

1. Introdução

A Sociedade Brasileira de Reumatologia (SBR), aqui representada pela sua Comissão de Doenças Osteometabólicas e Osteoporose vem, respeitosamente, trazer algumas ponderações em face do relatório da **"Consulta Pública Conitec/SCTIE nº 63/2022 - Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Osteoporose"**, desfavorável à incorporação do denosumabe para o tratamento de indivíduos com osteoporose grave (com risco alto ou muito alto de fraturas) e falha terapêutica aos medicamentos atualmente disponíveis no SUS.

Nossa Comissão é formada preponderantemente por reumatologistas com expertise em osteometabolismo e que cuidam diariamente de pacientes com osteoporose grave (com risco alto ou muito alto de fraturas) em serviços do SUS. Nossa Comissão viu com preocupação o parecer, que optou pela não incorporação do denosumabe como estratégia para pacientes com alto ou muito alto risco de fraturas, bem como para aqueles com doença renal crônica e osteoporose, que poderiam se beneficiar desta medicação.

A osteoporose é a doença osteometabólica mais comum, caracterizada por redução da massa óssea e comprometimento da microarquitetura óssea, com consequente aumento da fragilidade óssea e maior risco de fraturas. As falhas terapêuticas ocorrem em cerca de 25% dos casos de osteoporose e podem dobrar o risco de fratura (Camacho PM et al, 2020). Diante disso, é imprescindível que haja opções terapêuticas, como o denosumabe, que comprovadamente é eficaz para tratar esses pacientes **diante da falha da primeira linha de tratamento, ou como primeira linha para pacientes com alto ou muito alto risco de fratura, bem como pode ser uma opção terapêutica nos pacientes com osteoporose e doença renal crônica.**

A falta desta estratégia medicamentosa acarreta um alto grau de judicialização em todo o país, a exceção apenas daqueles estados que já entenderam a importância e necessidade dos medicamentos e atualmente disponibilizam mais opções para o tratamento da osteoporose através de processos administrativos, a saber: Acre, Amapá, Amazonas, Bahia, Distrito Federal, Espírito Santo, Maranhão, Mato Grosso, Pernambuco, Rondônia e São Paulo.

A solicitação da incorporação do denosumabe como opção terapêutica em casos de osteoporose grave (com risco alto ou muito alto de fraturas) e falha terapêutica está de acordo com as recomendações mundiais do tratamento da osteoporose, contemplados em documentos da "AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS/ AMERICAN COLLEGE OF ENDOCRINOLOGY CLINICAL PRACTICE GUIDELINES FOR THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF POSTMENOPAUSAL OSTEOPOROSIS—2020 UPDATE" e do "Pharmacological Management of Osteoporosis in Postmenopausal Women: An Endocrine Society* Clinical Practice Guideline."

2. Estratificação do risco de fratura

É imprescindível que a tomada de decisão no manejo de pacientes com osteoporose seja pautada na estratificação de risco de fratura. **Nossa Comissão pondera para a necessidade da incorporação da estratificação de risco de fratura, a fim de guiar condutas mais assertivas e com maior impacto na redução de fraturas**, incluindo as opções por medicações como denosumabe, para aqueles com alto e muito alto risco de fratura.

Nos últimos dois anos as principais sociedades internacionais que estudam osteoporose, como a sociedade europeia e a sociedade americana de endocrinologia clínica (AACE), publicaram atualizações no tratamento da osteoporose na mulher pós-menopausa (Kanis JA et al, 2018; Camacho PM et al, 2020; Dolores et al, 2020). No Brasil, mais recentemente, também foram publicados dados semelhantes (Silva BC et al, 2022). As atualizações em todo o mundo são referentes a escolha da terapia farmacológica anti-fratura conforme o risco individual de cada paciente, e para tanto preconiza-se a realização da estratificação de risco (Kanis JA et al, 2020).

Esta prática já é comum em outras doenças onde os pacientes mais graves recebem tratamentos mais potentes, inclusive na terapia inicial. A exemplo temos insulino-terapia plena em diabéticos (Filho, R et al, 2022), e terapia combinada (dois medicamentos de classes farmacológicas diferentes) nos casos da hipertensão arterial sistêmica (Barroso W et al, 2021).

Além de definir quais pacientes são classificados como baixo, medio, alto e muito alto risco, a estratificação de risco também estabelece uma estratégia

terapêutica: terapia farmacológica preferencial, objetivos e como deve ser o seguimento desses pacientes (Kanis JA, et al 2020).

Pacientes baixo risco são pacientes sem diagnóstico de osteoporose ou fatores de risco adicionais, e portanto, não possuem necessidade de tratamento farmacológico. Pacientes de moderado risco são pacientes que apesar de não possuírem diagnóstico de osteoporose, possuem osteopenia. Já os pacientes de alto risco, são os que possuem o diagnóstico de osteoporose, seja por escore FRAX de alto risco, seja por níveis densitométricos ou ainda pela presença de uma fratura maior por fragilidade óssea, porém esta última não podendo ser uma fratura recente (menor que 2 anos). Para os pacientes que possuem o diagnóstico de fratura recente ou ainda um risco iminente de fratura, estes são considerados de muito alto risco. Embora, tanto os pacientes de alto risco e de muito alto risco tenhamos o objetivo de melhorar a DMO para reduzir o risco de fratura, os pacientes de muito alto risco devemos fazer este aumento de forma mais rápida e potente. Desta forma, enquanto orienta-se nos pacientes alto risco os antirreabsortivos como primeira escolha, os pacientes mais graves como os de muito alto risco, os anabólicos são a primeira escolha (Kanis JA et al, 2020).

Esta orientação é feita após estudos pivotais demonstrarem a superioridade dos anabólicos frente aos antirreabsortivos tanto no efeito mais rápido de ganho de massa óssea quanto no maior efeito na redução do risco de todas as fraturas. No estudo VERO (*head to head* de teriparatida vs risedronato), a teriparatida reduziu fraturas 50% a mais que o risedronato (Geusens, et al, 2007). Já no estudo ARCH (*head to head* de romosozumabe vs alendronato), o romosozumabe também reduziu em quase 50% o risco de fratura quando comparado ao alendronato (Saag et al, 2017). Esse risco ainda se manteve bem menor mesmo após os pacientes que fizeram uso de romosozumabe darem sequencia com alendronato (Saag et al, 2017) ou denosumabe (Lewiecki et al, 2016), demonstrando a importância de se iniciar com terapia anabólica e manter este ganho com antirreabsortivo.

Ainda se tratando de pacientes com estratificação muito alto risco, um conceito recente que tem chamado atenção é o de risco iminente de fratura (Bonafede et al, 2016; Sheer et al, 2020; van Geel et al, 2009). Van Geel et al, demonstraram que após a primeira fratura, os pacientes com osteoporose tem um maior risco de refraturar logo cedo (risco 5,3 vezes no primeiro ano), e menor

risco com o passar dos anos após a primeira fratura (2,8 vezes entre 2 e 5 anos e risco 1,4 vezes entre 6 e 10 anos) (van Geel et al, 2009). Isso demonstra porque temos que agir rápido e de forma potente com os pacientes que possuem uma fratura recente, e por isso as sociedades internacionais nas atualizações dos seus *guidelines* classificam os pacientes com risco iminente de fratura sendo pacientes de muito alto risco. Ainda sobre o perfil do paciente que se enquadra no conceito de risco iminente de fratura podemos elencar: fraturas na vigência de tratamento aprovado para osteoporose, múltiplas fraturas, fraturas durante o uso de medicações deletérias aos ossos (ex. glicocorticoides), T-score muito baixo ($\leq -3,0$), alto risco para quedas, e muito alto risco de fratura pelo FRAX.

Quadro 1: Estratificação de risco de fratura para pacientes de alto e muito alto risco (Adaptado de Camacho PM et al. Endocr Pract. 2020;26 (Suppl1):1-46)

Estratificação de risco de Fraturas	
ALTO risco	MUITO ALTO risco
- Fratura prévia (fratura vertebral ou quadril) - T-score $\leq -2,5$ - T-score entre -1,0 e -2,5 com FRAX de alto risco	- Fraturas recentes (com menos de 1 ano) - Fraturas na vigência de tratamento aprovado para osteoporose - Múltiplas fraturas - Fraturas durante o uso de medicações deletérias aos ossos - T-score muito baixo ($< -3,0$) - Alto risco de quedas - História de quedas recorrentes - Muito alto risco de fratura pelo FRAX

3. Denosumabe - pontos a serem ressaltados:

a. Evidência na redução do risco de fratura em todos os sítios

Uma meta-análise que comparou denosumabe com placebo mostrou uma redução de 68% no risco de fraturas vertebrais (HR, 0,32; IC 95%, 0,26 a 0,40), uma redução de 39% no risco de fraturas de quadril (HR, 0,61; IC 95%, 0,37 a 0,98), e uma redução de 19% no risco de fraturas não vertebrais (HR, 0,81; IC 95%, 0,69 a 0,95). Entendemos que esses desfechos foram avaliados em relação ao placebo, mas vale ressaltar que os medicamentos disponíveis pelo SUS para segunda linha de tratamento apresentam apenas redução de fratura vertebral em relação ao placebo (Barrionuevo et al, 2019).

Em relação à falta de estudos que comparem denosumabe com bisfosfonatos, como pontuou a CONITEC, isso não deve ser motivo para privar nossos pacientes que falharam a primeira linha de receberem tratamento com uma droga que já demonstrou superioridade em relação aos bisfosfonatos em ganho de massa óssea e similaridade aos bisfosfonatos em relação a novas fraturas. Neste cenário, existem evidências de superioridade (ganho significativos de densidade mineral óssea em todos os sítios esqueléticos) de trocar o bisfosfonato pelo Denosumabe quando comparado à troca para outro tipo de bisfosfonato, incluindo o ácido zoledrônico (Eastell R et al, 2019; Miller PD et al, 2020).

b. Denosumabe em pacientes com osteoporose e doença renal crônica

Pacientes com doença renal crônica (DRC) tem alto risco de fraturas por fragilidade e suas consequências. A prevalência de fraturas por perda óssea é significativamente maior nestes pacientes do que a observada na população em geral e o risco de fratura é diretamente proporcional a diminuição da taxa de filtração glomerular (TFG) (Klawansky S et al, 2003; Alem AM et al, 2000).

Os pacientes com DRC são considerados pacientes sob muito alto risco de fratura. Nos pacientes com idade superior a 65 anos e TFG < 15mL/min/1,73m² a incidência cumulativa de fraturas em 3 anos é de aproximadamente 5% para homens e 10% para mulheres (Naylor KL et al, 2014).

Em termos de tratamento farmacológico há uma limitação para o uso dos bisfosfonatos, os quais são excretados pelos rins, devendo ser evitados em pacientes com TFG < 30mL/min/1,73m². Para pacientes com comprometimento da função renal, o denosumabe torna-se uma boa opção de tratamento. Em uma análise da utilização do denosumabe subcutâneo 60 mg a cada 6 meses em pacientes com TFG < 60 mL/min/1,73m² houve redução da incidência de fraturas vertebrais e aumento da densidade mineral óssea em coluna lombar e região proximal do fêmur nos 36 meses de estudo independentemente da função renal. O denosumabe não teve efeito sobre a função renal (Jamal SA et al, 2011). Esta é mais uma indicação do Denosumabe que o torna indispensável no arsenal médico para o tratamento da osteoporose.

A disponibilidade do Denosumabe no SUS traria grandes benefícios para os pacientes de baixa renda com osteoporose e doença renal crônica.

c. Adesão terapêutica

Reforce-se que a adesão terapêutica é essencial para o sucesso de qualquer tratamento, e que o estudo DAPS (Denosumab Adherence Preference Satisfaction) avaliou a aderência, a preferência e a satisfação em relação ao uso do denosumabe comparado ao uso do alendronato (ALN) utilizado por via oral semanalmente. O estudo envolveu 250 mulheres na pós-menopausa acima de 55 anos com escores $T < -2,0$ até $> -4,0$ na coluna, no quadril e no colo do fêmur. A análise final desse estudo cruzado e randomizado de 2 anos observou que mulheres na pós-menopausa com osteoporose foram mais aderentes e persistentes no tratamento com denosumabe subcutâneo semestralmente quando comparado ao uso de ALN por via oral, semanalmente. A adesão para o primeiro ano de uso foi de 88% para denosumabe e 77% para ALN oral (0,54 [IC 95%: 0,31, 0,93; $p = 0,026$]) (Freemantle N et al, 2012).

Diante disso, ressaltando que o pedido é de incorporação em casos de osteoporose grave (com risco alto ou muito alto de fraturas) ou segunda linha, acredita-se que o denosumabe é uma boa opção, e que a falha aos bisfosfonatos pode inclusive ser consequência da baixa adesão. Isso é descrito em diversos estudos e existem dados de que a adesão aos bisfosfonatos orais, assim como a outros medicamentos usados para diminuir os riscos de doenças crônicas, é baixa (30% ainda continua em 1 ano) (Durden E et al, 2017).

d. Farmacoeconomia do denosumabe

As fraturas osteoporóticas causam consequências econômicas diretas e indiretas que merecem avaliação criteriosa perante os custos do arsenal de medicamentos existentes potencialmente capazes de tratar e preveni-las. Estudos epidemiológicos brasileiros mostram uma incidência anual de fraturas para cada 100 mil indivíduos (ajustada para idade) entre 5,59-13, em mulheres, a 12,4-27,7, em homens (Marinho BCG et al, 2014). Estas ocorrências são responsáveis por significativa morbidade, levando a comprometimento funcional,

psicossocial, dor crônica, prejuízo da qualidade de vida (Cosmam F et al, 2014; Pinheiro MM et al 2010) e elevada mortalidade, estimada em torno de 15-30% no primeiro ano após a ocorrência de uma fratura de quadril (Pinheiro MM et al 2010). Esta considerável morbimortalidade está associada a significativo impacto econômico indireto relacionado a menor produtividade, mortes precoces e custos relacionados à reabilitação das fraturas, porém não há dados nacionais neste quesito (Marinho BCG et al, 2014).

Em relação ao impacto econômico direto das fraturas, na esfera do SUS, utilizando dados do DATASUS, de 2006 a 2008, cerca de 1% das internações hospitalares foi decorrente de fratura de fêmur (Nortolon PC et al, 2011). Sabe-se que a abordagem das fraturas proximais de fêmur é essencialmente cirúrgica, com custos consideráveis para o SUS, sendo o custo médio direto ponderado hospitalar e pós-operatório imediato por paciente estimado em R\$ 5.612,13. Em relação às fraturas vertebrais, que são as fraturas osteoporóticas mais comuns, o custo médio direto ponderado hospitalar por paciente associado ao tratamento clínico da fratura vertebral (desfecho muito mais frequente do que o tratamento cirúrgico) é de R\$ 1.165,93; enquanto o custo do tratamento cirúrgico (custo médio direto ponderado hospitalar e pós-operatório imediato por paciente) é de R\$ 9.775,56 (Mensor LL et al, 2021).

Uma outra questão a ser levantada é o alto gasto público na compra de medicamentos por judicialização, que só vem aumentando e é fruto da falta de opções terapêuticas eficazes na falha de bisfosfonatos.

Em relação ao tratamento medicamentoso, os gastos com medicamentos para tratamento das doenças osteometabólicas corresponde a aproximadamente 10,9% dos gastos com medicamentos de alto custo (Brandão CMR et al, 2011). Dentre estes, o Denosumabe, ainda não é incorporado ao SUS, porém é licenciado internacionalmente com eficácia e segurança comprovadas para tratamento medicamentoso de pacientes com osteoporose grave (risco alto e muito alto de fraturas), conforme já descrito neste documento; devendo-se ponderar que esses pacientes com Osteoporose grave (risco alto ou muito alto de fraturas) podem apresentar múltiplas fraturas por fragilidade óssea, fato este que encarece muito os custos diretos e indiretos do tratamento (clínico e cirúrgico). Portanto, o único ponto a ser considerado é, ao nosso ver, o custo desse medicamento.

Em relação à farmacoeconomia e ao impacto da incorporação desta medicação no rol de medicamentos para tratamento da osteoporose, existem evidências de que, apesar de ser considerado medicamento com maior custo perante os tratamentos já disponíveis no SUS, este medicamento resultou em melhor RCEI (relação de custo-efetividade incremental) devido ao maior número de fraturas evitadas (Brandão CMR et al, 2011). O valor em reais, pago pelo governo nacional para a compra do Denosumabe (Preços Máximos de Venda ao Governo [PMVG], obtidos da tabela CEMED) 60 mg SC semestral por 3 anos de tratamento, está em R\$ 4.231,74. Comparando esses valores com o custo público da Teriparatida (Preços Máximos de Venda ao Governo [PMVG], obtidos da tabela CEMED) 600 mcg SC diário para 2 anos de terapia que é de R\$ 65.405,34, e diante dos elevados custos envolvidos nos tratamentos clínico e cirúrgico das fraturas por fragilidade mais comuns (vertebral e fêmur), pode-se facilmente compreender a favorável relação custo-efetividade do denosumabe para o tratamento desse grupo de pacientes com risco alto/muito alto de fraturas (Preços Máximos de Venda ao Governo [PMVG], obtidos da tabela CEMED).

Deve-se pontuar que, por tratar-se de um medicamento administrado por via parenteral como uma alternativa ao tratamento farmacológico por via oral, existe significativo impacto do seu uso para melhorar a adesão ao tratamento, que é um dos grandes problemas da efetividade em pacientes com alto risco de fraturas. A adesão aos bisfosfonatos é subótima, sendo que um terço até metade dos pacientes não toma a medicação prescrita, em grande parte pelos efeitos colaterais gastrointestinais (Jonsson B et al, 2011). Além disso, 3% das mulheres com osteoporose apresentam taxa de filtração glomerular inferior a 35mL/min contraindicando o uso dos bisfosfonatos, fato este que não contraindica a prescrição do Denosumabe (Morizio P et al, 2018).

Um artigo de revisão publicado de muitos estudos de custo efetividade em vários países levando em conta cenários como perspectivas econômicas, risco de fratura, idade e densidade mineral óssea, sob a perspectiva do RCEI estimado por QALY ganho, mostrou custo efetividade do denosumabe em ¾ desses aspectos e cenários (Morizio P et al, 2018).

O denosumabe também se mostrou custo-efetivo em comparação aos bisfosfonatos (alendronato – genérico e de marca – e risedronato) em pacientes

aos 70 anos de idade, com maiores fatores de risco, baixa massa óssea e fraturas (Morizio P et al, 2018; Jonsson B et al 2011; Hiligsmann M et al, 2011).

4. Conclusões

Diante do exposto, esta Comissão de reumatologistas especialistas em osteoporose e osteometabolismo solicita:

- Incorporação da estratificação de risco de fratura, a fim de guiar condutas mais assertivas e com maior impacto nos pacientes com osteoporose;
- Incorporação do denosumabe como estratégia medicamentosa na osteoporose para 1) primeira linha de tratamento para pacientes com alto e muito alto risco de fratura; 2) segunda linha de tratamento para pacientes com falha aos bisfosfonatos; 3) para pacientes com osteoporose e doença renal crônica;
- Realização de uma Pesquisa Pública para romozosumabe, agente anabólico com efeito dual, reservado para pacientes na pós-menopausa com alto e muito alto risco de fratura.

5. Referências

1. Alem AM, Sherrard DJ, Gillen DL, Weiss NS, Beresford SA, Heckbert SR, Wong C, Stehman-Breen C. Increased risk of hip fracture among patients with end-stage renal disease. *Kidney Int.* 2000;58(1):396-9.
2. Barrionuevo P, Kapoor E, Asi N, Alahdab F, Mohammed K, Benkhadra K, Almasri J, Farah W, Sarigianni M, Muthusamy K, Al Nofal A, Haydour Q, Wang Z, Murad MH. Efficacy of pharmacological therapies for the prevention of fractures in postmenopausal women: a network meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019;104:1623-30.
3. Barroso W K S et al. Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial– 2020. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia.* 2020;116:516-658.
4. Bonafede M, Shi N, Barron R, Li X, Crittenden DB, Chandler D. Predicting imminent risk for fracture in patients aged 50 or older with osteoporosis using US claims data. *Arch Osteoporos.* 2016;11:26.
5. Bortolon PC, Andrade CLT, Andrade CAF. O perfil das internações do SUS para fratura osteoporótica de fêmur em idosos no Brasil: uma

descrição do triênio 2006–2008. Cad Saúde Pública 2011; 27:733–742 .

6. Brandão CMR, Júnior AAG, Cherchiglia ML, Andrade EIG, Almeida AM, Silva GD, et al. Gastos do Ministério da Saúde do Brasil com medicamentos de alto custo: uma análise centrada no paciente. Value in Health. 2011;14(5):S71-7.
7. Camacho PM et al Endocrine Practice 2020. AACE/ACE Clinical Practice Guidelines; Shoback D et al JCEM 2020 Endocrine Society Guidelines.
8. Camacho PM, Petak SM, Binkley N, Diab DL, Eldeiry LS, Farooki A, Harris ST, Hurley DL, Kelly J, Lewiecki EM, Pessah-Pollack R, McClung M, Wimalawansa SJ, Watts NB. AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS/AMERICAN COLLEGE OF ENDOCRINOLOGY CLINICAL PRACTICE GUIDELINES FOR THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF POSTMENOPAUSAL OSTEOPOROSIS-2020 UPDATE. Endocr Pract. 2020;26(Suppl 1):1-46.
9. Cosman F, de Beur SJ, LeBoff MS, et al. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. Osteoporosis International. 2014;25(10):2359-81.
10. Dolores Shoback, Clifford J Rosen, Dennis M Black, Angela M Cheung, M Hassan Murad, Richard Eastell, Pharmacological Management of Osteoporosis in Postmenopausal Women: An Endocrine Society Guideline Update, The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, Volume 105, Issue 3, March 2020, Pages 587–594.
11. Durden E, Pinto L, Lopez-Gonzalez L, Juneau P, Barron R. Two year persistence and compliance with osteoporosis therapies among postmenopausal women in a commercially insured population in the United States. Arch Osteoporos. 2017;12(1):22.
12. Eastell, Richard et al. "Pharmacological Management of Osteoporosis in Postmenopausal Women: An Endocrine Society* Clinical Practice Guideline." The Journal of clinical endocrinology and metabolism vol. 104,5 (2019): 1595-1622

13. Filho R, Albuquerque L, Cavalcanti S, Tambascia M, Valente F, Bertoluci M. Tratamento farmacológico da hiperglicemia no DM2. Diretriz Oficial da Sociedade Brasileira de Diabetes (2022). DOI: 10.29327/557753.2022-10, ISBN: 978-65-5941-622-6.
14. Freemantle N, Satram-Hoang S, Tang E-T, Kaur P, Macarios D, Siddhanti S, et al. Final results of the DAPS (Denosumab Adherence Preference Satisfaction) study: a 24-month, randomized, crossover comparison with alendronate in postmenopausal women. *Osteoporos Int.* 2012;23(1):317-26.
15. Geusens P et al. Effects of teriparatide compared with risedronate on the risk of fractures in subgroups of postmenopausal women with severe osteoporosis: the VERO trial. *Journal of Bone and Mineral Research*, 33(5), 783-794.
16. Hilgsmann M, Reginster JY. Cost-effectiveness of denosumab compared with oral bisphosphonates in the treatment of postmenopausal osteoporotic women in Belgium. *Pharmacoeconomics* 2011; 29(10):895–911.
17. Jamal SA, Ljunggren O, Stehman-Breen C, Cummings SR, McClung MR, Goemaere S, Ebeling PR, Franek E, Yang YC, Egbuna OI, Boonen S, Miller PD. Effects of denosumab on fracture and bone mineral density by level of kidney function. *J Bone Miner Res.* 2011;26(8):1829-35.
18. Jönsson B, Ström O, Eisman JA, Papaioannou A, Siris ES, Tosteson A. Cost-effectiveness of denosumab for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int* 2011; 22(3):967–82.
19. Kanis JA, Cooper C, Rizzoli R, Reginster JY; Scientific Advisory Board of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis (ESCEO) and the Committees of Scientific Advisors and National Societies of the International Osteoporosis Foundation (IOF). European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int.* 2019 Jan;30(1):3-44. doi: 10.1007/s00198-018-4704-5. Epub 2018 Oct 15. Erratum in: *Osteoporos Int.* 2020;31(1):209

20. Kanis JA, Harvey NC, McCloskey E, Bruyère O, Veronese N, Lorentzon M, Cooper C, Rizzoli R, Adib G, Al-Daghri N, Campusano C, Chandran M, Dawson-Hughes B, Javaid K, Jiwa F, Johansson H, Lee JK, Liu E, Messina D, Mkinsi O, Pinto D, Prieto-Alhambra D, Saag K, Xia W, Zakraoui L, Reginster J-. Algorithm for the management of patients at low, high and very high risk of osteoporotic fractures. *Osteoporos Int.* 2020 Jan;31(1):1-12. doi: 10.1007/s00198-019-05176-3. Epub 2019 Nov 13. Erratum in: *Osteoporos Int.* 2020
21. Klawansky S, Komaroff E, Cavanaugh PF Jr, Mitchell DY, Gordon MJ, Connelly JE, Ross SD. Relationship between age, renal function and bone mineral density in the US population. *Osteoporos Int.* 2003;14:570-6.
22. Lewiecki EM, Dinavahi RV, Lazaretti-Castro M, Ebeling PR, Adachi JD, Miyauchi A, Gielen E, Milmont CE, Libanati C, Grauer A. One Year of Romosozumab Followed by Two Years of Denosumab Maintains Fracture Risk Reductions: Results of the FRAME Extension Study. *J Bone Miner Res.* 2019 Mar;34(3):419-428.
23. Marinho BCG, et al. The burden of osteoporosis in Brazil. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2014, 58,5,434-43.
24. Mensor, L.L., Rosim, M.P., Marasco, G., Rigo, D., Marchesan, T. & Arinelli, R. Avaliação de custos associados a fraturas por fragilidade no Sistema Único de Saúde (SUS) e no Sistema de Saúde Suplementar (SSS) no Brasil. *Jornal Brasileiro de Economia da Saúde.* 2021;13(3)288-99.
25. Miller PD, Pannacciulli N, Malouf-Sierra J, Singer A, Czerwiński E, Bone HG, Wang C, Huang S, Chines A, Lems W, Brown JP. Efficacy and safety of denosumab vs. bisphosphonates in postmenopausal women previously treated with oral bisphosphonates. *Osteoporos Int.* 2020;31(1):181-191.
26. Morizio P, Burkhart JI, Ozawa S. Denosumab: A Unique Perspective on Adherence and Cost-effectiveness Compared With Oral Bisphosphonates in Osteoporosis Patients. *Ann Pharmacother.* 2018;52(10):1031-1041.

27. Naylor KL, McArthur E, Leslie WD, Fraser LA, Jamal SA, Cadarette SM, Pouget JG, Lok CE, Hodsman AB, Adachi JD, Garg AX. The three-year incidence of fracture in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2014;86(4):810-8.
28. Pinheiro MM, Eis SR. Epidemiology of osteoporotic fractures in Brazil: what we have and what we need. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2010;54(2):164-70.
29. Preços Máximos de Venda ao Governo (PMVG) obtidos da tabela CMED. Disponível em: <Lista de preços máximos para compras públicas - Português (Brasil) (www.gov.br). Acesso 19/09/2022.
30. Saag KG, Petersen J, Brandi ML, Karaplis AC, Lorentzon M, Thomas T, Maddox J, Fan M, Meisner PD, Grauer A. Romosozumab or Alendronate for Fracture Prevention in Women with Osteoporosis. *N Engl J Med.* 2017;377(15):1417-1427.
31. Sheer RL, Barron RL, Sudharshan L, Pasquale MK. Validated prediction of imminent risk of fracture for older adults. *Am J Manag Care.* 2020;26(3):e91-e97.
32. Silva BC, Madeira M, d'Alva CB, Maeda SS, de Holanda NCP, Ohe MN, Szejnfeld V, Zerbini CAF, de Paula FJA, Bandeira F. Definition and management of very high fracture risk in women with postmenopausal osteoporosis: a position statement from the Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism (SBEM) and the Brazilian Association of Bone Assessment and Metabolism (ABRASSO). *Arch Endocrinol Metab.* 2022:2359-3997000000522.
33. van Geel TA, van Helden S, Geusens PP, Winkens B, Dinant GJ. Clinical subsequent fractures cluster in time after first fractures. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(1):99-102.