aquisição dos medicamentos pelos doentes, aproximarão a realidade individual. A fonte de dados utilizada tem vantagens relativamente a bases de prescrições médicas, uma vez que nem todos os medicamentos receitados chegam a ser adquiridos (especialmente os mais dispendiosos, onde se incluem os tratamentos de primeira linha para a osteoporose), mas também a registos de medicamentos comparticipados, já que algumas apresentações de cálcio e vitamina D serão mais provavelmente adquiridas sem beneficiar da comparticipação do estado. No entanto, também têm desvantagens pois assumem um acesso e uma distribuição quantitativa uniformes que se sabe não existirem[13].

As tendências em cada um dos grupos, especialmente em relação ao número de embalagens, podem resultar de variações nas apresentações (doses ou dimensão das embalagens) mais utilizadas ao longo do tempo. Contudo, a evolução dos consumos em DDD foi semelhante à do número de embalagens, mostrando que esta reflecte também uma variação nas quantidades de princípios activos utilizadas.

A variabilidade observada a nível distrital também poderia ser atribuída a diferenças regionais no uso das diversas apresentações do mesmo medicamento. No entanto, em cada grupo farmacológico, o preço médio por embalagem (vendas em PVP / número de embalagens) foi semelhante em todos os distritos, espe-

cialmente para os tratamentos de primeira linha (dados não apresentados), apoiando a hipótese de que as diferenças regionais se devem à utilização de quantidades diferentes de princípio activo, não sendo um artefacto resultante do uso de medicamentos com diferentes doses ou permitindo tempos de tratamento distintos.

Na análise da utilização de medicamentos, ao longo do tempo e por distrito, considerámos os valores de vendas por 1000 mulheres com idade entre os 45 e os 74 anos de forma a atenuar o contributo das diferenças demográficas para a variação temporal e geográfica nos consumos.

A evolução do consumo dos medicamentos utilizados para o tratamento da osteoporose, assim como o peso relativo de cada um dos grupos, segue um padrão semelhante ao observado nos EUA[14-16]. De 1998 para 2004 registou-se um aumento da utilização dos tratamentos de primeira linha (bifosfonatos e raloxifeno) e uma natural diminuição do uso de calcitoninas, fármacos de segunda linha, e de THS, devido à publicitação de um incremento do risco de cancro da mama e de complicações cardiovasculares associados a esta última terapêutica[6-9]. Actualmente, apenas uma pequena proporção das prescrições de THS se destinam especificamente ao tratamento da osteoporose, pelo que a diminuição global do consumo não reflecte a tendência da sua utilização nesta patologia em particular, mas em todas as suas indicações[14]. Apesar da crescente utilização de bifosfonatos, os consumos de cálcio e/ou vitamina D têm-se mantido relativamente constantes, sugerindo uma diminuição dos tratamentos efectuados em associação, indicados em doentes com baixa ingestão de cálcio[17].

A análise de dados de consumo de medicamentos para a osteoporose pode estender-se para além de uma simples descrição, pelo facto de muitos dos fármacos disponíveis serem utilizados especificamente nesta patologia, reflectindo a sua frequência. Os bifosfonatos e as calcitoninas são maioritariamente utilizados na osteoporose, e o raloxifeno tem como única indicação a prevenção de fracturas em mulheres pós-menopáusicas[10]. No entanto, não se poderá estabelecer esta relação directa para fármacos com outras indicações para além do tratamento da osteoporose, nomeadamente os suplementos de cálcio ou vitamina D (com excepção das associações entre cálcio e vitamina D) e a THS. Os nossos dados permitem estimar que a proporção de mulheres portuguesas entre os 45 e os 74 anos tratadas seria de 2,5% em 1998 e de 11,8% em 2004, assumindo que o tratamento com bifosfonatos, raloxifeno ou calcitoninas é efectuado apenas por mulheres deste escalão etário, sem interrupções, com uma adesão à terapêutica de 80%, e utilizando doses diárias correspondentes ao valor da DDD. Estes valores são meramente indicativos, na medida em que se baseiam nos pressupostos de que a utilização de medicamentos para a osteoporose foi semelhante em todos os escalões etários entre os 45 e os 74 anos, que não se efectuaram tratamentos a indivíduos com idades não compreendidas neste intervalo, que são exclusivamente utilizados por mulheres (apesar de uma pequena parte do consumo de bifosfonatos, calcitoninas, cálcio e vitamina D ser atribuível aos homens)[16], que a adesão à terapêutica não é inferior ao mínimo recomendável e que os regimes posológicos são os definidos pelas DDD.

Apesar das limitações destas estimativas, não parece plausível que a prevalência de tratamento tenha aumentado mais de quatro vezes em sete anos, ou que esta variação seja maioritariamente atribuível a variações nos pressupostos acima mencionados. Face à existência de novas armas terapêuticas, mais eficazes, específicas e seguras, o aumento do número de novos diagnósticos e o tratamento de uma maior proporção dos casos prevalentes são uma causa provável do crescente consumo dos fármacos utilizados quase exclusivamente na osteoporose. Nos EUA, entre 1994 e 2003 observou-se um aumento de cinco vezes no número de consultas por osteoporose e no número de novos casos diagnosticados, e a proporção de novos doentes a consultar um médico por osteoporose duplicou de 1990 para 2003, com os períodos de maior variação a coincidir com o aparecimento do alendronato e do raloxifeno[16].

A assimetria distrital na utilização de fármacos para o tratamento da osteoporose pode reflectir diferenças distritais na frequência da doença e do seu conhecimento pelas mulheres[18], na proporção de casos com diagnóstico e com tratamento, características sociais e económicas[13] das populações ou, mais provavelmente, uma combinação de todos estes factores. Noutros países tem sido observada uma maior frequência de osteoporose, fracturas e de utilização de medicamentos em populações urbanas[15,19], mas em Portugal não parece haver uma correspondência entre a frequência de fracturas do colo do fémur e o consumo de medicamentos para o tratamento da osteoporose. Por exemplo, as fracturas do colo do fémur são mais frequentes no distrito de Bragança, onde se registam

dos mais baixos consumos de medicamentos para o tratamento da osteoporose, e o inverso observa-se para o distrito de Aveiro[20].

As diferenças nos padrões de utilização dos bifosfonatos e do raloxifeno não são facilmente explicáveis pela variabilidade regional das características socioeconómicas, uma vez que os seus PVP são semelhantes, mas a maior utilização de THS no litoral poderá ser atribuída ao maior número de médicos ginecologistas e obstetras nesta região (36/100000 mulheres no litoral *vs*. 10/100000 mulheres no interior, em 2002)[21], que mais provavelmente prescrevem fármacos deste grupo[15].

A evolução do consumo de medicamentos utilizados por doentes com osteoporose e as diferenças regionais no respectivo padrão de utilização sugerem que existem, em Portugal, necessidades não satisfeitas relativamente ao diagnóstico e tratamento da osteoporose. É importante conhecer os determinantes das escolhas terapêuticas, que estarão muito para além do limite de protocolos e linhas de orientação, para então promover com eficiência a utilização racional destes recursos.

BIBLIOGRAFIA

1. Osteoporosis: prevention, diagnosis, and therapy. JAMA 2001;285(6):785-95
2. LIPPUNER K, GOLDER M, GREINER R: Epidemiology and direct medical costs of osteoporotic fractures in men and women in Switzerland. Osteoporos Int 2005;16 Suppl 2:S8-S17
3. MORALES-TORRES J, GUTIERREZ-URENA S: The burden of osteoporosis in Latin America. Osteoporos Int 2004;15(8):625--32
4. RAY NF, CHAN JK, THAMER M, MELTON LJ3rd: Medical expenditures for the treatment of osteoporotic fractures in the United States in 1995: report from the National Osteoporosis Foundation. J Bone Miner Res 1997;12(1):24-35
5. DOLAN P, TORGERSON DJ: The cost of treating osteoporotic fractures in the United Kingdom female population. Osteoporos Int 1998;8(6):611-7.
6. BROWN JP, JOSSE RG: 2002 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada. CMAJ 2002;167(10 Suppl):S1-34.
7. HODGSON SF, WATTS NB, BILEZIKIAN JP et al: American Association of Clinical Endocrinologists 2001 Medical Guidelines for Clinical Practice for the Prevention and Management of Postmenopausal Osteoporosis. Endocr Pract 2001;7(4):293-312
8. ROSSOUW JE, ANDERSON GL, PRENTICE RL et al: Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. JAMA 2002;288(3):321-33
9. Documento 2003 de la Sociedad Española de Reumatología sobre la osteoporosis posmenopáusica. Rev Esp Reumatol 2003;30(10):565-71
10. Prontuário Terapêutico - 5: INFARMED; 2003
11. WHO: ATC/DDD Index 2006. [cited 2006 20 Janeiro]; Available from: http://www.whocc.no/atcddd/
12. INE: Estatísticas demográficas: Instituto Nacional de Estatística; 1998 a 2002.
13. INE: Estudo sobre o poder de compra concelhio. 2004 [cited 2006 20 de Janeiro]; Available from: http://www.ine.pt/
14. HERSH AL, STEFANICK ML, STAFFORD RS: National use of post-menopausal estrogen therapy: annual trends and response to recent evidence, 1995-2002. JAMA 2004;291:47-53
15. LEE E, ZUCKERMAN IH, WEISS SR: Patterns of pharmacotherapy and counseling for osteroporosis management in visits to US ambulatory care physicians by women. Arch Intern Med 2002;162:2362-6
16. STAFFORD RS, DRIELING RL, HERSH A: National trends in osteoporosis visits and osteoporosis treatment, 1988-2003. Arch Intern Med 2004;164:1525-30
17. SUNYECZ JA, WEISMAN SM: The role of calcium in osteoporosis drug therapy. J Womens Health (Larchmt) 2005;14(2):180-92
18. MARANTES I, BARROS H: Osteoporose: o que sabem e o que pensam as mulheres portuguesas. Arq Med 2004;18:78-82
19. SANDERS KM, NICHOLSON JC, UGONI AM, SEEMAN E, PASCO JA, KOTOWICZ MA: Fracture rates lower in rural than urban communities: the Geelong Osteoporosis Study. J Epidemiol Community Health 2002;56:466-70
20. ALVES S: Epidemiological descriptive study of osteoporosis in Portugal using geographical information systems [Master thesis]: University of Porto; 2005
21. INE: Anuários Estatísticos Regionais - Quadros Nacionais 2003. 2003 [cited 2006 20 de Janeiro]; Available from: http://www.ine.pt/

Pharmacological management of osteoporosis in a Portuguese urban population: the EpiPorto study (2005-2007). [Submetido]

Abstract

Introduction: We aimed to describe the pharmacological management of osteoporosis in the general population, with emphasis on the inclusion of calcium supplementation.

Methods: We used data from 1517 participants interviewed in a follow-up evaluation of a population-based cohort of Portuguese adults. Chronic medication and vitamin/mineral supplementation in the previous year were recorded, namely bisphosphonates, strontium, calcitonin, raloxifene, calcium, and vitamin D. Socio-demographic characterisation included education, occupation, marital status and source of medical care. Osteoporosis history and menopause age were inquired. Dietary calcium intake was quantified using a food frequency questionnaire.

Results: In our sample 11.4% of women and 1.2% of men had used one bone-sparing drug in the previous year. Among women bisphosphonates were the most referred subgroup (88%), followed by raloxifen (11%), and calcitonin (1%). Overall, 43% of women reported using calcium in combination with bone-sparing drugs. Combination therapy was more frequent among older women, those with an intermediate educational level, blue-collar workers and private healthcare users. Women whose menopause occurred longest before the interview and those with the highest spontaneous calcium intakes reported combination therapy more frequently.

Conclusion: Although treatment with bone-sparing drugs is frequent, the management of osteoporosis is far from systematically including the recommended calcium supplementation.

Introduction

Since 2001, international guidelines emphasize the usefulness of calcium supplementation, alone or in combination with vitamin D, in the management of postmenopausal osteoporosis [1-3]. Recent Portuguese recommendations for the diagnosis and management of osteoporosis [4] also propose that calcium supplements should be part in any first line treatment of osteoporosis, particularly when it is expected that recommended dietary intakes are not achieved. However, calcium supplementation by itself has a small effect on bone density and the magnitude of its protective role against fracture remains to be clarified [5].

In a previous study we found that in Portugal bisphosphonates sales increased more than 300% from 1998 to 2004, raloxifen earned a market share of approximately 10% from 2000 to 2004, and calcitonins sales decreased since 2000 [6]. Although at the populational level the overall uptake of drugs for the management of osteoporosis increased in the period concerned, the consumption of calcium and/or vitamin D preparations has been comparatively stable, suggesting that the fraction of treatments comprising concomitant calcium supplementation has decreased during this period.

The conclusions drawn from ecological investigations of prescriptions and sales have limited interest regarding the individual-level analysis of osteoporosis management [7]. The same applies to individually indexed analyses of samples of patients with osteoporosis or with history of fragility fractures recruited at healthcare services, whose findings are limited by lack of external validity [8, 9]. In order to obtain a realistic description of osteoporosis management at a populational level, the appropriate choice would be to collect information from samples of the general population.

Therefore, we aimed to describe the pharmacological management of osteoporosis in a population-based sample of Portuguese adults, with special emphasis on the inclusion of calcium, alone or in combination with vitamin D, in treatment regimens.

Participants and Methods

This study was based on the first follow-up evaluation of a cohort of adults living in Porto (the EPIPorto study). The recruitment of the initial sample has been previously described [10, 11]. In brief, the assembling of the cohort was conducted between 1999 and 2003 and comprised the evaluation of 2488 individuals selected by random digit dialling having households as the sampling unit. When a household was selected, all residents were identified by age and gender, and one resident (aged 18 or more years) was randomly selected as the respondent, without replacement if there was a refusal. A visit to the Department of Hygiene and Epidemiology of Porto Medical School was scheduled by telephone according to the participant's convenience. Trained interviewers conducted a personal interview, using a structured questionnaire comprising data on socio-demographic, clinical, and lifestyle exposures, and a physical examination. The baseline participation proportion was 70% [10].

From 2005 to 2007, as part of the ongoing follow-up evaluation of the cohort, 1778 participants were contacted according to the initial inclusion order, the median follow-up being 5 years. During this period 261 participants were lost to follow-up (72 deaths and 189 refusals), and 1517 were scheduled for a follow-up visit to the Department, for questionnaire and physical evaluation. Among these, 942 (62.1%) were women, median age was 59 years (25th-75th percentile: 49-70), and median education was 9 schooling years (25th -75th percentile: 4-13). When comparing respondents with non-respondents (excluding participants who died between evaluations), we found no significant differences regarding gender (62.1% women among respondents vs. 63.8% among non-respondents, p=0.406) and median age at baseline (53.0 years in respondents vs. 51.0 years in non-respondents, p=0.183). Although respondents were more educated than non-respondents, this difference was not significant (37.0% of respondents reported zero to four schooling years vs. 41.5% of non-respondents, and 26.6% of respondents referred 13 or more years of formal education vs. 26.5% among non-respondents, p=0.053).

In order to evaluate the use of chronic medication and vitamin and mineral supplements in the previous year, participants were specifically asked “Have you used any chronic medication in the last twelve months?” and “Have you used any vitamin or mineral supplements in the last twelve months?”. Additionally, participants were systematically asked to bring their medication containers when interviews were scheduled. Every drug was coded to the corresponding level of the World Health Organization Anatomical Therapeutic Chemical classification (ATC) [12]. In the present study we used the information on drugs affecting bone structure and mineralization (M05B), namely bisphosphonates (M05BA) and strontium ranelate (M05BX03), calcitonin preparations (H05BA), and raloxifene (G03XC01), as well as calcium, alone or in association with vitamin D (A12A) and vitamin D preparations (A11CC). For the current analysis, participants who reported having used more than one drug for the management of osteoporosis during the previous year (except calcium alone or in combination with vitamin D) were assigned with the first drug referred during the interview (four participants who reported a bisphosphonate and raloxifen were assigned with the bisphosphonate and one who reported raloxifen and calcitonin was assigned with raloxifen).

Education was recorded as the number of complete years of formal education and analysed in three categories: 0 to 4, 5 to 12, and more than 12 years of education. Two categories were considered for marital status: single (including widowed and divorced) and not single. Occupation was classified according to the Portuguese Classification of Occupations [13] and participants were grouped in white-collar (comprising skilled non-manual occupations), blue-collar (comprising manual and non-skilled non-manual occupations) or housewives. Retired or unemployed participants were classified according to their occupation prior to retirement or unemployment, respectively. The most frequent source of medical care was considered as reported by participants and grouped in three categories (National Health Service general practice, National Health Service hospital care and private medical care). History of osteoporosis was self-reported and inquired through the question “Have you ever been diagnosed with osteoporosis by a physician?”. In order to define menopausal status women were specifically asked “Do you have menses?”. If the answer were negative the interviewer would further inquire how many months had passed since the

last menstrual period. Menopause was defined as the complete absence of menses for at least 12 months, and perimenopause as the absence of menses from three to 12 months.

Dietary habits in the 12 months preceding the interview were evaluated at baseline using a semi-quantitative food frequency questionnaire (FFQ) comprising 82 food and beverage items or groups. It was designed according to Willett [14], and adapted by inclusion of a variety of typical Portuguese food items. The complete FFQ was validated with a 7-day food record in 75 female and 71 male community participants and, specifically, fatty acid intake was validated with the composition of subcutaneous adipose tissue in 64 female and 52 male subjects [15]. For each FFQ item, subjects were asked the average frequency of consumption (with nine possible responses ranging from never to six or more times per day) and the usual portion size (based on a photograph album with small, medium and large portion sizes). This information was used to estimate the average daily intake of each item by multiplying the usual frequency of intake per day by the average portion size of the corresponding item. Food Processor Plus®, version 5.0, was used to compute the dietary intake of calcium. Average daily calcium intake was aggregated in tertiles for data analysis.

In the present study all information was considered as reported at the follow-up evaluation, except for dietary intake, which was assessed using baseline data.

This study was approved by the São João University Hospital Ethics Committee, and all participants gave written informed consent.

Age- and education-adjusted proportions and 95% confidence intervals were calculated using logistic regression. Data were analysed using STATA®, version 9.2.

Results

Treatment with bisphosphonates, raloxifen or calcitonin, was reported by 107 (11.4%) women and 7 (1.2%) men, regardless of concomitant calcium supplementation. None of the participants reported having used strontium preparations in the previous year. Among women, the most frequently reported subgroup of bone-sparing drugs was bisphosphonates (10.0% of all women and 87.8% of women who referred any therapy), followed by raloxifen (1.3% of all women and 11.2% of those treated), and calcitonin (0.1% of all women and 0.7% of those treated). Among the 107 women treated, 46 (43.0%) reported calcium supplementation. Of the 81 women who acknowledged having used calcium supplements, 56.8% reported having used a bone-sparing drug (Table 1). Sixty-six percent of women using calcium supplements without concomitant use of a bone-sparing drug reported history of osteoporosis diagnosis by a physician.

Table 1. Pharmacological management of osteoporosis in women and in men, according to the chemical subgroup of bone-sparing agent and to calcium supplementation.

	Pharmacological management of osteoporosis in the previous year	
	Women (n=942)	**Men (n=575)**
	n (%)	**n (%)**
Bisphosphonates	94 (10.0)	7 (1.2)
Bisphosphonates + calcium *	42 (4.5)	3 (0.5)
Raloxifen	11 (1.2)	0 (0.0)
Raloxifen + calcium *	7 (0.7)	0 (0.0)
Calcitonin †	1 (0.1)	0 (0.0)
Calcium and/or vitamin D*	81 (8.6)	12 (1.3)
Calcium and/or vitamin D without bone-sparing therapy	35 (3.7)	9 (1.0)
Bisphosphonates, raloxifen or calcitonin	107 (11.4)	7 (1.2)
Bisphosphonates, raloxifen or calcitonin + calcium*	46 (4.9)	3 (0.3)

* includes all preparations of calcium, alone or in combination with vitamin D; † with calcium supplementation

All seven men who reported having used bone-sparing drugs referred a bisphosphonate. Of these, three (42.9%) reported calcium supplementation. Among the 12 men who had used calcium preparations, three (25%) were under bone-sparing therapy. A prior diagnosis of osteoporosis was reported by 11.1% of men using calcium supplements without bone-sparing drugs.

The combination of bisphosphonates, raloxifen or calcitonins with calcium was more frequent among women aged 70 or over (57% vs. 38% in women aged under 60), in those with five to twelve schooling years (53% vs. 37% in those with less than five years of formal education), and in blue-collar workers (50% vs. 37% in white-collar workers). Additionally, women who reported private services as the most frequent source of healthcare referred calcium supplementation more frequently (58% vs. 40% in those who referred National Health Service care), as did women in the highest tertile of dietary calcium intake (58% vs. 34% in women in the 1st and 2nd tertiles), and those whose menopause occurred ten or more years prior to the interview (48% vs. 36% in those who reported menopause less than ten years before evaluation). The magnitude of age- or age-and-education- adjusted prevalence estimates was similar to the crude proportions (Table 2). However, age adjustment widened the differences between the lowest and the remaining educational levels and age and education adjustment emphasized the disparity between white-collar and other workers. Conversely, adjustment for age and education attenuated the differences according to classes of time since menopause (Table 2).

Table 2. Pharmacological management of osteoporosis in the previous year in women (n=942) using bisphosphonates, raloxifen or calcitonins in association with calcium/vitamin D *.

	Bisphosphonates, raloxifen or calcitonins				
	With or without calcium supplement *	With calcium supplement *			
	n	n	% (95% CI)	% (95% CI) †	% (95% CI) ‡
All subjects	107	46	43.0 (33.4-52.9)	37.3 (26.2-49.9)	37.7 (26.5-50.4)
Age (years)					
<59	24	9	37.5 (18.8-59.4)	---	34.8 (19.1-54.6)
60-69	41	13	31.7 (18.1-48.1)	---	38.8 (23.5-56.6)
≥ 70	42	24	57.1 (41.0-72.3)	---	63.0 (45.5-77.6)
Education (years)					
0 to 4	59	22	37.3 (25.0-50.8)	28.8 (16.4-45.5)	---
5-12	34	18	52.9 (35.1-70.2)	40.0 (22.6-60.2)	---
≥13	14	6	42.9 (17.7-71.1)	49.1 (26.2-72.3)	---
Occupation					
White collar	52	19	36.5 (23.6-51.0)	30.9 (18.6-46.6)	25.8 (14.4-42.0)
Blue collar	36	18	50.0 (32.9-67.1)	40.3 (23.3-60.1)	55.3 (27.8-79.8)
Housewife	19	9	47.4 (24.4-71.1)	42.8 (20.9-67.9)	55.1 (27.4-82.7)
Usual source of health care					
NHS primary care	70	29	41.4 (29.8-53.8)	32.3 (19.5-48.5)	36.0 (21.4-53.8)
NHS hospital care	18	6	33.3 (13.3-59.0)	35.1 (16.8-59.3)	29.5 (12.5-55.2)
Private care	19	11	57.9 (33.5-79.7)	44.4 (23.6-67.4)	43.1 (22.5-66.4)
Calcium intake tertiles §					
1st tertile	37	14	37.8 (22.4-55.2)	28.3 (14.6-47.7)	29.2 (15.1-48.9)
2nd tertile	30	9	30.0 (14.7-49.4)	27.3 (13.3-48.0)	27.7 (13.4-48.6)
3rd tertile	40	23	57.5 (40.9-73.0)	44.8 (27.1-63.9)	44.2 (26.6-63.5)
Time since menopause (years)					
Pre or peri-menopause	1	0	0.0	---	---
1-9	39	14	35.9 (21.2-52.8)	32.0 (15.1-55.5)	32.4 (15.3-56.1)
≥ 10	67	32	47.8 (35.4-60.3)	42.7 (25.6-61.8)	42.0 (24.9-61.3)

* includes all preparations of calcium, alone or in combination with vitamin D; † age-adjusted; ‡ age- and education-adjusted; § 1st tertile: <718 mg/day, 2nd tertile: 718-1062 mg/day, 3rd tertile: ≥1063 mg/day.

Discussion

The overall proportion of women who reported having used any bone-sparing agent in the previous year was 11%, and the most frequently referred subgroup was bisphosphonates, followed by raloxifen and calcitonin. Combination therapy including calcium (alone or in combination with vitamin D) was referred by 43% of the women treated with bone-sparing drugs, and was more frequent among older and more educated women, and those opting for private healthcare.

The present investigation included the participants in the EPIPorto cohort study who completed a median of 5 years between baseline and follow-up evaluations (about 60% of the participants at recruitment). Age, sex, and education distributions were not significantly different between respondents and non-respondents, indicating that losses to follow-up were non-differential.

A subsample of the cohort underwent quantitative ultrasound of the calcaneus (QUS) in the baseline evaluation, and these results were provided to the participants. This procedure could have promoted the diagnosis of the condition, contributing to an increase in the use of drugs for osteoporosis in these subjects. However, the age-adjusted prevalence estimates for bone-sparing drug use were similar according to whether or not QUS was conducted (QUS evaluation vs. no QUS evaluation: 10.3% vs. 13.7%, p=0.142, in women and 1.4% vs. 1.0%, p=0.655, in men), and the age-adjusted proportions of combination therapy did not differ significantly (QUS evaluation vs. no QUS evaluation: 41% vs. 34%, p=0.498, in women).

Drug utilization in the year preceding the interview was evaluated using two generic open-ended questions, which may lead to selective underreporting of specific treatments [16]. However, this error was minimised both by asking participants to bring their medication containers to the interview, and by focusing on chronic treatments, more likely to be recalled by the participants.

The extent to which self-reported information reflects actual consumption and prescription patterns depends both on the quality of reported information and on patient

adherence and persistence (defined as the duration of therapy before voluntary cease). Regarding the issues of adherence and persistence, a recent meta-analysis on “real-world” adherence to drug therapy for osteoporosis concluded that one-third to half of patients did not take their medication as prescribed, and that non-adherence occurred shortly after treatment initiation [17]. Another study found a 52% prevalence of non-adherence and 37% of non-persistence specifically regarding bisphosphonates [18]. These findings indicate that our results may overestimate the proportion of combined calcium therapies, since no information was collected regarding the duration of specific treatments.

Despite the above-mentioned limitations, the present individual level results are consistent with our previous description of the trends in osteoporosis drugs sales [6], regarding the relative frequency of utilization of different drug groups, as well as the estimates on the proportion of women under treatment, and confirm that a large proportion of women using bone-sparing drugs does not receive concomitant calcium supplementation.

Our study is not powered enough to evaluate the determinants of the use of combined therapies with calcium (alone or with vitamin D). Nevertheless, women who reported daily dietary calcium intakes over 1062 mg (the highest tertile in this population) also used calcium supplements more frequently. This is of particular notice, since supplementation, as a medical prescription, would be more frequently expected among women whose calcium intake was below the recommended allowances. This finding is partly explained by the use of over-the-counter preparations, which is potentially driven by individual lifestyles and socioeconomic status rather than by medical prescriptions. On the other hand, a prior diagnosis of osteoporosis may have led these women to spontaneously increase their consumption of milk and dairy products. Indeed, in a study on the determinants of osteoporosis treatment, 46% of osteoporotic women, compared to 35% of non-osteoporotic, reported having increased their calcium intake at baseline. Osteoporotic women had also higher average calcium intakes measured by dairy products consumption (501 vs. 459 mg/day) [19].

International studies on the pharmacological management of osteoporosis in the general population have included women from different age groups and refer to diverse time

periods. Additionally, their results are presented in different formats, which does not allow for a direct comparison with our results. Nevertheless, the prevalence of anti-resorptive therapy obtained from the British General Practice Research database in 2005 [7], including participants from all ages concerned in primary care, was 4.1%. Also in the United Kingdom, a study conducted in nine general practices found an overall 1.1% prevalence of treatment for osteoporosis, and levels of co-prescription of calcium or calcium and vitamin D that varied considerably across practices, from 12% to 74% [20]. In a general population sample of 65 to 89 year-old community-dwelling Canadian women, 20% of participants were using a bone-sparing drug at the time of interview, and 50% of the total sample were using calcium supplements at the moment [21].

Male treatment was rare, which did not allow us to explore therapeutic regimens and simultaneous calcium supplementation any further. Our results regarding gender differences in the overall prevalence of osteoporosis treatment are consistent with the epidemiological pattern of the condition but also with recent findings from the United States regarding under-ascertainment and under-treatment of osteoporosis in older men [22]. Our results were also consistent with those of the prospective CaMos study, in which calcium and/or vitamin D were the most referred drugs in older men, followed by bisphosphonates [23].

The specific issue of compliance with guidelines is approached in a study on anti-resorptive drug use that compared osteoporosis therapies in elderly Canadian women from 1995 to 2000. It showed that the number of patients receiving therapy had increased approximately twenty-fold during the period under study in women without fracture history. The same study concluded that, while the number of patients receiving etidronate alone decreased from 84 to 0.1 per 100 person-years, regimens with etidronate and calcium increased from 6 to 37.9 per 100 person-years [24].

In the present investigation we could not evaluate the extent to which the proportion of concomitant calcium supplementation reflected the physicians' awareness of guidelines, their observations on the adequacy of calcium intake by their patients, or their beliefs regarding the efficacy of this strategy in preventing fragility fractures. On the one hand, drug prescription patterns naturally lag behind guidelines to variable extents. A recent German

study on primary care doctors' awareness of osteoporosis and knowledge of guidelines concluded that, although most physicians were aware of osteoporosis as an important health problem and felt competent in the management of the disease, only half of them knew and used the national guidelines [25]. Conversely, this attitude may be attributed to the enduring controversy surrounding an intervention which is not definitely proven to be effective in the management of osteoporosis. Indeed, if a recent meta-analysis of trials using calcium alone or in combination with vitamin D supported the use of this strategy in the prevention of osteoporosis and fragility fractures [26], one of the large trials it included considered calcium supplementation ineffective as a public health intervention in preventing clinical fractures in the ambulatory elderly population, owing to poor long term compliance [27]. Regardless of the controversial evidence about the measurable benefit of calcium supplementation on bone density or fracture risk, guidelines follow the assumption that adequate calcium intake is an important component in the management of osteoporosis.

Our results reflect therapeutic decisions which may have been made long before the most recent evidence and the corresponding guidelines were available. The Portuguese Rheumatology Society guidelines for the management of osteoporosis were published only in 2007 [4]. A future evaluation will allow us to assess the uptake of such orientations.

In conclusion, although treatment with bone-sparing drugs is very frequent, the management of osteoporosis in the general population of Porto is far from systematically including the internationally recommended calcium supplementation.

References

[1] Poole KE, Compston JE. Osteoporosis and its management. Bmj. 2006 Dec 16;333(7581):1251-6.

[2] Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. JAMA. 2001 Feb 14;285(6):785-95.

[3] Brown JP, Josse RG. 2002 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada. Cmaj. 2002 Nov 12;167(10 Suppl):S1-34.

[4] Tavares V, Canhao H, Gomes JA, Simoes E, Romeu JC, Coelho P, et al. [Recommendations for the diagnosis and management of osteoporosis]. Acta Reumatol Port. 2007 Jan-Mar;32(1):49-59.

[5] Shea B, Wells G, Cranney A, Zytaruk N, Robinson V, Griffith L, et al. Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. VII. Meta-analysis of calcium supplementation for the prevention of postmenopausal osteoporosis. Endocr Rev. 2002 Aug;23(4):552-9.

[6] Rocha O, Lunet N, Costa L, Barros H. [Osteoporosis treatment in Portugal: trends and geographical variation]. Acta Med Port. 2006 Sep-Oct;19(5):373-80.

[7] Watson J, Wise L, Green J. Prescribing of hormone therapy for menopause, tibolone, and bisphosphonates in women in the UK between 1991 and 2005. Eur J Clin Pharmacol. 2007 Sep;63(9):843-9.

[8] Andrade SE, Majumdar SR, Chan KA, Buist DS, Go AS, Goodman M, et al. Low frequency of treatment of osteoporosis among postmenopausal women following a fracture. Arch Intern Med. 2003 Sep 22;163(17):2052-7.

[9] Petrella RJ, Jones TJ. Do patients receive recommended treatment of osteoporosis following hip fracture in primary care? BMC Fam Pract. 2006;7:31.

[10] Ramos E, Lopes C, Barros H. Investigating the effect of nonparticipation using a population-based case-control study on myocardial infarction. Ann Epidemiol. 2004 Jul;14(6):437-41.

[11] Santos AC, Barros H. Prevalence and determinants of obesity in an urban sample of Portuguese adults. Public Health. 2003 Nov;117(6):430-7.

[12] WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. ATC/DDD Index 2007 [cited 10th December 2007]; Available from: http://www.whocc.no/atcddd/

[13] Instituto do Emprego e da Formação Profissional. Classificação Nacional de Profissões,. [cited 19 November 2007]; Available from: http://portal.iefp.pt/pls/gov_portal_iefp/docs/PAGE/PORTAL_IEFP_INTERNET/CPROFISSIONAL/CNP/INDICE.PDF

[14] Willett W. Food frequency methods. In: Willett WC editors. Nutritional Epidemiology. 2nd ed. New York, NY: Oxford University Press 1998:74-100.

[15] Lopes C, Aro A, Azevedo A, Ramos E, Barros H. Intake and adipose tissue composition of fatty acids and risk of myocardial infarction in a male Portuguese community sample. J Am Diet Assoc. 2007 Feb;107(2):276-86.

[16] Klungel OH, de Boer A, Paes AH, Herings RM, Seidell JC, Bakker A. Influence of question structure on the recall of self-reported drug use. J Clin Epidemiol. 2000 Mar 1;53(3):273-7.

[17] Kothawala P, Badamgarav E, Ryu S, Miller RM, Halbert RJ. Systematic Review and Meta-analysis of Real-World Adherence to Drug Therapy for Osteoporosis. Mayo Clin Proc. 2007 Dec;82(12):1493-501.

[18] Carr AJ, Thompson PW, Cooper C. Factors associated with adherence and persistence to bisphosphonate therapy in osteoporosis: a cross-sectional survey. Osteoporos Int. 2006;17(11):1638-44.

[19] Hamel ME, Sebaldt RJ, Siminoski K, Adachi JD, Papadimitropoulos E, Petrie A, et al. Influence of fracture history and bone mineral density testing on the treatment of osteoporosis in two non-academic community centers. Osteoporos Int. 2005 Feb;16(2):208-15.

[20] Bayly JR, Hollands RD, Riordan-Jones SE, Yemm SJ, Brough-Williams I, Thatcher M, et al. Prescribed vitamin D and calcium preparations in patients treated with bone remodelling agents in primary care: a report of a pilot study. Curr Med Res Opin. 2006 Jan;22(1):131-7.

[21] Cadarette SM, Gignac MA, Jaglal SB, Beaton DE, Hawker GA. Access to osteoporosis treatment is critically linked to access to dual-energy x-ray absorptiometry testing. Med Care. 2007 Sep;45(9):896-901.

[22] Feldstein AC, Nichols G, Orwoll E, Elmer PJ, Smith DH, Herson M, et al. The near absence of osteoporosis treatment in older men with fractures. Osteoporos Int. 2005 Aug;16(8):953-62.

[23] Papaioannou A, Kennedy CC, Ioannidis G, Gao Y, Sawka AM, Goltzman D, et al. The osteoporosis care gap in men with fragility fractures: the Canadian Multicentre Osteoporosis Study. Osteoporos Int. 2007 Oct 9.

[24] Perreault S, Dragomir A, Desgagne A, Blais L, Rossignol M, Blouin J, et al. Trends and determinants of antiresorptive drug use for osteoporosis among elderly women. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2005 Oct;14(10):685-95.

[25] Chenot R, Scheidt-Nave C, Gabler S, Kochen MM, Himmel W. German primary care doctors' awareness of osteoporosis and knowledge of national guidelines. Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2007 Oct;115(9):584-9.

[26] Tang BM, Eslick GD, Nowson C, Smith C, Bensoussan A. Use of calcium or calcium in combination with vitamin D supplementation to prevent fractures and bone loss in people aged 50 years and older: a meta-analysis. Lancet. 2007 Aug 25;370(9588):657-66.

[27] Prince RL, Devine A, Dhaliwal SS, Dick IM. Effects of calcium supplementation on clinical fracture and bone structure: results of a 5-year, double-blind, placebo-controlled trial in elderly women. Arch Intern Med. 2006 Apr 24;166(8):869-75.

Resumo e conclusões

Existem, no mercado português, diversos fármacos indicados para o tratamento da osteoporose em ambulatório, com mecanismos de actuação distintos de primeira ou segunda linha, para alguns dos quais existem preocupações de segurança. Entre os tratamentos disponíveis observam-se consideráveis diferenças de preço que poderão condicionar a sua prescrição e aquisição pelos doentes, independentemente da eficácia. Deste modo, os avanços terapêuticos e a sua tradução em recomendações terapêuticas pelas sociedades científicas nacionais e internacionais, e as diferenças de poder económico entre as regiões podem influenciar os padrões de consumo e, em última análise, o prognóstico individual e a magnitude das fracturas enquanto problema principal de saúde pública.

Deste modo, foram conduzidas duas investigações com os seguintes objectivos específicos:

- Descrever o uso de medicamentos para o tratamento da osteoporose em Portugal entre 1998 e 2004 e a variabilidade geográfica na sua utilização em 2004 [**Artigo 1 - Tratamento da osteoporose em Portugal. Tendência e Variação Geográfica. Acta Med Port 2006 Sep-Oct;19(5):373-80**].

- Descrever o tratamento farmacológico da osteoporose na cidade do Porto, com especial ênfase na inclusão de cálcio (isoladamente ou em combinação com vitamina D) nos regimes de tratamento [**Artigo 2 - Pharmacological management of osteoporosis in a Portuguese urban population: the EpiPorto study (2005-2007)**].

A metodologia utilizada em cada uma das investigações foi a seguinte:

Artigo 1 – Através do IMS Health foram obtidos os dados de vendas de medicamentos para o tratamento da osteoporose em ambulatório, em Portugal, de 1998 a 2004, e por distrito, em 2004. Foram utilizados os dados nacionais para descrever a evolução das vendas de 1998 a 2004, e os dados distritais para mapear os consumos em 2004. Todos os dados de consumo são apresentados por mulher com idade entre 45 e 74 anos.

Artigo 2 – Foram avaliados 1517 participantes no âmbito do seguimento de uma coorte de adultos residentes na cidade do Porto. Foi avaliada a utilização crónica de medicamentos no ano anterior, e foi recolhida informação sociodemográfica, clínica e relativa a hábitos a alimentares dos participantes.

Os principais resultados destes estudos são os seguintes:

Artigo 1 – O valor gasto com medicamentos utilizados na osteoporose aumentou 60% entre 1998 e 2004. As vendas de bifosfonatos aumentaram mais de cinco vezes, representando em 2004, em valor a PVP, 60% do mercado nacional dos medicamentos indicados para a osteoporose. O raloxifeno representava aproximadamente 10% das vendas em 2004. O consumo de calcitoninas decresceu cerca de 70% no período em observação. O uso da Terapêutica Hormonal de Substituição (THS) aumentou 30% a 40% até 2001/2002, tendo apresentado posteriormente um decréscimo de magnitude semelhante. Em 2004 observaram-se diferenças geográficas nas vendas, com uma amplitude de variação de aproximadamente duas (bifosfonatos, cálcio e vitamina D, THS) a três vezes (raloxifeno, calcitoninas) entre os distritos nacionais. Beja e Bragança apresentaram os valores mais

baixos, e Aveiro os mais elevados. As maiores vendas de raloxifeno observaram-se, na região Noroeste do país e a THS foi mais utilizada no litoral.

Artigo 2 – Nesta amostra, 11,4% das mulheres e 1,2% dos homens utilizaram fármacos para o tratamento da osteoporose no ano anterior. Nas mulheres, os bifosfonatos foram os fármacos mais frequentemente utilizados (88%), seguidos do raloxifeno (11%) e calcitonina (1%). Globalmente, 43% das mulheres declararam ter usado cálcio em combinação com outros tratamentos, tendo a associação sido obervada mais frequentemente nas mulheres mais velhas, com um nível de escolaridade intermédio, com ocupação manual não especializada e utilizadoras de cuidados de saúde privados. As mulheres que que a menopausa tinha ocorrido há mais tempo e com a maior ingestão de cácio através da alimentação recebiam mais frequentemente tratamentosem associação.

Conclusões

- Em Portugal, a evolução das vendas de medicamentos utilizados para o tratamento da osteoporose e o peso relativo de cada grupo farmacoterapêutico seguiu um padrão semelhante ao observado noutros países.
- A utilização de tratamentos para a osteoporose em associação com cálcio é ainda pouco frequente tendo em consideração as recomendações internacionas e nacionais.

Abstract and conclusions

The drugs available for the treatment of osteoporosis in the Portuguese market act through different mechanisms, are classified as being of first or second line treatments, and for some of them there are some safety concerns. Moreover, these medicines differe considerably in their costs, which may influence their prescription and aquisition by the patients, regardless of their efficacy. Therefore, the therapeutic advances and its translation into guidelines issued by the national and internations scientific societies, and the economical differences observed accross regions may contribute to distinct patterns of drug utilization, ultimately reflected in the prognosis at an individual level and in the burden of disease associated with bone fractures.

Two investigations were conducted, with the following specific objectives:

- To describe the use of drugs for osteoporosis treatment (estimated by sales), between 1998 e 2004, and the geographical variation in the drug utilization, in 2004. [**Artigo 1 - Tratamento da osteoporose em Portugal. Tendência e Variação Geográfica. Acta Med Port 2006 Sep-Oct;19(5):373-80**].

- To describe the pharmacological management of osteoporosis in the general population, with emphasis on the inclusion of calcium supplementation [**Artigo 2 - Pharmacological management of osteoporosis in a Portuguese urban population: the EpiPorto study (2005-2007)**].

The methods used in each of the investigations were the following:

Article 1 – Data was obtained from IMS Health for the sales of drugs used in the ambulatory treatment of osteoporosis, in the whole country, from 1998 to 2004, and by region, in 2004. National data was used to describe the trends in sales, from 1998 to 2004, and regional data was used to map the 2004 consumptions. All consumption data are presented by women aged 45 to 74 years.

Article 2 – We used data from 1517 participants interviewed in a follow-up evaluation of a population-based cohort of Portuguese adults. Chronic medication in the previous year were recorded. Socio-demographic characterisation included education, occupation, marital status and source of medical care. Osteoporosis history and menopause age were inquired. Dietary calcium intake was quantified using a food frequency questionnaire.

The main results of these studies are the following:

Article 1 – The expenses with drugs used in osteoporosis increased 60% from 1998 to 2004. The bisphosphonates sales increased more than five times, and in 2004 this group was responsible for 60% of the national market of drugs for osteoporosis treatment. Raloxifene represented approximately 10% of the sales in 2004. The consumption of calcitonins decreased nearly 70% in the observation period. The use of Hormonal Replacement Therapy (HRT) increased 30% to 40% until 2001/2002, and decreased just about the same from there on. Geographical differences were observed in the sales of osteoporosis drugs in 2004, the amplitude of variation ranging from two (bisphosphonates, calcium and vitamin D, HRT) to three times (raloxifene, calcitonins) across regions. The lowest consumptions were observed

in Beja and Bragança, and the highest in Aveiro. Raloxifene is used mainly in the Northwest of the country, and HRT in the sea side regions.

Article 2 – In our sample 11.4% of women and 1.2% of men had used one bone-sparing drug in the previous year. Among women bisphosphonates were the most referred subgroup (88%), followed by raloxifen (11%), and calcitonin (1%). Overall, 43% of women reported using calcium in combination with bone-sparing drugs. Combination therapy was more frequent among older women, those with an intermediate educational level, blue-collar workers and private healthcare users. Women whose menopause occurred longest before the interview and those with the highest spontaneous calcium intakes reported combination therapy more frequently.

Conclusions

- In Portugal, the trends in the consumption of drugs used for osteoporosis treatment, as well as the relative weight of each pharmacological group, follows a similar pattern to the observed in other countries.
- The management of osteoporosis is far from systematically including the recommended calcium supplementation.