

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

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 fracturas¹. Além dos elevados gastos económicos, directos e indirectos, associados à morbilidade e mortalidade das fracturas, há ainda a considerar os custos inerentes à sua prevenção²⁻⁵.

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, calci-

toninas, 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 restritas⁹.

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 anos¹².

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 raloxifeno¹¹

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).

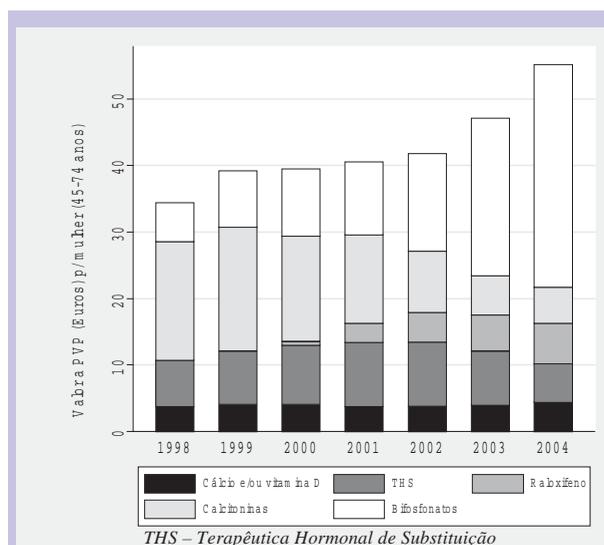


Fig. 1 - Gastos (unidades vendidas * PVP unitário em €) com medicamentos utilizados na osteoporose, por mulher com idade entre 45 e 74 anos, entre 1998 e 2004 (dados nacionais).

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 1 - 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 de porco
	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	
Progluton®	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
	Decalvit®	Hidrogenofosfato de cálcio + Colecalciferol
	Densical D®	Carbonato de cálcio + Colecalciferol
	Etalpha®*	Alfácalcido
	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).

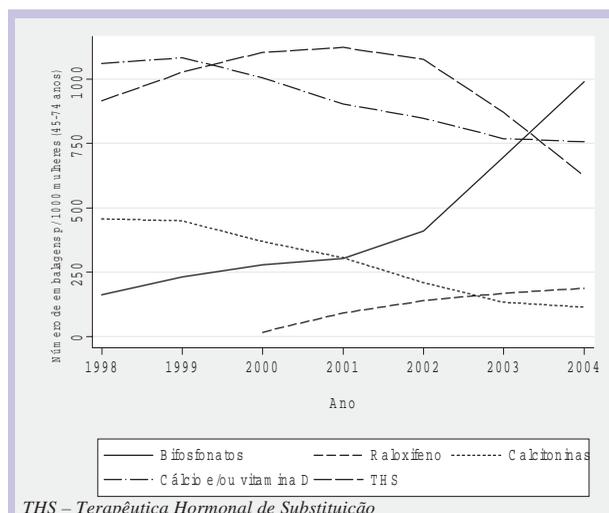


Fig. 2 - Número de embalagens de medicamentos utilizados na osteoporose, por 1000 mulheres com idade entre 45 e 74 anos, entre 1998 e 2004 (dados nacionais).

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).

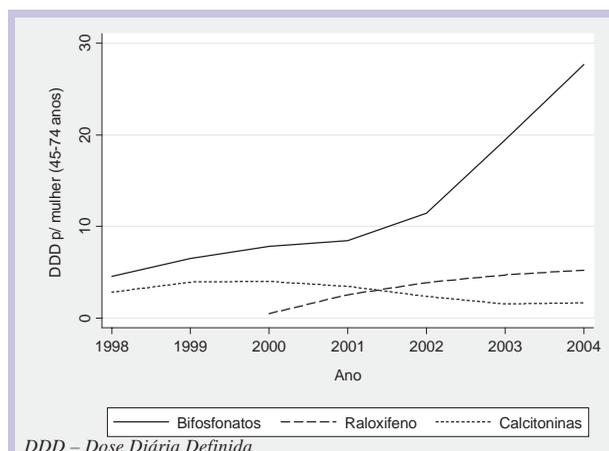


Fig. 3 - Número de doses (DDD) de bifosfonatos, raloxifeno e calcitoninas vendidas por mulher com idade entre 45 e 74 anos, entre 1998 e 2004 (dados nacionais).

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

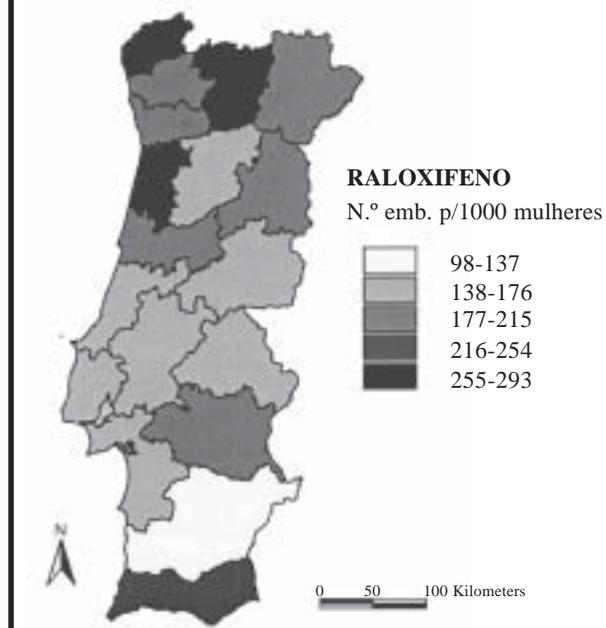
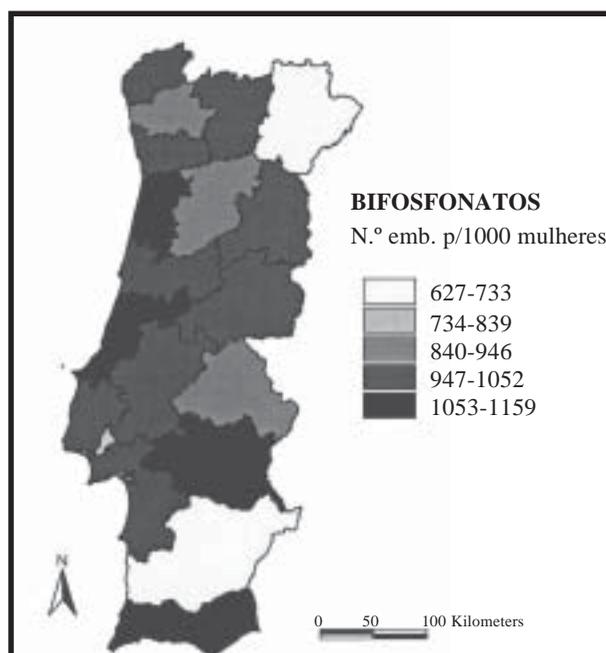
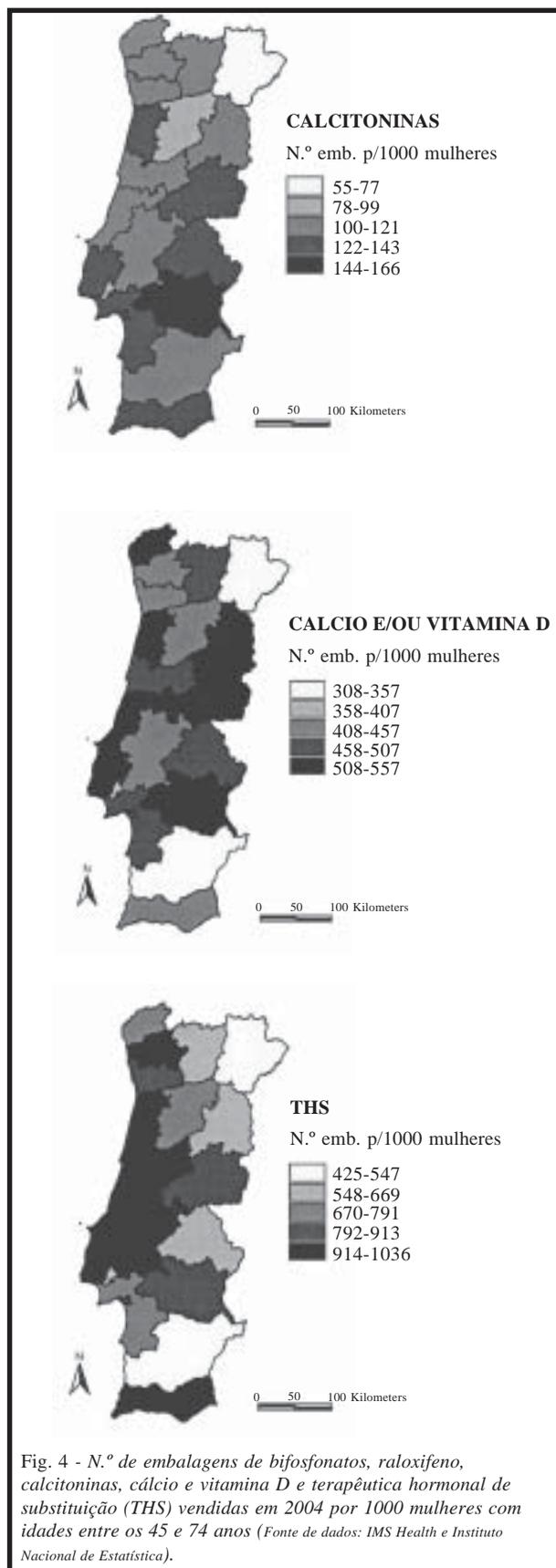


Fig. 4 - N.º de embalagens de bifosfonatos, raloxifeno, calcitoninas, cálcio e vitamina D e terapêutica hormonal de substituição (THS) vendidas em 2004 por 1000 mulheres com idades entre os 45 e 74 anos (Fonte de dados: IMS Health e Instituto Nacional de Estatística).



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 existirem¹³.

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 EUA¹⁴⁻¹⁶. 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 terapêutica⁶⁻⁹. 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 indicações¹⁴. 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 cálcio¹⁷.

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-menopáusicas¹⁰. 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 raloxifeno¹⁶.

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 mulheres¹⁸, na proporção de casos com diagnóstico e com tratamento, características sociais e económicas¹³ 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 Aveiro²⁰.

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 grupo¹⁵.

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, GOLDBERGER 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 LJ^{3rd}: 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 osteoporosis 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/>