

Brasília, DF | Março de 2023

# Relatório de Recomendação

---

PROTOCOLOS & DIRETRIZES

**Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas**  
Osteoporose

2023 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.  
A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da Conitec.

**Elaboração, distribuição e informações**

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde - SECTICS

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde - DGITS

Coordenação-Geral de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas – CGPCDT

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-2848

Site: <https://www.gov.br/conitec/pt-br>

E-mail: [conitec@saude.gov.br](mailto:conitec@saude.gov.br)

**Elaboração**

COORDENAÇÃO-GERAL DE GESTÃO DE PROTOCOLOS CLÍNICOS E DIRETRIZES  
TERAPÊUTICAS – CGPCDT/DGITS/SECTICS/MS

## Marco Legal

A Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, estabelece, em seu art. 19-Q, que a incorporação, a exclusão ou a alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica são atribuições do Ministério da Saúde - MS. Para cumprir essas atribuições, o MS é assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde - Conitec.

As diretrizes clínicas são documentos baseados em evidências científicas, que visam a garantir as melhores práticas para o diagnóstico, tratamento e monitoramento dos pacientes no âmbito do SUS, tais como protocolo clínico e diretrizes terapêuticas, protocolo de uso e diretrizes brasileiras ou nacionais. Podem ser utilizadas como materiais educativos aos profissionais de saúde, auxílio administrativo aos gestores, regulamentação da conduta assistencial perante o Poder Judiciário e explicitação de direitos aos usuários do SUS.

As Diretrizes Clínicas devem incluir recomendações de condutas, medicamentos ou produtos para as diferentes fases evolutivas da doença ou do agravo à saúde de que se tratam, bem como aqueles indicados em casos de perda de eficácia e de surgimento de intolerância ou reação adversa relevante, provocadas pelo medicamento, produto ou procedimento de primeira escolha. A lei reforçou a análise baseada em evidências científicas para a elaboração desses documentos, destacando os critérios de eficácia, segurança, efetividade e custo-efetividade para a formulação das recomendações sobre intervenções em saúde.

O Anexo XVI Portaria de Consolidação GM/MS nº 1, de 28 de setembro de 2017, instituiu na Conitec uma Subcomissão Técnica de Avaliação de PCDT, com as competências de analisar os critérios para priorização da atualização de diretrizes clínicas vigentes, contribuir para o aprimoramento das diretrizes metodológicas que norteiam a elaboração de diretrizes clínicas do Ministério da Saúde, acompanhar, em conjunto com as áreas competentes do Ministério da Saúde, a elaboração de diretrizes clínicas, indicar especialistas para elaboração e revisão de diretrizes clínicas, dentre outras.

A Subcomissão Técnica de Avaliação de PCDT é composta por representantes de Secretarias do Ministério da Saúde interessadas na elaboração de diretrizes clínicas: Secretaria de Atenção Primária à Saúde, Secretaria de Atenção Especializada à Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente, Secretaria de Saúde Indígena e Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde.

Após concluídas as etapas de definição do tema e escopo das diretrizes clínicas, de busca, seleção e análise de evidências científicas e consequente definição das recomendações, a aprovação do texto é submetida à apreciação do Comitê de PCDT, com posterior disponibilização deste documento para contribuição de sociedade, por meio de consulta pública (CP) pelo prazo de 20 dias antes da deliberação final e publicação. Esse prazo pode ser reduzido a 10 dias em casos de urgência. A consulta pública é uma importante etapa de revisão externa das diretrizes clínicas.

O Comitê de PCDT é o fórum responsável pelas recomendações sobre a constituição ou alteração de diretrizes clínicas. É composto por quinze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo presidido pelo representante da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde (SECTICS) - e um representante de cada uma das seguintes instituições: Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa, Agência Nacional de Saúde Suplementar - ANS, Conselho Nacional de Saúde - CNS, Conselho Nacional de Secretários de Saúde - CONASS, Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde – CONASEMS,

Conselho Federal de Medicina – CFM, Associação Médica Brasileira – AMB e Núcleos de Avaliação de Tecnologias em Saúde – NATS, pertencentes à Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde- Rebrats. Cabe à Secretaria-Executiva, exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SECTICS/MS), a gestão e a coordenação das atividades da Conitec.

Todas as recomendações emitidas pelos Comitês são submetidas à Consulta Pública (CP) pelo prazo de 20 (vinte) dias, exceto em casos de urgência quando o prazo poderá ser reduzido a 10 (dez) dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e avaliadas pelo Comitê responsável, que emite deliberação final. Em seguida o processo é enviado para decisão do Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde, que deverá submeter as diretrizes clínicas à manifestação do titular da Secretaria responsável pelo programa ou ação a elas relacionados. A decisão pode ser precedida de audiência pública. A portaria decisória é publicada no Diário Oficial da União.

Conforme o Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, o Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde deverá submeter as diretrizes clínicas à manifestação do titular da Secretaria responsável pelo programa ou ação a ele relacionado antes de publicar a portaria decisória.

## Apresentação

A proposta de atualização do PCDT da Osteoporose é uma demanda proveniente da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos (SCTIE), em cujo processo de atualização considerou a Portaria SCTIE/MS nº 166, de 5 de dezembro de 2022, que incorporou o romosozumabe para mulheres com osteoporose na pós menopausa, a partir de 70 anos, que apresentam risco muito alto de fratura por fragilidade e que falharam (apresentaram duas ou mais fraturas) com o padrão de tratamento medicamentoso.

Este PCDT aborda a osteoporose, doença metabólica caracterizada pela diminuição da massa óssea e de impacto clínico, humanístico e econômico para indivíduos, serviços e sistema de saúde. Estão contemplados neste Protocolo o diagnóstico clínico, diferencial, laboratorial, além das alternativas de tratamento e o monitoramento dos pacientes com esta doença.

## Deliberação inicial

Os membros da Conitec presentes na 116ª Reunião do Comitê de PCDT, realizada no dia 16 de março de 2023, deliberaram para que o tema fosse submetido à consulta pública com recomendação preliminar favorável à publicação destas Diretrizes.

## ANEXO

# PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS DA OSTEOPOROSE

## 1. INTRODUÇÃO

A osteoporose é uma doença metabólica caracterizada pela diminuição da massa óssea e pela deterioração da sua microarquitetura, com conseqüente aumento da fragilidade óssea e da susceptibilidade a fraturas<sup>1</sup>. Estima-se que aproximadamente 50% das mulheres e 20% dos homens com idade igual ou superior a 50 anos sofrerão uma fratura osteoporótica ao longo da vida<sup>2</sup>. Além das fraturas, as complicações clínicas da osteoporose incluem dor crônica, deformidade, redução da mobilidade, piora da qualidade de vida e aumento da mortalidade. A fratura de quadril é considerada a mais grave, com aumento da taxa de mortalidade em 12% a 20% nos dois anos seguintes à fratura<sup>2</sup>. Entretanto, outras fraturas vertebrais e não vertebrais também podem ocorrer e trazer limitações físicas, interferindo na qualidade de vida do paciente<sup>3</sup>.

A presença de determinadas condições nas primeiras décadas de vida com o potencial de interferir na saúde óssea pode determinar o risco de osteoporose de um indivíduo. Durante o crescimento e desenvolvimento, o esqueleto passa por um processo complexo de formação e reabsorção óssea, que inicia na vida fetal e continua até a fusão epifisária ao final da segunda década de vida, determinando a forma adulta dos ossos. A massa óssea é adquirida lentamente durante a infância, seguida por uma aceleração significativa nos primeiros anos de puberdade. O pico de aquisição de massa óssea usualmente ocorre aos 12 anos em meninas e aos 14 anos em meninos, logo após o pico de crescimento. Nos anos seguintes até o final da adolescência, cerca de 95% da massa óssea adulta estará formada. Estima-se que aproximadamente 60% a 80% da massa óssea seja determinada geneticamente, enquanto fatores ambientais e hormônios sexuais modulam os 20% restantes. Entre os fatores ambientais que podem afetar o pico de massa óssea estão ingestão de cálcio, níveis de vitamina D, prática de atividade física, medicamentos e comorbidades. A otimização do pico de massa óssea, com condições ambientais favoráveis, pode prevenir ou retardar o desenvolvimento de osteoporose nos anos seguintes<sup>4</sup>.

Devido à elevada prevalência, a osteoporose representa um sério problema de saúde pública. Estima-se que afete mais de 200 milhões de pessoas no mundo e, aproximadamente, 30% das mulheres nos Estados Unidos e na Europa<sup>5</sup>. No Brasil, dados epidemiológicos do estudo BRAZOS (*Brazilian Osteoporosis Study*), que incluiu 2.420 indivíduos com mais de 40 anos oriundos de várias regiões do país, mostraram que fraturas de baixo impacto foram identificadas em 15,1% das mulheres e 12,8% dos homens avaliados, sendo os principais sítios de fratura o antebraço distal (30%), quadril (12%), úmero (8%), costelas (6%) e coluna (4%). Não foram observadas diferenças significativas dessas fraturas em relação ao gênero e à classe social, mas houve maior incidência de fraturas nas mulheres das regiões metropolitanas quando comparada às da área rural. A maioria dos pacientes com fratura osteoporótica prévia desconhecia a condição de fragilidade óssea associada ao diagnóstico de osteoporose<sup>6</sup>. Estudo conduzido em São Paulo, em indivíduos com mais de 65 anos, mostrou a incidência de fraturas vertebrais morfométricas em 17,1% das mulheres e 13,2% dos homens, das quais 7,6% e 5,4% eram moderadas a graves, respectivamente<sup>7</sup>. Nessa população, foi observada a associação entre fraturas vertebrais e piores escores de qualidade de vida, particularmente no domínio de desempenho físico<sup>8</sup>. Em uma cidade

do sul do Brasil, uma análise de todas as internações por fratura de quadril entre 2010 e 2012 verificou uma incidência anual de 268 casos/100.000 mulheres e 153 casos/100.000 homens, com taxa de mortalidade hospitalar de 7,5%, sendo de 25% nos 12 meses seguintes ao evento <sup>9</sup>.

A osteoporose pode ser classificada em primária ou secundária, conforme sua etiologia. A forma primária, mais comum, é diagnosticada na ausência de doenças ou outras condições associadas à fragilidade óssea. Nesses casos, a perda de massa óssea é atribuída ao processo de envelhecimento ou pós-menopausa. A osteoporose secundária deve ser considerada na presença de uma condição sabidamente associada à fragilidade óssea e corresponde a aproximadamente 30% dos casos em mulheres na pós-menopausa, 40 a 50% em mulheres na pré-menopausa e 50 a 55% em homens com diagnóstico de osteoporose <sup>10, 11</sup>.

Este Protocolo visa a estabelecer os critérios diagnósticos e terapêuticos da osteoporose. A identificação de fatores de risco e da doença em estágio inicial e o encaminhamento ágil e adequado para o atendimento especializado dão à Atenção Primária um caráter essencial para um melhor resultado terapêutico e prognóstico dos casos.

## 2. METODOLOGIA

O processo de desenvolvimento desse PCDT seguiu recomendações da Diretrizes Metodológicas // Elaboração de Diretrizes Clínicas do Ministério da Saúde <sup>12</sup>, que preconiza o uso do sistema GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*). O GRADE classifica a qualidade da informação ou o grau de certeza dos resultados disponíveis na literatura em quatro categorias (muito baixo, baixo, moderado e alto) <sup>13</sup>. Uma descrição mais detalhada da metodologia está disponível nos Apêndice 1 e 2. Além disso, o histórico de alterações deste Protocolo encontra-se descrito no Apêndice 3.

## 3. CLASSIFICAÇÃO ESTATÍSTICA INTERNACIONAL DE DOENÇAS E PROBLEMAS RELACIONADOS À SAÚDE (CID-10)

- M80.0 Osteoporose pós menopáusicas com fratura patológica
- M80.1 Osteoporose pós ooforectomia com fratura patológica
- M80.2 Osteoporose de desuso com fratura patológica
- M80.3 Osteoporose por má absorção pós cirúrgica com fratura patológica
- M80.4 Osteoporose induzida por drogas com fratura patológica
- M80.5 Osteoporose idiopática com fratura patológica
- M80.8 Outras osteoporoses com fratura patológica
- M81.0 Osteoporose pós menopáusicas
- M81.1 Osteoporose pós ooforectomia
- M81.2 Osteoporose de desuso
- M81.3 Osteoporose devido a má absorção pós cirúrgica
- M81.4 Osteoporose induzida por drogas
- M81.5 Osteoporose idiopática

- M81.6 Osteoporose localizada
- M81.8 Outras osteoporoses
- M82.0 Osteoporose na mielomatose múltipla
- M82.1 Osteoporose em distúrbios endócrinos
- M82.8 Osteoporose em outras doenças classificadas em outra parte
- M85.8 Outros transtornos especificados da densidade e da estrutura óssea

## 4. DIAGNÓSTICO

### 4.1. Diagnóstico clínico e densitométrico

A definição clínica de osteoporose baseia-se tanto na evidência de fratura por fragilidade, independentemente da massa óssea, como na avaliação da densidade mineral óssea (DMO), por meio de densitometria óssea ( $\text{g}/\text{cm}^2$ ) da coluna lombar, fêmur total, colo do fêmur ou terço médio do rádio<sup>14</sup>. A possibilidade de rastreamento populacional amplo e aleatório com densitometria óssea não é recomendada pelo custo relativamente elevado. No entanto, o rastreamento para avaliar a DMO está indicado para todas as mulheres com idade  $\geq 65$  anos e homens  $\geq 70$  anos ou na presença de fatores de risco para osteoporose, como baixo peso, fratura prévia, uso de medicamentos ou presença de doenças que sabidamente afetam a saúde óssea<sup>15</sup>.

Sendo assim, o número de desvios-padrão abaixo do normal em comparação ao adulto jovem, conhecido como T-escore, é usado para definir a doença em mulheres e homens, geralmente, na pós-menopausa e acima dos 50 anos de idade, respectivamente. Embora a redução da massa óssea esteja associada a um maior risco de fratura, o T-escore, obtido pela densitometria óssea, indica um risco relativo e não um risco absoluto para fraturas. A maior parte das fraturas ocorre em pacientes com osteopenia, já que a distribuição gaussiana da massa óssea na população concentra o maior número de indivíduos no intervalo entre -1,0 e -2,5 desvios padrão (DP) em relação ao T-escore<sup>16</sup>. A classificação de osteoporose estabelecida refere-se a uma condição em que há presença de fratura osteoporótica, independentemente do T-score; quando T-score é menor ou igual a -3,0 DP, classifica-se como osteoporose grave<sup>14,17</sup>.

Estratégias que levem em consideração fatores clínicos de risco podem adicionar informações sobre o risco individual de fratura, independentemente das medidas da DMO. A ferramenta FRAX (*Fracture Risk Assessment Tool*) é o primeiro modelo de predição de fraturas específico, com calibração para cada país onde a epidemiologia das fraturas de quadril e mortalidade tenha sido publicada. Consiste em um algoritmo que calcula a probabilidade de ocorrer, em 10 anos, uma fratura osteoporótica maior (fratura clínica vertebral, úmero, punho ou quadril) ou uma fratura de quadril isolada, em homens e mulheres entre 40 e 90 anos após análise individual. A probabilidade é calculada a partir de dados clínicos do paciente como idade, sexo e índice de massa corporal, além de fatores de risco como história de fratura por fragilidade óssea, história parental de fratura de quadril, tabagismo atual, uso prolongado de glicocorticoides, artrite reumatoide, alto consumo de álcool ou outras causas de osteoporose secundária. A DMO do colo femoral pode ser opcionalmente inserida para melhorar a predição do risco de fratura. O limiar de intervenção calculado, a partir das variáveis clínicas inseridas, é então fixado como “limiar de fratura” e mostrado na ferramenta, baseado na probabilidade de fratura por idade específica equivalente a mulheres com fratura de fragilidade prévia (Figura 1)<sup>18-20</sup>. Esse instrumento foi validado para uso na população brasileira, é reconhecido pela Organização Mundial da Saúde (OMS) e é disponibilizado pela Associação Brasileira de Avaliação Óssea e Osteometabolismo



(ABRASSO)<sup>21</sup>. O FRAX auxilia na identificação dos pacientes em risco de fratura e, baseado nos critérios do *National Osteoporosis Guideline Group* (NOGG), auxilia na indicação terapêutica. Essa abordagem de avaliação mostrou-se custo-efetiva em determinados cenários, sendo incorporada nas indicações de tratamento farmacológico para pacientes com osteoporose em uma variedade de diretrizes clínicas<sup>2,10,18,20</sup>.

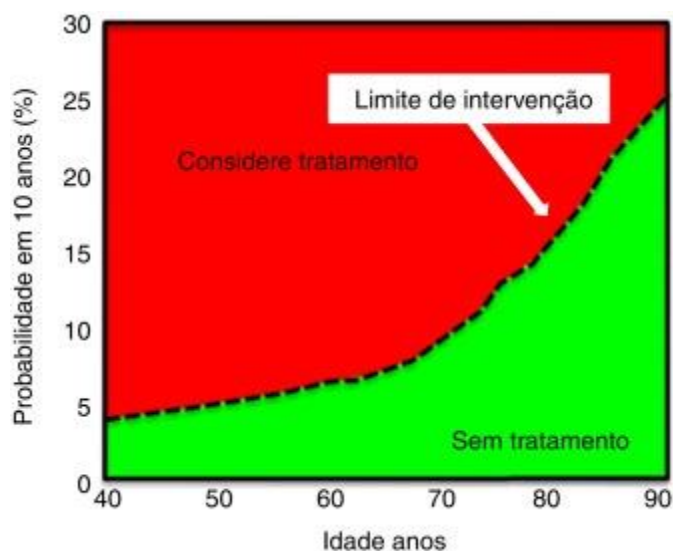


Figura 1. Limite de intervenção FRAX.

Entende-se que o paciente tem risco aumentado para fratura osteoporótica quando apresentar qualquer uma das seguintes características:

- Fraturas por fragilidade, na ausência de outras doenças ósseas metabólicas, mesmo com uma DMO normal;
- T-escore  $\leq -2,5$  DP na coluna lombar (ântero-posterior), colo femoral, quadril total ou 1/3 médio do rádio (33%), mesmo na ausência de uma fratura prevalente. Quando o diagnóstico é realizado inicialmente por esse critério, mesmo que as densitometrias ósseas subsequentes mostrem resultados de T-escore  $\geq -2,5$  DP, o diagnóstico de osteoporose se manterá.
- T-escore entre  $-1,0$  e  $-2,49$  (osteopenia) DP associado a aumento de risco de fratura usando FRAX<sup>®</sup>.

Durante o diagnóstico é importante considerar a estratificação de risco de fratura, conforme Quadro 1.

Quadro 1. Características dos pacientes conforme risco de osteoporose.

| Risco    | Características dos pacientes   |
|----------|---|
| Baixo    | Sem diagnóstico de osteoporose ou fatores de risco adicionais e, portanto, sem necessidade de tratamento farmacológico                          |
| Moderado | Osteopenia, apesar de não possuir diagnóstico de osteoporose  |
| Alto     | Diagnóstico de osteoporose, seja por escore FRAX de alto risco, seja por níveis densitométricos ou ainda pela presença de uma fratura maior por |

| Risco      | Características dos pacientes  |
|------------|--|
|            | fragilidade óssea, porém esta última não podendo ser uma fratura recente (menor que 2 anos); |
| Muito alto | Diagnóstico de fratura recente (menor que 2 anos) ou ainda um risco iminente de fratura      |

## 4.2. Diagnóstico laboratorial

Deve-se diagnosticar causas secundárias de osteoporose ou monitorar o tratamento, por meio de exames laboratoriais, tais como hemograma, velocidade de hemossedimentação (VHS), dosagens séricas de cálcio, fósforo, albumina, creatinina, fosfatase alcalina, PTH, TSH, T4 livre, 25-hidroxivitamina D (25OHD) e dosagem de cálcio na urina de 24 horas<sup>22</sup>.

## 4.3. Diagnóstico por imagem

Exames radiológicos, em especial radiografias da coluna vertebral dorsal e lombar em AP (anteroposterior), são indicados para diagnóstico de fraturas vertebrais, sintomáticas ou não, que aumentam em muito o risco de novas fraturas osteoporóticas, além de ajudar no diagnóstico diferencial com outras doenças ósseas. Podem ser solicitados nos casos de pacientes com diagnóstico densitométrico ou clínico de osteoporose, no início do tratamento e sempre que sintomas sugestivos de fraturas vertebrais (dor aguda intensa ou crônica persistente) estiverem presentes<sup>23</sup>.

## 5. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão incluídos neste Protocolo indivíduos com suspeita de osteoporose ou osteoporose confirmada que apresentarem pelo menos um dos critérios a seguir<sup>17,24</sup>:

- Fraturas maiores (i.e., fêmur proximal, rádio distal, úmero proximal e coluna vertebral) ou fraturas de quadril, por baixo impacto (decorrentes de queda da própria altura ou menos) e comprovadas radiologicamente, sem necessidade de densitometria;
- Exame densitométrico com T-escore menor ou igual a -2,5 no fêmur proximal (colo ou fêmur total) ou coluna lombar;
- Baixa massa óssea (T-escore menor ou igual a -1,5 e maior ou igual a -2,49) em pacientes frágeis com risco de queda aumentada, independentemente da idade ou em pacientes com probabilidade de fratura pelo FRAX acima do limiar de intervenção, se for possível.

## 6. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão excluídos os pacientes que apresentarem toxicidade (intolerância, hipersensibilidade ou outro evento adverso) ou contraindicações absolutas ao uso dos respectivos medicamentos ou procedimentos preconizados neste Protocolo.

Também serão excluídos do tratamento farmacológico pacientes com doença renal crônica (DRC) estágios 4 e 5, uma vez que os medicamentos preconizados por este Protocolo podem ser contraindicados para essa população.

## 7. CASOS ESPECIAIS

Em indivíduos adultos com plano de início e manutenção de tratamento com glicocorticoides em dose superior a 5 mg de prednisona/dia ou equivalente, por período igual ou superior a 3 meses, há indicação de tratamento farmacológico na presença de fratura osteoporótica prévia, T-escore menor ou igual a -2,0 na coluna ou quadril ou probabilidade de fratura pelo FRAX acima do limiar de intervenção<sup>25,26</sup>.

Em homens com história de carcinoma de próstata e plano de início e manutenção de terapia de privação androgênica com agonistas ou antagonistas de GnRH ou com terapia antiandrogênica, há indicação de tratamento farmacológico na presença de fratura osteoporótica prévia, T-escore menor ou igual a -2,0 na coluna ou quadril ou probabilidade de fratura pelo FRAX acima do limiar de intervenção<sup>27,28</sup>.

Em indivíduos com história de carcinoma de mama com plano de início e manutenção de tratamento com inibidores de aromatase, há indicação de tratamento farmacológico na presença de T-escore menor ou igual a -2,0 na coluna ou quadril ou redução anual da DMO em 5 – 10% após início da terapia. Para pacientes com T-escore maior que -2,0, o tratamento farmacológico está indicado na presença de 2 ou mais fatores de risco: T-escore menor que -1,5, idade maior que 65 anos, IMC menor que 20 kg/m<sup>2</sup>, história familiar de fratura de quadril, história pessoal de fratura por fragilidade, tabagismo ou uso de glicocorticoides por período maior que 6 meses<sup>27,29</sup>.

Em que pese este Protocolo não preconizar o tratamento farmacológico de pacientes com DRC estágios 4 e 5, o tratamento não farmacológico e controle adequado da DRC devem ser considerados.

## 8. ABORDAGEM TERAPÊUTICA

Em pacientes com risco de desenvolver osteoporose, medidas preventivas devem ser adotadas. Já em pacientes com baixa DMO ou histórico de fraturas, o tratamento visa a diminuir o risco da primeira ou segunda fratura óssea e suas consequências de morbimortalidade. Sabe-se que, clinicamente, a fratura de quadril está associada à dor aguda e perda de função, frequentemente ocasionando a hospitalização do paciente. A recuperação é lenta e o processo de reabilitação incompleto, com 50% desses pacientes necessitando de institucionalização permanente.

As fraturas vertebrais podem cursar com dor aguda e perda de função, mas são, frequentemente, assintomáticas. Uma fratura vertebral aumenta exponencialmente o risco de novas fraturas e pode ocorrer a “cascata fraturária”. Quando recorrentes, as fraturas vertebrais podem interferir significativamente na qualidade de vida e este impacto aumenta com o número de fraturas. Já as fraturas de antebraço cursam com dor aguda, mas, usualmente, a recuperação funcional é completa<sup>3</sup>.

O tratamento da osteoporose consiste em medidas não farmacológicas e farmacológicas. Ainda, as medidas não farmacológicas e suplementação de cálcio e colecalciferol (vitamina D) são recomendadas em todas as situações citadas<sup>30</sup>.

## 8.1. Tratamento não farmacológico

### **Exercício físico**

A atividade física contribui para a redução do risco de fratura porque a força biomecânica que os músculos exercem sobre os ossos é capaz de aumentar a DMO. Exercícios com ação da gravidade parecem desempenhar importante papel no aumento e na preservação da massa óssea. Além disso, a atividade física regular pode ajudar a prevenir quedas que ocorrem devido a alterações do equilíbrio e diminuição de força muscular e de resistência<sup>31</sup>.

### **Prevenção de quedas e reabilitação**

Tendo em vista a forte relação causal entre quedas e fraturas, medidas de prevenção devem ser adotadas. Além dos exercícios físicos, deve-se incluir a revisão do uso de medicamentos associados ao risco de quedas, avaliação de problemas neurológicos, correção de distúrbios visuais e auditivos, medidas de segurança ambiental, conforme protocolos de prevenção de quedas<sup>32</sup>. Preconiza-se que sejam adotadas as medidas previstas na Cartilha do Idoso do Ministério da Saúde e as orientações do Instituto Nacional de Traumatologia e Ortopedia<sup>33,34</sup>.

Além disso, estratégias relacionadas à reabilitação podem incluir a proposição de grupos de orientação sobre prevenção de quedas, conservação de energia e proteção articular, adaptação na rotina e de utensílios para melhora da capacidade funcional, treino de atividade de vida diária com pacientes egressos de cirurgias ortopédicas ou ambulatorios de reumatologia, com diminuição da massa óssea e prescrição de órteses para repouso ou auxílio na função manual.

### **Fumo e álcool**

O tabagismo deve ser desencorajado, bem como a ingestão excessiva de álcool, desde a fase de crescimento (adolescência) até a vida adulta.

## 8.2. Tratamento farmacológico

A maior parte dos estudos que demonstraram eficácia do tratamento medicamentoso na prevenção de fraturas foi realizada em populações de pacientes com osteoporose na pós-

menopausa. Os fármacos utilizados para tratamento de osteoporose incluem: o carbonato de cálcio e o colecalciferol (vitamina D), que podem fazer parte de todos os esquemas terapêuticos; os agentes antirreabsortivos (bisfosfonatos - alendronato, risedronato, pamidronato e ácido zoledrônico); o modulador seletivo dos receptores de estrogênio (raloxifeno); os estrógenos conjugados; calcitonina; o agente anabólico (teriparatida) e o agente antirreabsortivo e anabólico (romosozumabe).

Recomenda-se a reposição de cálcio e colecalciferol (vitamina D) associada ao uso de um bisfosfonato (alendronato e risedronato), como tratamento preferencial. Contudo, pacientes que não possam utilizar alendronato ou risedronato devido à intolerância gastrointestinal ou dificuldades de deglutição, devem utilizar um medicamento administrado por via endovenosa, como o ácido zoledrônico ou pamidronato. Critérios de utilização são detalhados a seguir.

### 8.2.1. Reposição de cálcio e vitamina D

Apesar de vários nutrientes estarem envolvidos na formação e manutenção da massa óssea, o cálcio e o colecalciferol (vitamina D) são os mais importantes e fazem parte do tratamento padrão na prevenção de fraturas. A suplementação de cálcio deve ser garantida caso a ingestão mínima diária de alimentos lácteos não seja atingida. A ingestão de cálcio recomendada varia ao longo da vida, mas de maneira geral, recomenda-se que seja mantida na faixa de 1.000 a 1.200 mg de cálcio elementar por dia. Casos especiais, como na gravidez, lactação e síndromes disabsortivas intestinais, podem se beneficiar de doses maiores à critério clínico. Preocupações sobre a segurança da suplementação de cálcio quanto ao aumento do risco de eventos cardiovasculares, não foram confirmadas, exceto nos casos de excesso de suplementação, principalmente acima de 1.400 mg/dia. Assim, a dose deve ser inferior a 1.400 mg/dia de cálcio e fracionada em doses de 500 mg de cálcio.

Em relação à vitamina D, recomenda-se a ingestão diária de, pelo menos, 800 a 1.000 UI de colecalciferol ou 7.000 UI por semana para todos os pacientes, exceto idosos a partir dos 60 anos, que podem necessitar até 2.000 UI por dia ou 14.000 UI por semana. Eventualmente, pacientes com níveis séricos de 25-hidroxivitamina D abaixo de 20 ng/mL e idosos a partir dos 60 anos de idade, podem utilizar doses maiores, até que os níveis séricos se estabilizem acima de 30 ng/mL<sup>35,36</sup>.

Alguns estudos mostraram que essa dose de vitamina D associada ao cálcio leva à redução das fraturas de quadril e das não vertebrais, especialmente na população com risco aumentado de quedas, como nos idosos institucionalizados com histórico ou risco de fraturas por fragilidade<sup>37</sup>.

Já o calcitriol, análogo do colecalciferol, não repõe níveis de 25-hidroxivitamina D e só é recomendado para pacientes renais crônicos com depuração de creatinina endógena (DCE) menor ou igual a 30 mL/mi, com osteomalácia hipofosfatêmica ou por deficiência de 1-alfa-hidroxilase, com insuficiência hepática ou hipoparatiroidismo.

### 8.2.2. Bisfosfonatos

Os bisfosfonatos são a classe mais utilizada entre os medicamentos que reduzem fraturas osteoporóticas<sup>38,39</sup>, sendo os de uso oral a primeira escolha<sup>40</sup>. Embora não haja evidência de

superioridade de um bisfosfonato em relação aos outros na prevenção de fraturas ou em termos de perfil de efeitos adversos, a escolha de alendronato de sódio ou risedronato sódico baseia-se na maior experiência de seu uso e no menor custo. Os efeitos adversos gastrointestinais mais frequentes como esofagite e gastrite são similares para todos os bisfosfonatos orais<sup>38,40</sup>. Fraturas atípicas do fêmur e necrose asséptica da mandíbula, apesar de raras, têm sido associadas a uso em longo prazo de bisfosfonatos<sup>41</sup>, portanto, após cinco anos de uso de bisfosfonatos orais pode ser intercalado com pausas ou 'férias' de 1 a 2 anos.

Para evitar o risco de ulceração esofágica, é importante que seja observada a orientação de evitar o decúbito por até 30 a 60 minutos após a ingestão do medicamento. A comparação entre o uso diário ou semanal de bisfosfonato mostra maiores taxas de adesão e persistência de tratamento a favor do uso semanal<sup>42,43</sup>.

No caso de bisfosfonatos de uso oral (alendronato e risedronato), as contraindicações ao seu uso incluem hipersensibilidade ao fármaco ou a qualquer componente da fórmula, hipocalcemia, gravidez e lactação e insuficiência renal grave (DCE abaixo de 30 mL/min), bem como incapacidade do paciente para sentar-se ou ficar em pé por pelo menos 30-60 minutos após a ingestão do medicamento.

### **Alendronato sódico**

O alendronato sódico é efetivo na prevenção primária de fraturas em pacientes com osteoporose, havendo evidência de sua efetividade na redução de incidência de fraturas vertebrais, não vertebrais e de quadril<sup>44</sup>. Seu uso deve ser evitado em pacientes com insuficiência renal grave. Em casos de pacientes com insuficiência renal pré-existente leve a moderada, a função renal deve ser monitorada de forma individualizada<sup>38</sup>.

### **Risedronato sódico**

O risedronato sódico previne fraturas tanto em mulheres na pós-menopausa como em homens com osteoporose estabelecida, havendo evidência de sua efetividade na prevenção secundária de fraturas vertebrais, não vertebrais e de quadril<sup>44</sup>. Em pacientes com perda de função renal pré-existente, essa função deve ser monitorada a cada 1 a 3 meses.

### **Ácido zoledrônico**

A terapia antirreabsortiva óssea com ácido zoledrônico intravenoso (IV) é indicada para pacientes de ambos os sexos com osteoporose densitométrica ou osteopenia e história de fratura por fragilidade ou alto risco de fratura, calculado pelo FRAX. Devido à sua via de administração, devem ser utilizados por pacientes com intolerância ou dificuldades de deglutição dos bisfosfonatos orais decorrentes de anormalidades do esôfago que retardam o esvaziamento esofágico, tais como estenose ou acalasia.

### **Pamidronato**

O pamidronato é outro bisfosfonato de uso intravenoso e constitui uma alternativa de tratamento para pacientes com intolerância ao bisfosfonato de administração oral. Há evidências oriundas de estudos controlados não randomizados e de estudos retrospectivos de que o uso de pamidronato associado a cálcio e colecalciferol (vitamina D) aumenta a DMO e é bem tolerado

no tratamento da osteoporose na pós-menopausa. Entretanto, devido à maior frequência de administrações, este Protocolo preconiza seu uso apenas em casos de indisponibilidade ou contraindicações ao ácido zoledrônico.

### 8.2.3. Raloxifeno

O raloxifeno é um modulador seletivo do receptor de estrógeno aprovado para prevenção e tratamento da osteoporose em mulheres após a menopausa e para a redução do risco de câncer de mama em mulheres na pós-menopausa com osteoporose <sup>44</sup>. Apresenta evidência para prevenção de fraturas vertebrais, mas não para as de quadril ou não vertebrais <sup>45</sup>. Dessa forma, parece ser um tratamento menos efetivo do que os bisfosfonatos.

Seu uso deve ser reservado para pacientes com baixo risco de eventos tromboembólicos, que não estão em uso concomitante de estrógenos e que tenham alto risco de câncer de mama, uma vez que ele pode diminuir este risco <sup>46</sup>. É uma opção para pacientes com histórico de osteonecrose de mandíbula ou fratura atípica de fêmur. O raloxifeno também é recomendado para mulheres com intolerância ou contraindicação aos bisfosfonatos com baixo risco de tromboembolismo venoso <sup>46</sup>.

### 8.2.4. Estrógenos conjugados

Os estrógenos conjugados constituem uma alternativa para prevenção de osteoporose para as pacientes no climatério e que apresentam comprometimento da qualidade de vida pelos sintomas vasomotores. Deve-se atentar para os riscos potenciais dos estrógenos conjugados, como acidente vascular encefálico, câncer de mama ou tromboembolia venosa. Quando prescritos, a dose deve ser individualizada. Há evidência de que o uso de estrógenos reduz o risco de fraturas de quadril, vertebrais e não vertebrais <sup>44</sup>. Antes do início do tratamento, devem ser avaliados os antecedentes pessoais e familiares de neoplasias dependentes de estrogênios, além de realizar exames ginecológico e geral completos, considerando as contraindicações e advertências de uso. Mulheres não submetidas à histerectomia necessitam fazer uso de associação com progestágenos.

### 8.2.5. Teriparatida

A teriparatida é um medicamento cuja composição assemelha-se ao hormônio da paratireoide (PTH), de modo que sua ação estimula a formação óssea. Está indicada para pacientes de ambos os sexos que apresentaram falha ao tratamento com bisfosfonatos, com alto risco de fratura calculado pelo FRAX, com T-escore menor ou igual a -3,0 DP e/ou com fraturas vertebral ou não vertebral por fragilidade óssea.

## 8.2.6. Romosozumabe

O romosozumabe é um anticorpo monoclonal humanizado (IgG2) que liga e inibe a esclerostina, estimulando a formação óssea em superfícies ósseas trabeculares e corticais, bem como a atividade osteoblástica, resultando em aumentos de massa óssea trabecular e cortical e em melhorias na massa, estrutura e força óssea. Está indicada para o tratamento de osteoporose grave em mulheres na pós-menopausa, acima de 70 anos, em falha terapêutica ao padrão de tratamento atualmente disponível no SUS e em muito alto risco de fratura por fragilidade.

## 8.2.7. Calcitonina

Permanece como opção terapêutica somente nos casos raros de osteonecrose de mandíbula e fratura atípica e em pacientes com contraindicação absoluta aos outros fármacos. A calcitonina *spray nasal* na dose de 400 UI/dia mostrou redução do risco de novas fraturas vertebrais, com mínimo aumento da DMO da coluna e sem redução significativa de fraturas não vertebrais e de quadril. Além disso, foi observada maior incidência de malignidade em pacientes tratados com calcitonina. Apesar de haver pouca plausibilidade biológica para esta associação e de limitações de segurança, como por exemplo o desenvolvimento de malignidades no uso de longo-prazo, recomenda-se evitar seu uso ou limitar o uso prolongado da calcitonina no tratamento de pacientes com osteoporose <sup>12,30,46-49</sup>.

## 8.2.8. Medicamentos

- Ácido zoledrônico: solução injetável de 5 mg/100mL;
- Alendronato sódico: comprimidos de 10 e 70 mg;
- Calcitonina: spray nasal com 200 UI/dose;
- Calcitriol: cápsula mole de 0,25 mcg;
- Carbonato de cálcio + colecalciferol: comprimidos de 1.250 mg (equivalente a 500 mg de cálcio elementar) + 200 UI ou 400 UI; comprimidos de 1.500 mg (equivalente a 600 mg de cálcio) + 400 UI;
- Cloridrato de raloxifeno: comprimidos de 60 mg;
- Estrogênios conjugados: comprimidos de 0,3 mg;
- Pamidronato dissódico: pó para solução injetável de 60 mg;
- Risedronato sódico: comprimidos de 35 mg;
- Romosozumabe: solução injetável de 90 mg/mL em seringas com 1,17 mL;
- Teriparatida: solução injetável de 20 mcg.



### 8.2.9. Esquemas de administração

- Ácido zoledrônico: dose de 5 mg, por via intravenosa (IV), uma vez ao ano.
- Alendronato sódico: dose de 10 mg/dia ou 70 mg, uma vez por semana, por via oral (VO). Deve ser ingerido em jejum, pelo menos meia hora antes da primeira refeição e de outros medicamentos, com um copo de água (200 mL). Após a ingestão, o paciente deve ficar sentado ou de pé por pelo menos 30 a 60 minutos.
- Calcitonina: dose de 400 UI/dia, por via intranasal.
- Calcitriol: dose de 0,25 mcg, duas vezes ao dia, por VO.
- Carbonato de cálcio: dose de 500 a 1.400 mg/dia de cálcio por VO.
- Estrógenos conjugados: dose individualizada, por VO.
- Pamidronato dissódico: dose de 60 mg, por via IV a cada 3 meses. Após reconstituição, deve-se diluir o fármaco em 500 mL de soro fisiológico. A duração mínima da infusão é de 2 horas;
- Raloxifeno: dose de 60 mg/dia, por VO.
- Risedronato sódico: dose de 35 mg, uma vez por semana, por VO. Deve ser ingerido em jejum, pelo menos 30 minutos antes da primeira refeição e de outros medicamentos, com um copo de água. Após a ingestão, o paciente deve ficar sentado ou de pé por 30 minutos;
- Romosozumabe: dose recomendada de 210 mg, por via subcutânea, uma vez por mês durante um período de 12 meses. Os pacientes devem ser adequadamente suplementados com cálcio e colecalciferol (vitamina D).
- Teriparatida: dose de 20 mcg/dia, por via subcutânea.

### 8.2.10. Tempo de tratamento - critérios de interrupção

A maioria dos estudos que embasa o uso de medicamentos na prevenção de fraturas osteoporóticas tem seguimento de 3 a 5 anos. O estudo FIT mostrou redução de fraturas com alendronato por 5 anos<sup>38</sup>. No entanto, o estudo FLEX, seguimento do primeiro, randomizou os pacientes do grupo alendronato para manutenção com alendronato por mais 5 anos (totalizando 10 anos de tratamento) ou para placebo (com interrupção do alendronato após 5 anos), mostrando leve benefício apenas na prevenção de fraturas vertebrais com a manutenção em longo prazo<sup>39</sup>. Cabe ressaltar que os pacientes de alto risco, com piora da DMO à densitometria ou com T-escore menor ou igual a -3,5 ou ocorrência de fraturas necessitam trocar o medicamento para um tratamento adequado. Portanto, com base no exposto, o tratamento da osteoporose deve ser mantido por cinco anos em pacientes em uso de bisfosfonato oral e por três anos, para bisfosfonato intravenoso. No entanto, em pacientes com risco de fratura elevado (T-escore menor que -3,0 ou na presença de fraturas), o tratamento pode ser estendido por dez anos para bisfosfonato oral e seis anos para bisfosfonato IV. Nestes casos, recomenda-se a individualização da conduta<sup>12,30</sup>.

O tempo de uso de teriparatida é de no máximo dois anos devido ao risco de osteossarcoma (duração máxima aprovada pela Anvisa e recomendada neste PCDT). Pacientes que suspendem o uso de teriparatida, podem iniciar terapia antirreabsortiva, usualmente com o uso de bisfosfonatos, para preservar o ganho de massa óssea e prevenir fraturas <sup>12,30</sup>.

O tempo de uso de romosozumabe é de no máximo um ano, sendo recomendado o seguimento com o uso de bisfosfonato, usualmente alendronato para preservar o ganho de massa óssea e prevenir fraturas.

### 8.2.11. Benefícios esperados

O tratamento da osteoporose tem por objetivo reduzir a incidência de fraturas osteoporóticas vertebrais, não vertebrais e de quadril, bem como as complicações delas advindas.

## 9. MONITORAMENTO

Deve ser realizada densitometria óssea inicial na primeira avaliação após o início do tratamento, repetindo-se o exame a cada 1 a 2 anos, até que se estabeleça que a massa óssea esteja estável. O antebraço pode ser considerado uma alternativa quando os outros sítios apresentam artefatos ou em pacientes com hiperparatireoidismo. O monitoramento posterior deve se basear em avaliação clínica individual. É importante considerar utilizar o mesmo equipamento de densitometria para as comparações futuras. Radiografia de coluna dorsal e lombar em perfil deve ser repetida, caso o paciente apresente clínica sugestiva de fratura ou perda progressiva de altura superior a 4 cm. Exames laboratoriais devem ser repetidos a critério clínico, basicamente para verificar níveis séricos de vitamina D e cálcio ou para investigar novamente causas secundárias se o tratamento não for eficaz. O tratamento é considerado bem-sucedido <sup>22</sup> com a DMO crescente ou estável ou sem evidência de novas fraturas.

A adesão ao tratamento medicamentoso e não medicamentoso deve ser monitorada regularmente durante o tratamento. Deve-se reforçar a importância do uso correto dos medicamentos e identificar e tratar possíveis efeitos adversos que contribuam para a má adesão.

## 10. REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR

Devem ser observados os critérios de inclusão e exclusão de doentes neste Protocolo, a duração e a monitorização do tratamento, bem como para a verificação periódica das doses de medicamentos prescritas e dispensadas e da adequação de uso e do acompanhamento pós-tratamento. Doentes de osteoporose devem ser atendidos em serviços especializados, para seu adequado diagnóstico, inclusão no protocolo de tratamento e acompanhamento.

Pacientes com osteoporose devem ser avaliados periodicamente em relação à eficácia do tratamento e desenvolvimento de toxicidade aguda ou crônica. A existência de centro de referência facilita o tratamento em si, bem como o ajuste de doses conforme necessário e o controle de efeitos adversos.

Os procedimentos diagnósticos (Grupo 02), terapêuticos clínicos (Grupo 03) e terapêuticos cirúrgicos (Grupo 04 e os vários subgrupos cirúrgicos por especialidades e complexidade) da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS podem ser acessados, por código ou nome do procedimento e por código da CID-10, no SIGTAP – Sistema de Gerenciamento dessa Tabela (<http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>), com versão mensalmente atualizada e disponibilizada.

Deve-se verificar na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (Rename) vigente em qual componente da Assistência Farmacêutica se encontram os medicamentos preconizados neste Protocolo.

Os estados e municípios deverão manter atualizadas as informações referentes aos registros de estoque, distribuição e dispensação dos medicamentos e encaminhar estas informações ao Ministério da Saúde via Base Nacional de Dados de Ações e Serviços da Assistência Farmacêutica no âmbito do Sistema Único de Saúde (BNAFAR), conforme as normativas vigentes.

## 11. FLUXO DE TRATAMENTO

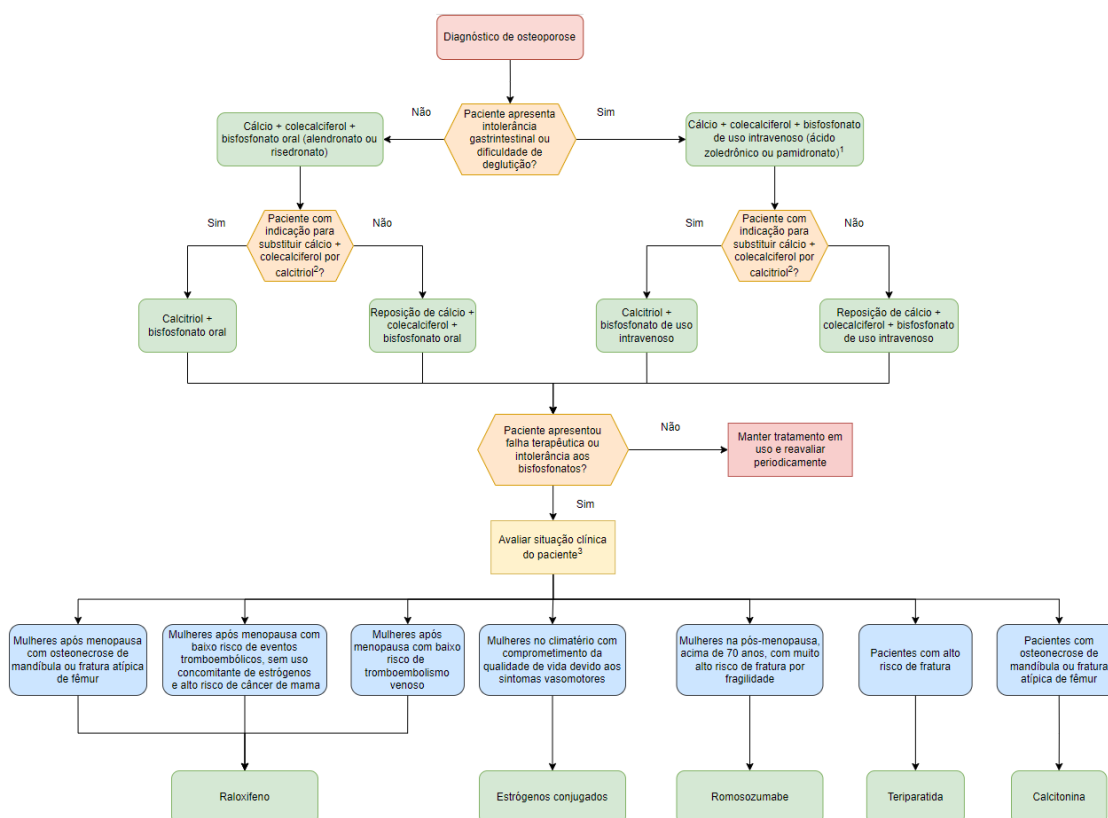


Figura 2- Fluxograma para tratamento da osteoporose

<sup>1</sup> O uso de pamidronato está reservado às situações em que o ácido zoledrônico estiver indisponível ou o paciente apresentar contraindicação ao seu uso.

<sup>2</sup> O calcitriol é recomendado para pacientes renais crônicos com depuração de creatinina endógena (DCE) menor ou igual a 30 mL/mi, com osteomalácia hipofosfatêmica ou por deficiência de 1-alfa-hidroxilase, com insuficiência hepática ou hipoparatiroidismo.

<sup>3</sup> Manter a reposição de cálcio + colecalciferol ou calcitriol independente da alternativa terapêutica escolhida.

## 12. TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE - TER

Recomenda-se informar ao paciente, ou seu responsável legal, sobre os potenciais riscos, benefícios e eventos adversos relacionados ao uso dos medicamentos preconizados neste Protocolo, bem como critérios para interrupção do tratamento, levando-se em consideração as informações contidas no Termo de Esclarecimento e Responsabilidade (TER).

## 13. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kanis JA, Melton LJ, 3rd, Christiansen C, Johnston CC, Khaltsev N. The diagnosis of osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 1994;9(8):1137-41.
2. Radominski Sebastião César BW, Paula Ana Patrícia de, Albergaria Ben-Hur, Moreira Caio, Fernandes Cesar Eduardo et al . Diretrizes brasileiras para o diagnóstico e tratamento da osteoporose em mulheres na pós-menopausa. *Rev. Bras. Reumatol.* [Internet]. 2017 [citado 2020 Out 14]; 57( Suppl 2): s452-s466. Disponível em: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0482-50042017000800005&lng=pt](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0482-50042017000800005&lng=pt). <https://doi.org/10.1016/j.rbre.2017.07.001> .
3. Kanis J, Cooper C, Rizzoli R, Reginster J. On behalf of the 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 International.* 2019;30:3-44.
4. Weaver CM, Gordon CM, Janz KF, Kalkwarf HJ, Lappe JM, Lewis R, et al. The National Osteoporosis Foundation's position statement on peak bone mass development and lifestyle factors: a systematic review and implementation recommendations. *Osteoporosis international: a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA.* 2016;27(4):1281-386.
5. Sözen T, Özişik L, Başaran NÇ. An overview and management of osteoporosis. *Eur J Rheumatol.* 2017 Mar;4(1):46-56. doi: 10.5152/eurjrheum.2016.048. Epub 2016 Dec 30. PMID: 28293453; PMCID: PMC5335887.
6. Pinheiro MM, Ciconelli RM, Martini LA, Ferraz MB. Clinical risk factors for osteoporotic fractures in Brazilian women and men: the Brazilian Osteoporosis Study (BRAZOS). *Osteoporos Int.* 2009;20(3):399-408.
7. Domiciano DS, Machado LG, Lopes JB, Figueiredo CP, Caparbo VF, Takayama L, et al. Incidence and risk factors for osteoporotic vertebral fracture in low-income community-dwelling elderly: a population-based prospective cohort study in Brazil. The São Paulo Ageing & Health (SPAH) Study. *Osteoporos Int.* 2014;25(12):2805-15.
8. Lopes JB, Fung LK, Cha CC, Gabriel GM, Takayama L, Figueiredo CP, et al. The impact of asymptomatic vertebral fractures on quality of life in older community-dwelling women: the São Paulo Ageing & Health Study. *Clinics (Sao Paulo).* 2012;67(12):1401-6.

9. Silva DMW, Lazaretti-Castro M, Freitas Zerbini CA, Szejnfeld VL, Eis SR, Borba VZC. Incidence and excess mortality of hip fractures in a predominantly Caucasian population in the South of Brazil. *Arch Osteoporos*. 2019;14(1):47.
10. Camacho PM, Petak SM, Binkley N, Diab DL, Eldeiry LS, Farooki A, et al. American association of clinical endocrinologists/american college of endocrinology clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis- 2020 update executive summary. *Endocr Pract*. 2020;26(5):564-70.
11. Walker-Bone K. Recognizing and treating secondary osteoporosis. *Nat Rev Rheumatol*. 2012;8(8):480-92.
12. Belo Tavares Ferreira C. Diretrizes Metodológicas: Elaboração de Diretrizes Clínicas. *Rev Bras Cancerol*. 2016;62(2):165-166. doi:10.32635/2176-9745.RBC.2016v62n2.358
13. Guyatt G H, Oxman A D, Vist G E, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations *BMJ* 2008; 336 :924 doi:10.1136/bmj.39489.470347.AD.
14. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO Study Group. *World Health Organ Tech Rep Ser*. 1994;843:1-129.
15. International Society of Clinical Densitometry. (ISCD) Official Positions – Adult. Disponível em <https://www.iscd.org/official-positions/2019-iscd-official-positions-adult/> Acesso em 06 de outubro de 2020. <p class="MsoListParagraph" style="text-align:justify;text-indent:-18.0pt;mso-list:l0 level1 lfo1">. 2020.
16. Siris ES, Chen YT, Abbott TA, Barrett-Connor E, Miller PD, Wehren LE, et al. Bone mineral density thresholds for pharmacological intervention to prevent fractures. *Arch Intern Med*. 2004;164(10):1108-12.
17. National Osteoporosis Foundation. *Clinician’s Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis*. Washington, DC: National Osteoporosis Foundation; 2010. . 2010.
18. Kanis JA, Harvey NC, Johansson H, Liu E, Vandenput L, Lorentzon M, et al. A decade of FRAX: how has it changed the management of osteoporosis? *Aging Clin Exp Res*. 2020;32(2):187-96.
19. Sousa C, Oliveira M. Ferramenta FRAX no Brasil: Revisão Integrativa da literatura após sua validação. *Rev Bras Geriatr Gerontol*. 2018;21(1).
20. Zerbini CA, DF. FRAX Modelo Brasil: um texto clínico explicativo sobre limiares para intervenção terapêutica. *Diagn Tratamento*. 2019;24(2):41-9.
21. Zerbini CA, Szejnfeld VL, Abergaria BH, McCloskey EV, Johansson H, Kanis JA. Incidence of hip fracture in Brazil and the development of a FRAX model. *Arch Osteoporos*. 2015;10:224.
22. Pauline M, Camacho SMP, Neil Binkley et al (2020) American association of clinical endocrinologists/American college of endocrinology clinical. American association of clinical endocrinologists/american college of endocrinology clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis— 2020 update executive summary. 2020. p. 564-70.
23. Kanis J, Cooper C, Rizzoli R, Reginster J. On behalf of the 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. *Osteoporosis International*. 2019;30:3-44.
24. Osteoporosis. WSGotPaMo. Prevention and management of osteoporosis: report of a WHO scientific group. WHO technical report series: WHO; 2003.
  25. Compston J. Glucocorticoid-induced osteoporosis: an update. *Endocrine*. 2018;61(1):7-16.
  26. Buckley L, Guyatt G, Fink HA, Cannon M, Grossman J, Hansen KE, et al. 2017 American College of Rheumatology Guideline for the Prevention and Treatment of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. *Arthritis Rheumatol*. 2017;69(8):1521-37.
  27. Rachner TD, Coleman R, Hadji P, Hofbauer LC. Bone health during endocrine therapy for cancer. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018;6(11):901-10.
  28. Russell N, Grossmann M. Management of bone and metabolic effects of androgen deprivation therapy. *Urol Oncol*. 2018.
  29. Hadji P, Aapro MS, Body JJ, Bundred NJ, Brufsky A, Coleman RE, et al. Management of aromatase inhibitor-associated bone loss in postmenopausal women with breast cancer: practical guidance for prevention and treatment. *Ann Oncol*. 2011;22(12):2546-55.
  30. Eastell R, Rosen CJ, Black DM, Cheung AM, Murad MH, Shoback D. Pharmacological Management of Osteoporosis in Postmenopausal Women: An Endocrine Society\* Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104(5):1595-622.
  31. Howe TE, Shea B, Dawson LJ, Downie F, Murray A, Ross C, et al. Exercise for preventing and treating osteoporosis in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011(7):Cd000333.
  32. Tricco AC, Thomas SM, Veroniki AA, Hamid JS, Cogo E, Striffler L, et al. Comparisons of Interventions for Preventing Falls in Older Adults: A Systematic Review and Meta-analysis. *Jama*. 2017;318(17):1687-99.
  33. Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. Caderneta de saúde da pessoa idosa. 5 ed, Brasília – DF, 2018. Disponível em: [https://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/caderneta\\_saude\\_pessoa\\_idosa\\_5ed.pdf](https://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/caderneta_saude_pessoa_idosa_5ed.pdf) Acesso em: 05/08/2022.
  34. INTO, Instituto Nacional de Traumatologia e Ortopedia. Como reduzir quedas no idoso. Disponível em: <https://www.into.saude.gov.br/lista-dicas-dos-especialistas/186-quedas-e-inflamacoes/272-como-reduzir-quedas-no-idoso>. Acesso em: 05/08/2022.
  35. Moreira CA, Ferreira CE, Madeira M, Silva BCC, Maeda SS, Batista MC, et al. Reference values of 25-hydroxyvitamin D revisited: a position statement from the Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism (SBEM) and the Brazilian Society of Clinical Pathology/Laboratory Medicine (SBPC). *Archives of Endocrinology and Metabolism*. 2020;64:462-78.
  36. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(7):1911-30.

37. Avenell A, Mak JC, O'Connell D. Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures in post-menopausal women and older men. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;2014(4):Cd000227.
38. Black DM, Cummings SR, Karpf DB, Cauley JA, Thompson DE, Nevitt MC, et al. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. Fracture Intervention Trial Research Group. *Lancet (London, England).* 1996;348(9041):1535-41.
39. Black DM, Schwartz AV, Ensrud KE, Cauley JA, Levis S, Quandt SA, et al. Effects of continuing or stopping alendronate after 5 years of treatment: the Fracture Intervention Trial Long-term Extension (FLEX): a randomized trial. *Jama.* 2006;296(24):2927-38.
40. Byun JH, Jang S, Lee S, Park S, Yoon HK, Yoon BH, et al. The Efficacy of Bisphosphonates for Prevention of Osteoporotic Fracture: An Update Meta-analysis. *J Bone Metab.* 2017;24(1):37-49.
41. Black DM, Abrahamsen B, Bouxsein ML, Einhorn T, Napoli N. Atypical Femur Fractures: Review of Epidemiology, Relationship to Bisphosphonates, Prevention, and Clinical Management. *Endocr Rev.* 2019;40(2):333-68.
42. 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;82(12):1493-501.
43. Wells GA, Cranney A, Peterson J, Boucher M, Shea B, Robinson V, et al. Alendronate for the primary and secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women. *The Cochrane database of systematic reviews.* 2008(1):CD001155.
44. EMS S/A. Bula - Cloridrato de raloxifeno / comprimidos revestido / 60 mg. Versão: 18/01/2021.
45. Barrionuevo P, Kapoor E, Asi N, Alahdab F, Mohammed K, Benkhadra K, et al. Efficacy of Pharmacological Therapies for the Prevention of Fractures in Postmenopausal Women: A Network Meta-Analysis. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism.* 2019;104(5):1623-30.
46. Agnusdei D, Iori N. Raloxifene: results from the MORE study. *J Musculoskelet Neuronal Interact.* 2000;1(2):127-32.
47. Wells G, Chernoff J, Gilligan JP, Krause DS. Does salmon calcitonin cause cancer? A review and meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2016;27(1):13-9.
48. Li N, Gong YC, Chen J. A meta-analysis of the therapeutic effect of intranasal salmon calcitonin on osteoporosis. *Eur J Med Res.* 2021;26(1):140.
49. Laboratório Químico Farmacêutico Bergamo Ltda. Bula - SEACALCIT®- (calcitonina sintética de salmão). 2021.



## TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE

### ÁCIDO ZOLEDRÔNICO, ALENDRONATO, CALCITONINA, CALCITRIOL, CARBONATO DE CÁLCIO, COLECALCIFEROL, PAMIDRONATO, RALOXIFENO, RISEDRONATO, ROMOSUZUMABE E TERIPARATIDA

Eu, \_\_\_\_\_ (nome do [a] paciente), declaro ter sido informado(a) sobre benefícios, riscos, contraindicações e principais efeitos adversos relacionados ao uso de ácido zoledrônico, alendronato, calcitonina, calcitriol, carbonato de cálcio, colecalciferol, pamidronato, raloxifeno, risedronato, romosozumabe e teriparatida indicados para o tratamento da **osteoporose**.

Os termos médicos foram explicados e todas as dúvidas foram esclarecidas pelo médico \_\_\_\_\_ (nome do médico que prescreve).

Assim, declaro que fui claramente informado (a) de que o medicamento que passo a receber pode trazer os seguintes benefícios:

- redução de fraturas osteoporóticas;
- redução das complicações relacionadas a fraturas.

Fui também claramente informado (a) a respeito das seguintes contraindicações, potenciais efeitos adversos e riscos:

- os bisfosfonatos orais (alendronato e risedronato) não devem ser usados por quem não consegue ficar sentado ou de pé por 30 min após a ingestão com água; a função dos rins deve ser avaliada antes e durante o tratamento; são contraindicados em quem tem cálcio baixo no sangue, na gravidez e na amamentação; caso engravide, devo avisar imediatamente o médico;
- o raloxifeno é contraindicado em quem tem risco de trombose ou embolia; não se pode usar estrógenos ao mesmo tempo;
- os estrógenos conjugados são contraindicados em quem tem risco de câncer de mama, de trombose ou de isquemia;
- eventos adversos mais comuns do calcitriol: náuseas, vômitos, sede aumentada, urina aumentada (por hipercalcemia). Os eventos menos comuns incluem dor de cabeça, dor abdominal e manchas na pele (rash);
- eventos adversos mais comuns dos bisfosfonatos orais (alendronato e risedronato): dores abdominais, náusea, diarreia, gases, dor no estômago, depressão, tonturas, insônia, ansiedade, dores nos músculos, câimbras, formigamentos, aumento da pressão arterial, dor no peito, falta de ar, vermelhidão e coceira na pele, infecções em geral;
- eventos adversos mais comuns do ácido zoledrônico: dores de cabeça, musculares e nas juntas, febre, cansaço, fraqueza, sonolência ou insônia, náuseas, perda do apetite, aumento dos batimentos do coração, aumento da pressão arterial, tonturas, formigamentos, prisão de ventre, aftas, dor no local da aplicação, diminuição das células do sangue (células brancas e plaquetas);



- eventos adversos mais comuns do raloxifeno: câimbras nas pernas, fogachos, formação de coágulos nas veias profundas das pernas, inchaço, náusea, vômitos, dores abdominais e dor de cabeça;
- eventos adversos mais comuns da calcitonina: náusea, diarreia, prisão de ventre, gases, dor no estômago, perda de apetite, calorões/fogachos, aumento da pressão arterial, dor no peito, falta de ar, chiado no peito, tonturas, aumento do volume de urina, infecções, dores em geral, sangramento e irritação nasal, formação de crostas no nariz quando via nasal, espirros, reações no local de aplicação do medicamento (quando administrado pela via subcutânea), reações alérgicas, vermelhidão na pele e fraqueza;
- eventos adversos mais comuns do pamidronato: febre, cansaço, sonolência ou insônia, náusea, perda do apetite, aumento dos batimentos do coração, aumento da pressão arterial, prisão de ventre, aftas, dor no local da aplicação e diminuição das células do sangue (células brancas e plaquetas);
- eventos adversos mais comuns do romosozumabe: o uso de romosozumabe pode resultar em hipocalcemia transitória, sendo necessário corrigir a hipocalcemia antes de iniciar o tratamento, além de monitorar os pacientes quanto a sinais e sintomas de hipocalcemia e suplementá-los com cálcio e vitamina D. Muito comumente pode ocorrer infecção viral do trato respiratório superior e artralgia. Comumente, podem ocorrer reações de hipersensibilidade (com erupções cutâneas, dermatite ou urticária), dor de cabeça, tosse, dor no pescoço, espasmos musculares, edema periférico e reações no local da injeção;
- eventos adversos mais comuns da teriparatida: espasmos musculares, náusea e hiperuricemia;
- contraindicação em caso de hipersensibilidade (alergia) aos fármacos ou aos componentes da fórmula;
- risco da ocorrência de eventos adversos aumenta com a superdosagem.

Estou ciente de que este medicamento somente pode ser utilizado por mim, comprometendo-me a devolvê-lo caso não queira ou não possa utilizá-lo ou se o tratamento for interrompido. Sei também que continuarei a ser atendido (a), inclusive em caso de desistência do uso do medicamento.

Autorizo o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde a fazerem uso de informações relativas ao meu tratamento, desde que assegurado o anonimato.

Sim  Não

Meu tratamento constará do seguinte medicamento:

- ácido zoledrônico
- alendronato sódico
- calcitonina
- calcitriol
- carbonato de cálcio
- colecalciferol (vitamina D)
- estrogênios conjugados

- pamidronato
- raloxifeno
- risedronato sódico
- romosozumabe
- teriparatida

|  |  |       |     |
|--|--|-------|-----|
| Local:   |  | Data: |     |
| Nome do paciente:                                    |  |       |     |
| Cartão Nacional de Saúde:                            |  |       |     |
| Nome do responsável legal:                           |  |       |     |
| Documento de identificação do responsável legal:     |  |       |     |
| <hr/> Assinatura do paciente ou do responsável legal |  |       |     |
| Médico responsável:                                  |  | CRM:  | UF: |
| <hr/> Assinatura e carimbo do médico<br>Data: _____  |  |       |     |

Nota: Verificar na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) vigente em qual componente da Assistência Farmacêutica se encontram os medicamentos preconizados neste Protocolo.

# APÊNDICE 1- METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DA LITERATURA

## Atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Osteoporose após incorporação do romosozumabe no SUS – versão 2023

### 1. Escopo e finalidade do Protocolo

O objetivo da atualização deste Protocolo foi incluir orientações sobre o uso do romosozumabe, devido à incorporação desse novo tratamento no âmbito do SUS após a recomendação do plenário da Conitec, no dia 09 de novembro de 2022, de atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Osteoporose. A deliberação da Conitec, conforme o Relatório nº 788 – Romosozumabe para o tratamento da osteoporose grave em mulheres na pós-menopausa, acima de 70 anos, em falha terapêutica ao padrão de tratamento atualmente disponível no SUS e em muito alto risco de fratura por fragilidade, foi: “recomendar a incorporação do romosozumabe para mulheres com osteoporose na pós menopausa, a partir de 70 anos, que apresentam risco muito alto de fratura por fragilidade e que falharam (apresentaram duas ou mais fraturas) com o padrão de tratamento medicamentoso, conforme protocolo estabelecido pelo Ministério da Saúde. A decisão de incorporação da tecnologia foi publicada por meio da Portaria SCTIE/MS nº 166, de 5 de dezembro de 2022.

#### Processo de atualização do PCDT:

Houve atualização na seção sobre tratamento da osteoporose, sendo o romosozumabe incluído entre as opções de tratamento medicamentoso.

#### Avaliação da Subcomissão Técnica de Avaliação de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas

A proposta de atualização do PCDT de Osteoporose foi apresentada na 105ª Reunião da Subcomissão Técnica de Avaliação de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas, realizada em janeiro de 2023. A reunião teve a presença de representantes da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde (SECTICS); Secretaria de Atenção Especializada à Saúde (SAES); Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS) e Secretaria de Atenção Primária à Saúde (SAPS).

## APÊNDICE 2- METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DA LITERATURA

### 1. Escopo e finalidade do Protocolo

O presente apêndice consiste no documento de trabalho do grupo elaborador da atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da Osteoporose contendo a descrição da metodologia de busca de evidências científicas, as recomendações e seus julgamentos (fundamentos para a tomada de decisão), tendo como objetivo embasar o texto do PCDT, aumentar a sua transparência e prover considerações adicionais para profissionais da saúde, gestores e demais potenciais interessados.

A atualização do PCDT da Osteoporose iniciou-se com a demanda pelo Ministério da Saúde (MS) da atualização do texto e das referências do PCDT vigente. A reunião de escopo foi realizada em Brasília, em 19 de março de 2019.

O grupo desenvolvedor desta diretriz foi composto por um painel de especialistas sob coordenação do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos do Ministério da Saúde (DGITS/SCTIE/MS).

Todos os participantes do processo de elaboração do PCDT preencheram o formulário de Declaração de Conflitos de Interesse, que foram enviados ao Ministério da Saúde para análise prévia às reuniões de escopo e formulação de recomendações.

Os trabalhos foram conduzidos considerando o Protocolo publicado por meio da Portaria SAS/MS nº 45, de 09 de junho de 2014, publicada em 10 de junho de 2014 e retificada em 18 de junho de 2014) e a estrutura de PCDT definida pela Portaria SAS/MS nº 375, de 10 de novembro de 2009.

Ficou estabelecido que as recomendações diagnósticas, de tratamento ou acompanhamento que utilizassem tecnologias previamente disponibilizadas no SUS não demandariam questões de pesquisa definidas por serem práticas clínicas estabelecidas, exceto em casos de incertezas sobre seu uso, casos de desuso ou oportunidades de desinvestimento. Ainda, foram elencadas três novas questões de pesquisa para a revisão do PCDT.

### 2. Equipe de elaboração e partes interessadas

O Protocolo foi atualizado pelo Hospital Alemão Oswaldo Cruz.

## Avaliação da Subcomissão Técnica de Avaliação de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas

A proposta de atualização do PCDT de Osteoporose foi apresentada na 102ª Reunião da Subcomissão Técnica de Avaliação de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas, realizada

em agosto de 2022. A reunião teve a presença de representantes da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE); Secretaria de Atenção Primária à Saúde (SAPS) Secretaria de Atenção Especializada à Saúde (SAES) e Secretaria Especial de Saúde Indígena. O PCDT foi aprovado para avaliação da Conitec e a proposta foi apresentada aos membros do Plenário da Conitec em sua 112ª Reunião Ordinária, os quais recomendaram favoravelmente ao texto.

### 3. Busca da evidência e recomendações

O processo de desenvolvimento desse PCDT seguiu recomendações da Diretriz Metodológica de Elaboração de Diretrizes Clínicas do Ministério da Saúde. As perguntas de pesquisa foram estruturadas segundo o acrônimo PICO ou PIRO (**Figura A**). Durante a reunião de escopo deste PCDT três questões de pesquisa foram definidas (**Quadro A**).

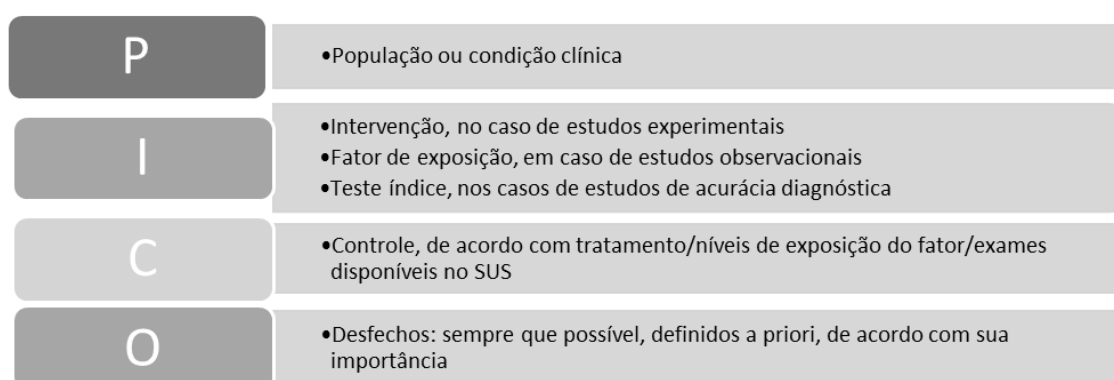


Figura A. Definição da questão de pesquisa estruturada de acordo com o acrônimo PICO.

**Quadro A.** Questões PICO elencadas para atualização do PCDT da Osteoporose.

| PICO | Pergunta  | Material Suplementar |
|------|---|----------------------|
| 1    | Ácido zoledrônico é eficaz, seguro e custo-efetivo no tratamento de pacientes com osteoporose com intolerância ou dificuldades de deglutição dos bisfosfonatos orais, comparado a alendronato, risedronato, pamidronato ou placebo? | 1                    |
| 2    | Denosumabe e teriparatida são eficazes, efetivos, seguros e custo-efetivos no tratamento de pacientes com osteoporose grave e falha terapêutica (após segunda fratura) comparado a bisfosfonatos e raloxifeno?                      | 2                    |
| 3    | Denosumabe é eficaz, seguro e custo-efetivo no tratamento de pacientes com osteoporose com insuficiência renal grave (DCE < 30 mL/min), comparado a qualquer comparador ativo ou placebo?   | 3                    |

A equipe de metodologistas do projeto PCDT do HAOC foi responsável pela busca e avaliação de evidências, segundo metodologia GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*)<sup>1</sup>. A busca na literatura foi realizada nas bases de dados PubMed e Embase, bem como no Google Scholar e Epistemonikos. A estratégia de busca

contemplou os vocabulários padronizados e não padronizados para cada base de dados para os elementos “P” e “I” da questão de pesquisa, combinados por meio de operadores booleanos apropriados.

O fluxo de seleção dos artigos foi descritivo. A seleção das evidências foi realizada por um metodologista e checada por outro ou por dois metodologistas independentes. Dessa forma, na etapa de triagem dos estudos por meio da leitura do título e resumo, os estudos que potencialmente preenchessem os critérios de elegibilidade (de acordo com a pergunta de pesquisa) foram mantidos, independentemente do delineamento do estudo. Havendo mais de uma revisão sistemática com meta-análise, a mais completa, atual e com menor risco de viés foi selecionada. Se a sobreposição dos estudos nas revisões sistemáticas com meta-análise era pequena, mais de uma revisão sistemática com meta-análise foi considerada. Quando a revisão sistemática não tinha meta-análise, preferiu-se considerar os estudos originais, por serem mais completos em relação às descrições das variáveis demográfico-clínicas e desfechos de eficácia/segurança.

Adicionalmente, verificou-se a existência de ensaios clínicos randomizados adicionais, para complementar o corpo das evidências, que poderiam não ter sido incluídos nas revisões sistemáticas com meta-análises selecionadas por conta de limitações na estratégia de busca da revisão ou por terem sido publicados após a data de publicação da revisão sistemática considerada. Na ausência de ensaios clínicos randomizados, priorizou-se os estudos comparativos não randomizados. Os estudos excluídos na elegibilidade (leitura completa dos textos) tiveram suas razões de exclusão relatadas e referenciadas. O processo de seleção dos estudos foi representado em forma de fluxograma e pode ser visto ao longo do texto dos materiais suplementares específicos.

Com o corpo das evidências identificado, procedeu-se à extração dos dados quantitativos dos estudos. A extração dos dados foi feita por um metodologista e revisado por um segundo, em uma única planilha de Excel®. As características dos participantes nos estudos foram definidas com base na importância para interpretação dos achados e com o auxílio do especialista relator da questão. As características dos estudos também foram extraídas, bem como os desfechos de importância definidos na questão de pesquisa.

O risco de viés dos estudos foi avaliado de acordo com o delineamento de pesquisa e ferramenta específica. Se o estudo apresentasse baixo risco de viés, significaria que não havia nenhum comprometimento do domínio avaliado pela respectiva ferramenta. Se o estudo apresentasse alto risco de viés, os domínios da ferramenta que estavam comprometidos eram explicitados. Desta forma, o risco de viés de revisões sistemáticas foi avaliado pela ferramenta *AMSTAR-2* <sup>2</sup>, os ensaios clínicos randomizados pela ferramenta de risco de viés da Cochrane - *Risk of Bias* – segunda versão (RoB) <sup>3</sup> e os estudos observacionais pela ferramenta *Risk Of Bias In Non-Randomised Studies - of Interventions* (ROBINS-I) <sup>4</sup>.

Após a finalização da extração dos dados, as tabelas foram editadas de modo a auxiliar na interpretação dos achados pelos especialistas. A seguir, podem ser consultadas as estratégias de busca, síntese e avaliação das evidências para cada uma das questões PICO avaliadas para o presente PCDT.

## MATERIAL SUPLEMENTAR 1

### ÁCIDO ZOLEDRÔNICO PARA PACIENTES COM OSTEOPOROSE COM INTOLERÂNCIA OU DIFICULDADES DE DEGLUTIÇÃO DOS BISFOSFONATOS ORAIS <sup>5-6</sup>

Para a avaliação desta tecnologia, foi elaborada a seguinte pergunta de pesquisa: “Ácido zoledrônico é eficaz, seguro e custo-efetivo no tratamento de pacientes com osteoporose com intolerância ou dificuldades de deglutição dos bisfosfonatos orais, comparado a alendronato, risedronato, pamidronato ou placebo?”

Nesta pergunta, a população (P) foram os pacientes com osteoporose com intolerância ou dificuldades de deglutição dos bisfosfonatos orais; a intervenção (I) foi o ácido zoledrônico; o comparador alendronato, risedronato, pamidronato ou placebo (C); os *outcomes*/desfechos (O) primários ‘qualquer fratura osteoporótica’; e secundários eventos adversos graves e não graves e a densidade mineral óssea; o desenho de estudo incluído (S) foi ensaio clínico randomizado.

A seguir, são apresentados o processo de busca da evidência, triagem e seleção de estudos, resultados e síntese dos dados, avaliação do risco de viés e avaliação da certeza na evidência. A avaliação detalhada dessa tecnologia encontra-se no Relatório de Recomendação nº 741, de junho de 2022 - Ácido zoledrônico para pacientes com osteoporose com intolerância ou dificuldades de deglutição dos bisfosfonatos orais, disponível no *site* da Conitec <sup>2</sup>.

#### A) Busca da Evidência

Com base na pergunta estruturada no acrônimo PICOS, foi realizada uma busca em 10 de setembro de 2021 nas plataformas de busca PubMed e Embase. Não houve restrições com relação à data de publicação, mas houve em relação ao idioma na busca inicial para português, inglês e espanhol. As estratégias de busca podem ser vistas no **Quadro B**.

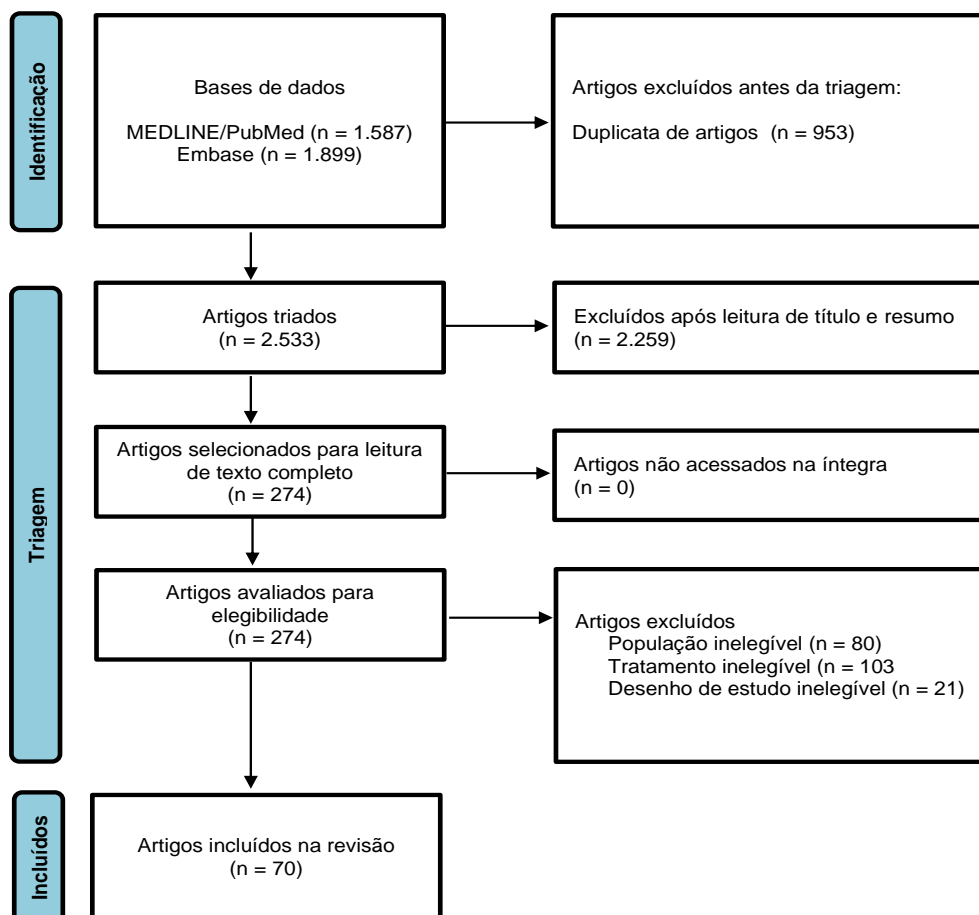
#### Quadro B. Estratégias de busca sobre o uso de ácido zoledrônico para tratamento da osteoporose

| Fonte de dados | Estratégia de busca  | Estudos acessados |
|----------------|--|-------------------|
| PubMed/Embase  | <pre>((((osteoporosis[MeSH Terms]) OR (osteoporosis[Title/Abstract])) AND (((((((risedronate[MeSH Terms]) OR (risedronate[Title/Abstract])) OR (alendronate[Title/Abstract]) OR (alendronate[MeSH Terms])) OR (pamidronate[MeSH Terms]) OR (pamidronate[Title/Abstract]) OR (zoledronic acid[Title/Abstract]) OR (zoledronic acid[MeSH Terms])))) AND (((randomized controlled trial[Publication Type]) OR (Controlled clinical trial[Publication Type]) OR (randomized[Title/Abstract]) OR (randomly[Title/Abstract]) OR (trial[Title/Abstract]))))</pre> | 1.587             |

| Fonte de dados | Estratégia de busca  | Estudos acessados |
|----------------|--|-------------------|
| Embase         | ('osteoporosis'/exp OR osteoporosis) AND ('risedronic acid'/exp/mj OR 'alendronic acid'/exp/mj OR 'pamidronic acid'/exp/mj OR 'zoledronic acid'/exp/mj) AND ('randomized controlled trial'/exp OR 'randomized controlled trial' OR (randomized AND controlled AND ('trial'/exp OR trial)) OR 'controlled clinical trial'/exp OR 'controlled clinical trial' OR randomized:ti,ab,kw OR randomly:ti,ab,kw OR trial:ti,ab,kw) | 1.899             |

## B) Seleção dos estudos

A revisão sistemática avaliou 2.533 registros depois de remoção de duplicidades, dos quais 2.259 foram considerados irrelevantes durante a triagem e 204 foram excluídos após leitura dos textos na íntegra. Desta forma, foram incluídos 70 estudos na análise final. O fluxograma do processo de seleção dos estudos pode ser visto na **Figura B**.



**Figura B.** Fluxograma da seleção dos estudos.

## C) Resultados e síntese de dados

- Descrição dos estudos incluídos



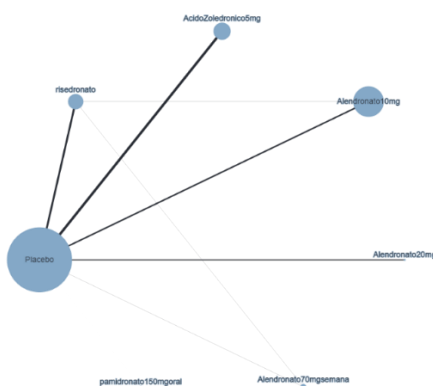
Os estudos incluídos foram descritos narrativamente. As informações sobre cada um deles pode ser consultada no Relatório de Recomendação nº 741, de junho de 2022 <sup>2</sup>, disponível no *site* da Conitec.

- Síntese dos dados

Foram conduzidas meta-análises para os desfechos de fratura geral, fratura vertebral, fratura não vertebral, DMO em coluna, em colo femoral, quadril, trocanter, evento adverso, evento adverso grave e evento adverso gastrointestinal.

### Fratura geral

A NMA foi composta por 36 estudos, os quais totalizaram 32.901 participantes. A Figura C demonstra a rede, na qual o tamanho dos nós representa o número de estudos e a espessura das linhas representa o tamanho da amostra. A NMA permitiu comparar o efeito relativo entre qualquer par de intervenções. Para este desfecho, existem sete intervenções (ácido zoledrônico 5 mg, alendronato 10 mg, alendronato 20 mg, alendronato 70 mg semana, placebo, risedronato), com 21 estimativas de efeito relativo (Quadro C). Estes resultados foram apresentados usando uma matriz chamada tabela de classificação (ou *league table*), a qual contém todas informações sobre a eficácia relativa e sua incerteza para todos os pares de intervenções possíveis. A NMA também verificou a contribuição de cada par de intervenções e de cada estudo no resultado apresentado na matriz.



**Figura C.** NMA para fratura geral em pacientes com osteoporose.

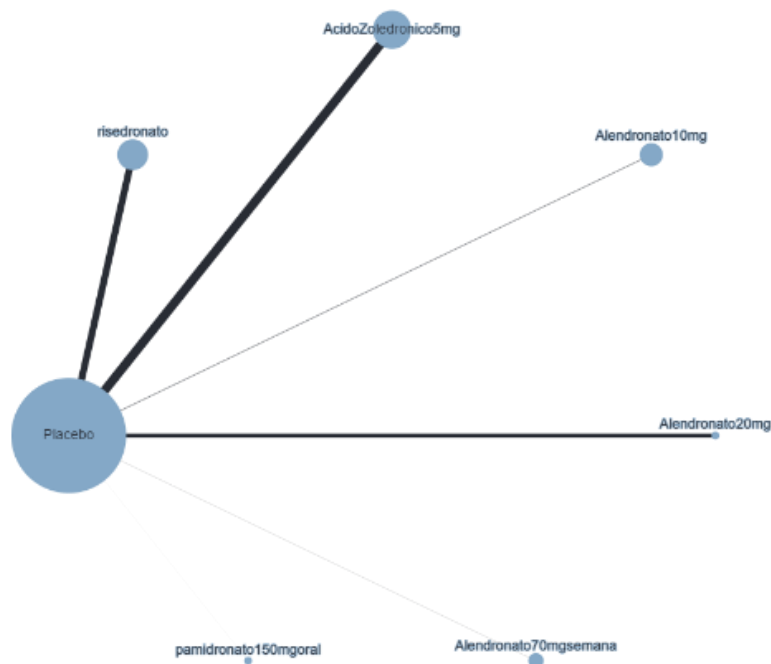
Ao considerar a NMA, o ácido zoledrônico possui menor risco para a ocorrência de fraturas quando comparado ao placebo (RR: 0,762; IC95%: 0,584 – 0,995) e não possui diferença significativa quando comparado aos demais tratamentos.

**Quadro C. League table para fratura geral em pacientes com osteoporose.**

|                                       |                         |                         |                          |                          |                                       |                         |
|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------|--------------------------|--------------------------|---------------------------------------|-------------------------|
| Ácido Zoledrônico 5mg                 | 1.008<br>(0.703, 1.444) | 0.873<br>(0.488, 1.562) | 0.899<br>(0.352, 2.294)  | 2.287<br>(0.785, 6.662)  | <b>0.762</b><br><b>(0.584, 0.995)</b> | 1.362<br>(0.943, 1.968) |
| 0.992<br>(0.693, 1.422)               | Alendronato 10 mg       | 0.866<br>(0.489, 1.534) | 0.893<br>(0.354, 2.253)  | 2.270<br>(0.784, 6.575)  | 0.757<br>(0.594, 0.964)               | 1.352<br>(0.976, 1.872) |
| 1.146<br>(0.640, 2.050)               | 1.154<br>(0.652, 2.044) | Alendronato 20 mg       | 1.030<br>(0.365, 2.904)  | 2.620<br>(0.823, 8.338)  | 0.873<br>(0.521, 1.465)               | 1.560<br>(0.877, 2.777) |
| 1.112<br>(0.436, 2.837)               | 1.120<br>(0.444, 2.828) | 0.971<br>(0.344, 2.737) | Alendronato 70 mg semana | 2.543<br>(0.646, 10.015) | 0.848<br>(0.345, 2.081)               | 1.514<br>(0.615, 3.731) |
| 0.437<br>(0.150, 1.274)               | 0.441<br>(0.152, 1.276) | 0.382<br>(0.120, 1.215) | 0.393<br>(0.100, 1.548)  | Pamidronato 150 mg oral  | 0.333<br>(0.118, 0.939)               | 0.595<br>(0.205, 1.729) |
| <b>1.312</b><br><b>(1.005, 1.712)</b> | 1.322<br>(1.037, 1.684) | 1.145<br>(0.682, 1.921) | 1.180<br>(0.481, 2.895)  | 3.000<br>(1.065, 8.449)  | Placebo                               | 1.786<br>(1.385, 2.303) |
| 0.734<br>(0.508, 1.061)               | 0.740<br>(0.534, 1.024) | 0.641<br>(0.360, 1.141) | 0.660<br>(0.268, 1.627)  | 1.679<br>(0.578, 4.878)  | 0.560<br>(0.434, 0.722)               | Risedronato             |

## Fratura vertebral

A NMA foi composta por 16 estudos, os quais totalizaram 23.816 participantes. A Figura D demonstra a rede, na qual o tamanho dos nós representa o número de estudos e a espessura das linhas representa o tamanho da amostra. A NMA permitiu comparar o efeito relativo entre qualquer par de intervenções. Para este desfecho, existem sete intervenções (ácido zoledrônico 5 mg, alendronato 10 mg, alendronato 20 mg, alendronato 70 mg semana, placebo, risedronato), com 21 estimativas de efeito relativo (Quadro D).



**Figura D.** NMA para fratura vertebral em pacientes com osteoporose.

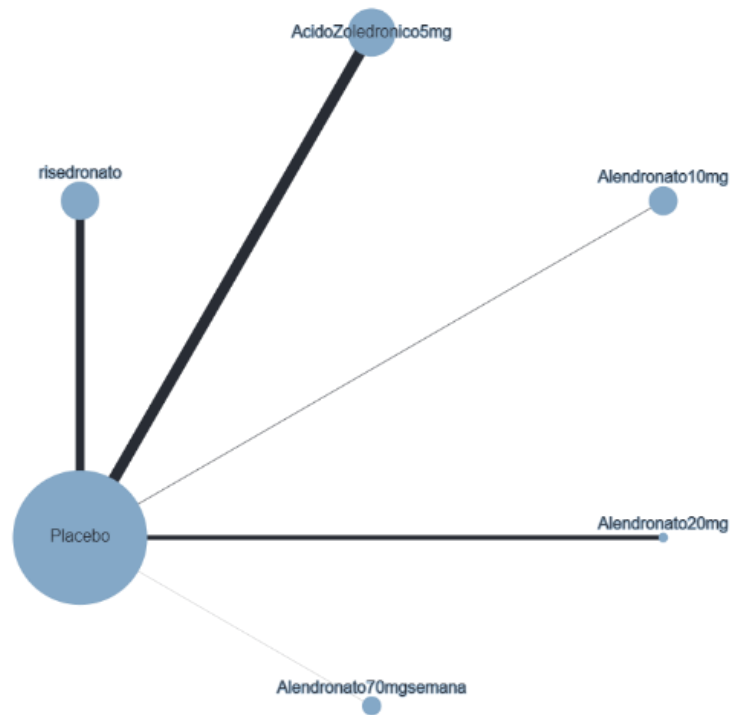
Ao considerar a NMA, o ácido zoledrônico possui menor risco para a ocorrência de fraturas vertebrais quando comparado ao alendronato 10 mg (RR: 0,200; IC95%: 0,049 – 0,815) e placebo (RR: 0,343; IC95% 0,218 – 539) e não possui diferença significativa quando comparado aos demais tratamentos.

**Quadro D.** *League table* fratura vertebral em pacientes com osteoporose.

|  |                                       |                          |                             |                            |                                       |                          |
|--|---------------------------------------|--------------------------|-----------------------------|----------------------------|---------------------------------------|--------------------------|
| Ácido Zoledrônico<br>5 mg              | <b>0.200</b><br><b>(0.049, 0.815)</b> | 0.560<br>(0.201, 1.559)  | 3.210<br>(0.145, 71.215)    | 0.579<br>(0.203, 1.652)    | <b>0.343</b><br><b>(0.218, 0.539)</b> | 0.857<br>(0.469, 1.566)  |
| <b>4.989</b><br><b>(1.226, 20.300)</b> | Alendronato<br>10 mg                  | 2.795<br>(0.556, 14.057) | 16.016<br>(0.566, 452.822)  | 2.889<br>(0.565, 14.761)   | 1.711<br>(0.453, 6.462)               | 4.275<br>(1.067, 17.126) |
| 1.785<br>(0.642, 4.966)                | 0.358<br>(0.071, 1.799)               | Alendronato<br>20 mg     | 5.730<br>(0.233, 140.710)   | 1.034<br>(0.277, 3.863)    | 0.612<br>(0.244, 1.534)               | 1.530<br>(0.562, 4.165)  |
| 0.312<br>(0.014, 6.912)                | 0.062<br>(0.002, 1.765)               | 0.175<br>(0.007, 4.286)  | Alendronato<br>70 mg semana | 0.180<br>(0.007, 4.466)    | 0.107<br>(0.005, 2.294)               | 0.267<br>(0.012, 5.881)  |
| 1.727<br>(0.605, 4.926)                | 0.346<br>(0.068, 1.768)               | 0.967<br>(0.259, 3.616)  | 5.543<br>(0.224, 137.222)   | Pamidronato<br>150 mg oral | 0.592<br>(0.230, 1.525)               | 1.480<br>(0.530, 4.133)  |
| <b>2.916</b><br><b>(1.857, 4.579)</b>  | 0.584<br>(0.155, 2.207)               | 1.633<br>(0.652, 4.092)  | 9.359<br>(0.436, 200.899)   | 1.688<br>(0.656, 4.348)    | Placebo                               | 2.499<br>(1.675, 3.727)  |
| 1.167<br>(0.638, 2.133)                | 0.234<br>(0.058, 0.937)               | 0.654<br>(0.240, 1.780)  | 3.746<br>(0.170, 82.517)    | 0.676<br>(0.242, 1.887)    | 0.400<br>(0.268, 0.597)               | Risedronato              |

## Fratura não vertebral

A NMA foi composta por 15 estudos, os quais totalizaram 23.773 participantes. A Figura E demonstra a rede, na qual o tamanho dos nós representa o número de estudos e a espessura das linhas representa o tamanho da amostra. A NMA permitiu comparar o efeito relativo entre qualquer par de intervenções. Para este desfecho, existem seis intervenções (ácido zoledrônico 5 mg, alendronato 10 mg, alendronato 20 mg, alendronato 70 mg semana, placebo, risedronato), com 153 estimativas de efeito relativo (Quadro E).



**Figura E.** NMA para fratura vertebral em pacientes com osteoporose.

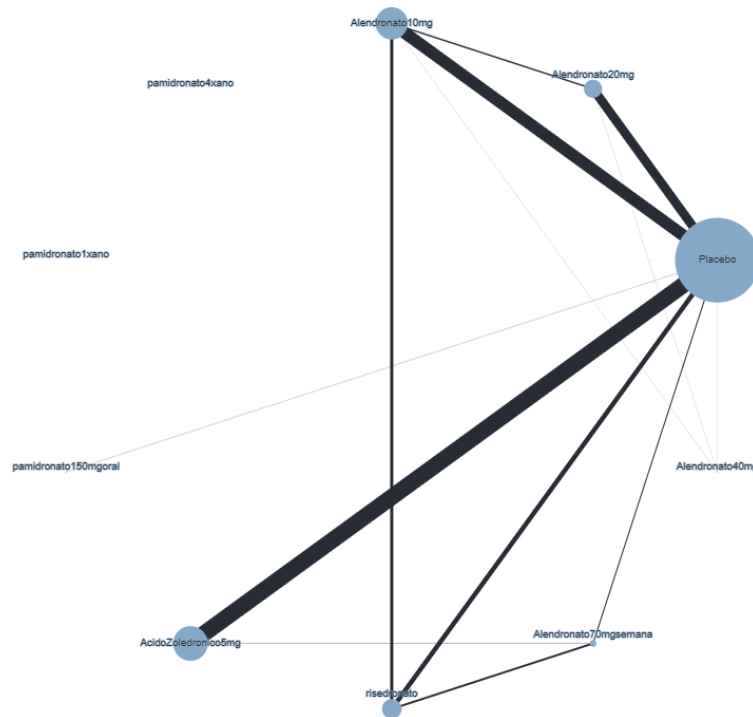
Ao considerar a NMA, o ácido zoledrônico não possui diferença significativa quando comparado aos demais tratamentos ou placebo.

**Quadro E.** *League table* fratura não vertebral em pacientes com osteoporose.

|                           |                          |                          |                             |                          |                          |
|---------------------------|--------------------------|--------------------------|-----------------------------|--------------------------|--------------------------|
| Ácido Zoledrônico<br>5 mg | 0.929<br>(0.398, 2.168)  | 1.147<br>(0.457, 2.876)  | 0.319<br>(0.033, 3.125)     | 1.020<br>(0.644, 1.614)  | 1.490<br>(0.763, 2.909)  |
| 1.077<br>(0.461, 2.513)   | Alendronato<br>10 mg     | 1.235<br>(0.424, 3.594)  | 0.344<br>(0.033, 3.587)     | 1.098<br>(0.539, 2.238)  | 1.604<br>(0.677, 3.800)  |
| 0.872<br>(0.348, 2.188)   | 0.810<br>(0.278, 2.358)  | Alendronato<br>20 mg     | 0.279<br>(0.026, 2.985)     | 0.889<br>(0.401, 1.973)  | 1.299<br>(0.511, 3.304)  |
| 3.131<br>(0.320, 30.631)  | 2.908<br>(0.279, 30.332) | 3.590<br>(0.335, 38.471) | Alendronato<br>70 mg semana | 3.193<br>(0.342, 29.809) | 4.663<br>(0.474, 45.883) |
| 0.981<br>(0.619, 1.552)   | 0.911<br>(0.447, 1.857)  | 1.124<br>(0.507, 2.494)  | 0.313<br>(0.034, 2.924)     | Placebo                  | 1.461<br>(0.898, 2.376)  |
| 0.671<br>(0.344, 1.311)   | 0.624<br>(0.263, 1.478)  | 0.770<br>(0.303, 1.958)  | 0.214<br>(0.022, 2.110)     | 0.685<br>(0.421, 1.114)  | Risedronato              |

## Densidade mineral óssea – Coluna vertebral

A NMA foi composta por 48 estudos, os quais totalizaram 28.897 participantes. A Figura F demonstra a rede na qual o tamanho dos nós representa o número de estudos e a espessura das linhas representa o tamanho da amostra. A NMA permitiu comparar o efeito relativo entre qualquer par de intervenções. Para este desfecho, existem 10 intervenções (alendronato 10 mg, alendronato 20 mg, placebo, alendronato 40 mg, alendronato 5 mg, alendronato 1 mg, alendronato 2,5 mg, alendronato 70 mg, risedronato, ácido zoledrônico 5 mg, pamidronato 150 mg, risedronato 35 mg, pamidronato 1x ano, pamidronato 4x ano ácido zoledrônico 2 mg), com 43 estimativas de efeito relativo (Quadro F).



**Figura F.** NMA para densidade mineral óssea na coluna vertebral em pacientes com osteoporose.

Ao considerar a obtenção do desfecho de densidade mineral óssea para coluna, a NMA demonstrou que o ácido zoledrônico possui aumento de 4,646% (IC 95%: 1,252 - 8,040) quando comparado ao placebo e não possui diferença significativa quando comparado aos demais tratamentos.

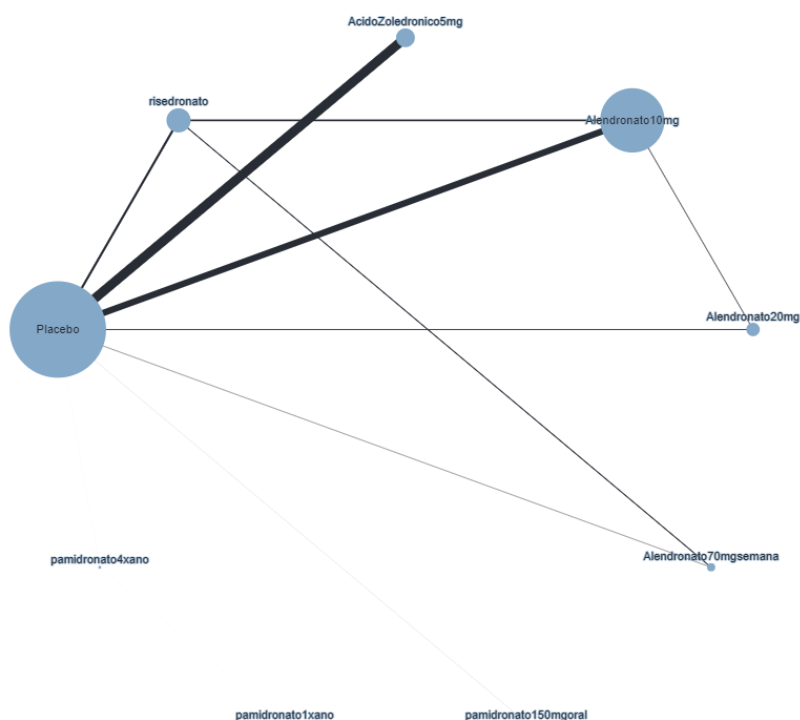
**Quadro F.** *League table* densidade mineral óssea da coluna vertebral em pacientes com osteoporose.

|  |                            |                             |                            |                                 |                                |                             |                             |                                       |                           |
|--|----------------------------|-----------------------------|----------------------------|---------------------------------|--------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|---------------------------------------|---------------------------|
| Ácido Zoledrônico 5mg                    | -0.186<br>(-4.117, 3.746)  | -1.823<br>(-6.675, 3.029)   | -1.248<br>(-10.265, 7.770) | 0.503<br>(-4.730, 5.737)        | -2.113<br>(-10.011, 5.785)     | -1.654<br>(-12.542, 9.234)  | -2.254<br>(-13.273, 8.764)  | <b>4.646</b><br><b>(1.252, 8.040)</b> | 1.837<br>(-2.699, 6.372)  |
| 0.186<br>(-3.746, 4.117)                 | <b>Alendronato 10 mg</b>   | -1.638<br>(-5.174, 1.899)   | -1.062<br>(-9.427, 7.304)  | 0.689<br>(-4.181, 5.559)        | -1.928<br>(-9.336, 5.481)      | -1.469<br>(-12.007, 9.069)  | -2.069<br>(-12.742, 8.604)  | 4.831<br>(2.827, 6.836)               | 2.022<br>(-1.374, 5.418)  |
| 1.823<br>(-3.029, 6.675)                 | 1.638<br>(-1.899, 5.174)   | <b>Alendronato 20 mg</b>    | 0.576<br>(-7.949, 9.100)   | 2.326<br>(-3.344, 7.997)        | -0.290<br>(-8.223, 7.643)      | 0.169<br>(-10.744, 11.082)  | -0.431<br>(-11.475, 10.612) | 6.469<br>(2.996, 9.942)               | 3.660<br>(-0.903, 8.222)  |
| 1.248<br>(-7.770, 10.265)                | 1.062<br>(-7.304, 9.427)   | -0.576<br>(-9.100, 7.949)   | <b>Alendronato 40 mg</b>   | 1.751<br>(-7.731, 11.232)       | -0.866<br>(-11.852, 10.120)    | -0.407<br>(-13.706, 12.892) | -1.007<br>(-14.413, 12.399) | 5.893<br>(-2.463, 14.250)             | 3.084<br>(-5.776, 11.944) |
| -0.503<br>(-5.737, 4.730)                | -0.689<br>(-5.559, 4.181)  | -2.326<br>(-7.997, 3.344)   | -1.751<br>(-11.232, 7.731) | <b>Alendronato 70 mg semana</b> | -2.616<br>(-11.059, 5.826)     | -2.158<br>(-13.447, 9.131)  | -2.758<br>(-14.173, 8.657)  | 4.142<br>(-0.375, 8.660)              | 1.333<br>(-3.559, 6.225)  |
| 2.113<br>(-5.785, 10.011)                | 1.928<br>(-5.481, 9.336)   | 0.290<br>(-7.643, 8.223)    | 0.866<br>(-10.120, 11.852) | 2.616<br>(-5.826, 11.059)       | <b>Pamidronato 150 mg oral</b> | 0.459<br>(-12.107, 13.024)  | -0.141<br>(-12.820, 12.538) | 6.759<br>(-0.373, 13.891)             | 3.950<br>(-3.836, 11.735) |
| 1.654<br>(-9.234, 12.542)                | 1.469<br>(-9.069, 12.007)  | -0.169<br>(-11.082, 10.744) | 0.407<br>(-12.892, 13.706) | 2.158<br>(-9.131, 13.447)       | -0.459<br>(-13.024, 12.107)    | <b>Pamidronato 1x ano</b>   | -0.600<br>(-11.010, 9.810)  | 6.300<br>(-4.045, 16.645)             | 3.491<br>(-7.315, 14.297) |
| 2.254<br>(-8.764, 13.273)                | 2.069<br>(-8.604, 12.742)  | 0.431<br>(-10.612, 11.475)  | 1.007<br>(-12.399, 14.413) | 2.758<br>(-8.657, 14.173)       | 0.141<br>(-12.538, 12.820)     | 0.600<br>(-9.810, 11.010)   | <b>Pamidronato 4x ano</b>   | 6.900<br>(-3.583, 17.383)             | 4.091<br>(-6.847, 15.029) |
| <b>-4.646</b><br><b>(-8.040, -1.252)</b> | -4.831<br>(-6.836, -2.827) | -6.469<br>(-9.942, -2.996)  | -5.893<br>(-14.250, 2.463) | -4.142<br>(-8.660, 0.375)       | -6.759<br>(-13.891, 0.373)     | -6.300<br>(-16.645, 4.045)  | -6.900<br>(-17.383, 3.583)  | <b>Placebo</b>                        | -2.809<br>(-5.931, 0.313) |
| -1.837<br>(-6.372, 2.699)                | -2.022<br>(-5.418, 1.374)  | -3.660<br>(-8.222, 0.903)   | -3.084<br>(-11.944, 5.776) | -1.333<br>(-6.225, 3.559)       | -3.950<br>(-11.735, 3.836)     | -3.491<br>(-14.297, 7.315)  | -4.091<br>(-15.029, 6.847)  | 2.809<br>(-0.313, 5.931)              | <b>Risedronato</b>        |



## Densidade mineral óssea – Colo femoral

A NMA foi composta por 39 estudos, os quais totalizaram 23.451 participantes. A Figura G demonstra a rede, na qual o tamanho dos nós representa o número de estudos e a espessura das linhas representa o tamanho da amostra. A NMA permitiu comparar o efeito relativo entre qualquer par de intervenções. Para este desfecho, existem nove intervenções (ácido zoledrônico 5 mg, alendronato 10 mg, alendronato 20 mg, alendronato 70 mg semana, pamidronato 150 mg oral, pamidronato 1x IV, pamidronato 4x IV, placebo, risedronato), com 153 estimativas de efeito relativo (Quadro G).



**Figura G.** NMA para densidade mineral óssea no colo femoral em pacientes com osteoporose.

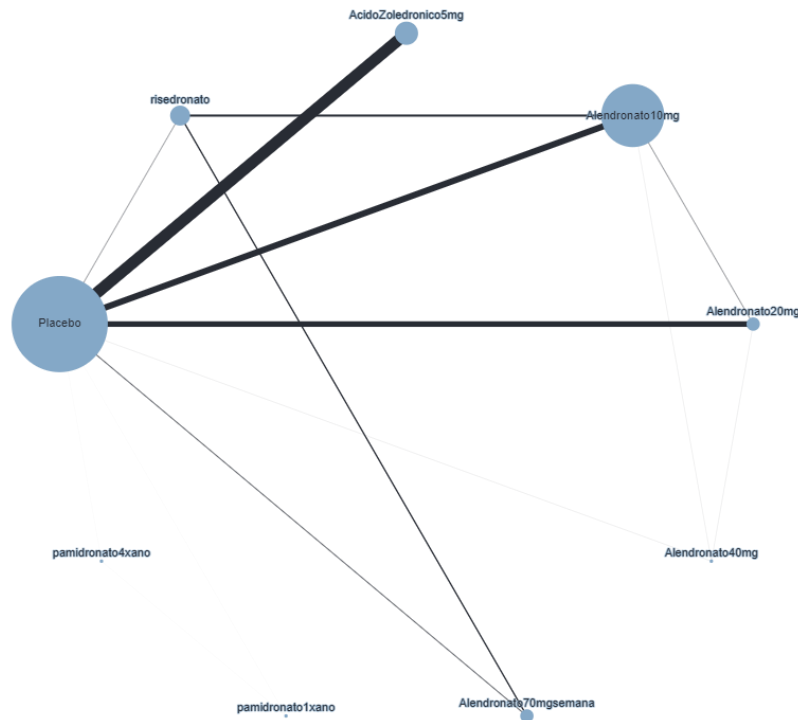
Ao considerar a obtenção do desfecho de densidade mineral óssea para colo femoral, a NMA demonstrou que o ácido zoledrônico possui aumento de 2,785% (IC95%: 0,086 - 5,484) quando comparado ao placebo e não possui diferença significativa quando comparado aos demais tratamentos.

**Quadro G.** *League table* densidade mineral óssea do colo femoral em pacientes com osteoporose.

|  |                            |                            |                            |                           |                            |                            |                                       |                            |
|--|----------------------------|----------------------------|----------------------------|---------------------------|----------------------------|----------------------------|---------------------------------------|----------------------------|
| Ácido Zoledrônico 5mg                    | -0.079<br>(-3.177, 3.018)  | -0.674<br>(-4.606, 3.257)  | 0.756<br>(-4.146, 5.659)   | 4.595<br>(-3.019, 12.209) | -1.515<br>(-9.708, 6.678)  | -1.515<br>(-9.720, 6.689)  | <b>2.785</b><br><b>(0.086, 5.484)</b> | 1.648<br>(-2.033, 5.328)   |
| 0.079<br>(-3.018, 3.177)                 | Alendronato 10 mg          | -0.595<br>(-3.454, 2.264)  | 0.836<br>(-3.436, 5.107)   | 4.674<br>(-2.606, 11.954) | -1.436<br>(-9.319, 6.448)  | -1.436<br>(-9.331, 6.460)  | 2.864<br>(1.344, 4.384)               | 1.727<br>(-0.910, 4.364)   |
| 0.674<br>(-3.257, 4.606)                 | 0.595<br>(-2.264, 3.454)   | Alendronato 20 mg          | 1.431<br>(-3.521, 6.382)   | 5.269<br>(-2.403, 12.941) | -0.841<br>(-9.088, 7.406)  | -0.841<br>(-9.099, 7.418)  | 3.459<br>(0.600, 6.318)               | 2.322<br>(-1.369, 6.013)   |
| -0.756<br>(-5.659, 4.146)                | -0.836<br>(-5.107, 3.436)  | -1.431<br>(-6.382, 3.521)  | Alendronato 70 mg semana   | 3.839<br>(-4.373, 12.050) | -2.271<br>(-11.023, 6.480) | -2.271<br>(-11.034, 6.491) | 2.029<br>(-2.064, 6.121)              | 0.891<br>(-3.201, 4.984)   |
| -4.595<br>(-12.209, 3.019)               | -4.674<br>(-11.954, 2.606) | -5.269<br>(-12.941, 2.403) | -3.839<br>(-12.050, 4.373) | Pamidronato 150 mg oral   | -6.110<br>(-16.623, 4.403) | -6.110<br>(-16.632, 4.412) | -1.810<br>(-8.929, 5.309)             | -2.947<br>(-10.493, 4.599) |
| 1.515<br>(-6.678, 9.708)                 | 1.436<br>(-6.448, 9.319)   | 0.841<br>(-7.406, 9.088)   | 2.271<br>(-6.480, 11.023)  | 6.110<br>(-4.403, 16.623) | Pamidronato 1x ano         | 0.000<br>(-7.411, 7.411)   | 4.300<br>(-3.436, 12.036)             | 3.163<br>(-4.967, 11.293)  |
| 1.515<br>(-6.689, 9.720)                 | 1.436<br>(-6.460, 9.331)   | 0.841<br>(-7.418, 9.099)   | 2.271<br>(-6.491, 11.034)  | 6.110<br>(-4.412, 16.632) | 0.000<br>(-7.411, 7.411)   | Pamidronato 4x ano         | 4.300<br>(-3.448, 12.048)             | 3.163<br>(-4.979, 11.305)  |
| <b>-2.785</b><br><b>(-5.484, -0.086)</b> | -2.864<br>(-4.384, -1.344) | -3.459<br>(-6.318, -0.600) | -2.029<br>(-6.121, 2.064)  | 1.810<br>(-5.309, 8.929)  | -4.300<br>(-12.036, 3.436) | -4.300<br>(-12.048, 3.448) | Placebo                               | -1.137<br>(-3.639, 1.365)  |
| -1.648<br>(-5.328, 2.033)                | -1.727<br>(-4.364, 0.910)  | -2.322<br>(-6.013, 1.369)  | -0.891<br>(-4.984, 3.201)  | 2.947<br>(-4.599, 10.493) | -3.163<br>(-11.293, 4.967) | -3.163<br>(-11.305, 4.979) | 1.137<br>(-1.365, 3.639)              | Risedronato                |

## Densidade mineral óssea – Quadril

A NMA foi composta por 32 estudos, os quais totalizaram 24.434 participantes. A Figura H demonstra a rede, na qual o tamanho dos nós representa o número de estudos e a espessura das linhas representa o tamanho da amostra. A NMA permitiu comparar o efeito relativo entre qualquer par de intervenções. Para este desfecho, existem nove intervenções (ácido zoledrônico 5 mg, alendronato 10 mg, alendronato 20 mg, alendronato 70 mg semana, pamidronato 150 mg oral, pamidronato 1x IV, pamidronato 4x IV, placebo, risedronato), com 153 estimativas de efeito relativo (Quadro H).



**Figura H.** NMA para densidade mineral óssea no quadril em pacientes com osteoporose.

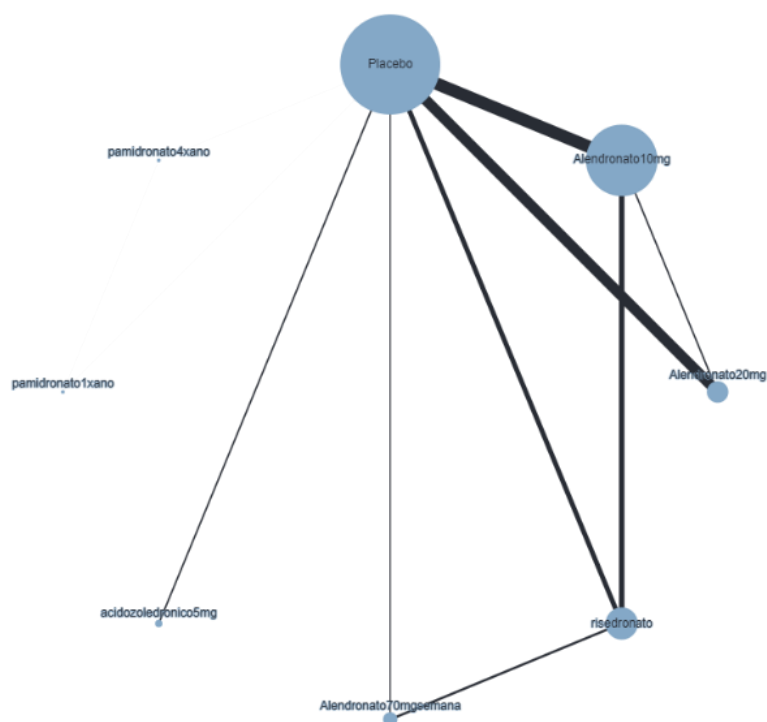
Ao considerar a obtenção do desfecho de densidade mineral óssea para quadril, a NMA demonstrou que o ácido zoledrônico possui aumento de 3,730% (IC95%: 1,244 - 6,216) quando comparado ao placebo e não possui diferença significativa quando comparado aos demais tratamentos.

**Quadro H.** League table densidade mineral óssea do quadril em pacientes com osteoporose.

|  |                            |                            |                           |                           |                            |                            |                                       |                           |
|--|----------------------------|----------------------------|---------------------------|---------------------------|----------------------------|----------------------------|---------------------------------------|---------------------------|
| Ácido Zoledrônico 5 mg                   | 0.634<br>(-2.330, 3.598)   | -0.034<br>(-3.939, 3.872)  | 0.403<br>(-5.647, 6.453)  | 1.526<br>(-2.645, 5.697)  | 0.530<br>(-7.001, 8.062)   | -1.070<br>(-8.526, 6.386)  | <b>3.730</b><br><b>(1.244, 6.216)</b> | 2.472<br>(-1.341, 6.284)  |
| -0.634<br>(-3.598, 2.330)                | Alendronato 10 mg          | -0.667<br>(-3.765, 2.430)  | -0.231<br>(-5.763, 5.301) | 0.892<br>(-2.682, 4.466)  | -0.104<br>(-7.394, 7.187)  | -1.704<br>(-8.916, 5.509)  | 3.096<br>(1.482, 4.710)               | 1.838<br>(-1.031, 4.706)  |
| 0.034<br>(-3.872, 3.939)                 | 0.667<br>(-2.430, 3.765)   | Alendronato 20 mg          | 0.436<br>(-5.287, 6.160)  | 1.560<br>(-2.898, 6.017)  | 0.564<br>(-7.158, 8.285)   | -1.036<br>(-8.684, 6.611)  | 3.764<br>(0.751, 6.776)               | 2.505<br>(-1.537, 6.547)  |
| -0.403<br>(-6.453, 5.647)                | 0.231<br>(-5.301, 5.763)   | -0.436<br>(-6.160, 5.287)  | Alendronato 40 mg         | 1.123<br>(-5.292, 7.538)  | 0.127<br>(-8.871, 9.125)   | -1.473<br>(-10.409, 7.462) | 3.327<br>(-2.189, 8.843)              | 2.068<br>(-4.056, 8.193)  |
| -1.526<br>(-5.697, 2.645)                | -0.892<br>(-4.466, 2.682)  | -1.560<br>(-6.017, 2.898)  | -1.123<br>(-7.538, 5.292) | Alendronato 70 mg semana  | -0.996<br>(-8.855, 6.863)  | -2.596<br>(-10.383, 5.191) | 2.204<br>(-1.145, 5.553)              | 0.946<br>(-2.680, 4.571)  |
| -0.530<br>(-8.062, 7.001)                | 0.104<br>(-7.187, 7.394)   | -0.564<br>(-8.285, 7.158)  | -0.127<br>(-9.125, 8.871) | 0.996<br>(-6.863, 8.855)  | Pamidronato 1x ano         | -1.600<br>(-8.851, 5.651)  | 3.200<br>(-3.909, 10.309)             | 1.942<br>(-5.733, 9.616)  |
| 1.070<br>(-6.386, 8.526)                 | 1.704<br>(-5.509, 8.916)   | 1.036<br>(-6.611, 8.684)   | 1.473<br>(-7.462, 10.409) | 2.596<br>(-5.191, 10.383) | 1.600<br>(-5.651, 8.851)   | Pamidronato 4x ano         | 4.800<br>(-2.230, 11.830)             | 3.542<br>(-4.059, 11.142) |
| <b>-3.730</b><br><b>(-6.216, -1.244)</b> | -3.096<br>(-4.710, -1.482) | -3.764<br>(-6.776, -0.751) | -3.327<br>(-8.843, 2.189) | -2.204<br>(-5.553, 1.145) | -3.200<br>(-10.309, 3.909) | -4.800<br>(-11.830, 2.230) | Placebo                               | -1.258<br>(-4.149, 1.632) |
| -2.472<br>(-6.284, 1.341)                | -1.838<br>(-4.706, 1.031)  | -2.505<br>(-6.547, 1.537)  | -2.068<br>(-8.193, 4.056) | -0.946<br>(-4.571, 2.680) | -1.942<br>(-9.616, 5.733)  | -3.542<br>(-11.142, 4.059) | 1.258<br>(-1.632, 4.149)              | Risedronato               |

## Densidade mineral óssea – Trocanter

A NMA foi composta por 32 estudos, os quais totalizaram 18.888 participantes. A Figura I demonstra a rede, na qual o tamanho dos nós representa o número de estudos e a espessura das linhas representa o tamanho da amostra. A NMA permitiu comparar o efeito relativo entre qualquer par de intervenções. Para este desfecho, existem oito intervenções (ácido zoledrônico 5 mg, alendronato 10 mg, alendronato 20 mg, alendronato 70 mg semana, pamidronato 150 mg oral, pamidronato 1x IV, pamidronato 4x IV, placebo, risedronato), com 153 estimativas de efeito relativo (Quadro I).



**Figura I.** NMA para densidade mineral óssea no trocanter em pacientes com osteoporose.

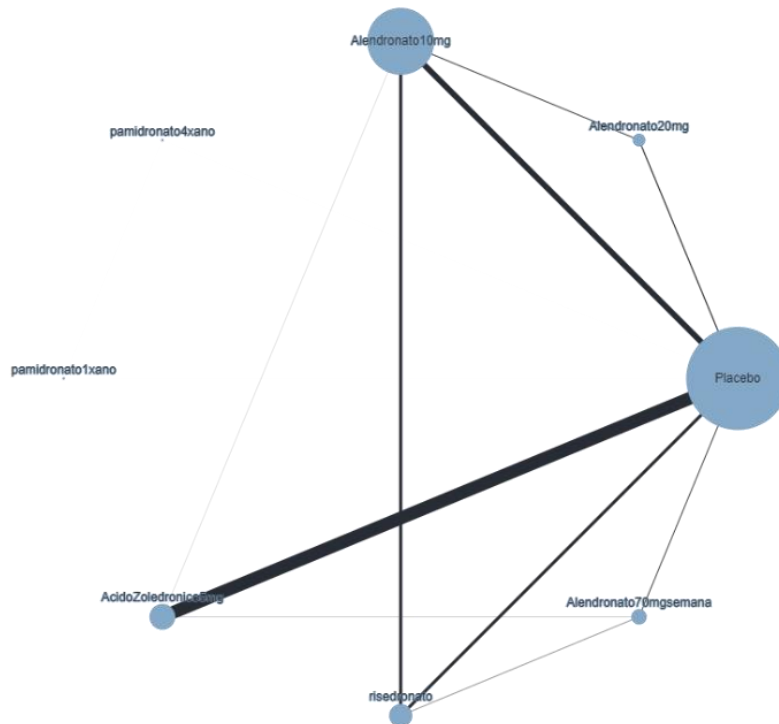
Ao considerar a obtenção do desfecho de densidade mineral óssea para trocanter, a NMA demonstrou que o ácido zoledrônico não possui diferença significativa quando comparado aos demais tratamentos e ao placebo.

**Quadro I.** League table densidade mineral óssea do trocanter em pacientes com osteoporose.

|                             |                             |                             |                             |                             |                             |                           |                            |
|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|---------------------------|----------------------------|
| Ácido zoledrônico 5 mg      | 0.791<br>(-7.340, 8.922)    | 0.939<br>(-7.798, 9.677)    | 1.438<br>(-8.006, 10.882)   | 1.725<br>(-12.332, 15.782)  | -1.975<br>(-16.338, 12.388) | 4.525<br>(-3.192, 12.242) | 2.081<br>(-6.524, 10.686)  |
| -0.791<br>(-8.922, 7.340)   | Alendronato 10 mg           | 0.148<br>(-4.053, 4.348)    | 0.647<br>(-5.222, 6.516)    | 0.934<br>(-11.092, 12.959)  | -2.766<br>(-15.147, 9.614)  | 3.734<br>(1.173, 6.294)   | 1.290<br>(-2.774, 5.354)   |
| -0.939<br>(-9.677, 7.798)   | -0.148<br>(-4.348, 4.053)   | Alendronato 20 mg           | 0.499<br>(-6.258, 7.256)    | 0.786<br>(-11.658, 13.229)  | -2.914<br>(-15.701, 9.873)  | 3.586<br>(-0.511, 7.683)  | 1.142<br>(-4.271, 6.556)   |
| -1.438<br>(-10.882, 8.006)  | -0.647<br>(-6.516, 5.222)   | -0.499<br>(-7.256, 6.258)   | Alendronato 70 mg semana    | 0.287<br>(-12.662, 13.236)  | -3.413<br>(-16.693, 9.867)  | 3.087<br>(-2.357, 8.530)  | 0.643<br>(-5.099, 6.386)   |
| -1.725<br>(-15.782, 12.332) | -0.934<br>(-12.959, 11.092) | -0.786<br>(-13.229, 11.658) | -0.287<br>(-13.236, 12.662) | Pamidronato 1x ano          | -3.700<br>(-15.713, 8.313)  | 2.800<br>(-8.950, 14.550) | 0.356<br>(-11.994, 12.707) |
| 1.975<br>(-12.388, 16.338)  | 2.766<br>(-9.614, 15.147)   | 2.914<br>(-9.873, 15.701)   | 3.413<br>(-9.867, 16.693)   | 3.700<br>(-8.313, 15.713)   | Pamidronato 4x ano          | 6.500<br>(-5.613, 18.613) | 4.056<br>(-8.641, 16.753)  |
| -4.525<br>(-12.242, 3.192)  | -3.734<br>(-6.294, -1.173)  | -3.586<br>(-7.683, 0.511)   | -3.087<br>(-8.530, 2.357)   | -2.800<br>(-14.550, 8.950)  | -6.500<br>(-18.613, 5.613)  | Placebo                   | -2.444<br>(-6.250, 1.363)  |
| -2.081<br>(-10.686, 6.524)  | -1.290<br>(-5.354, 2.774)   | -1.142<br>(-6.556, 4.271)   | -0.643<br>(-6.386, 5.099)   | -0.356<br>(-12.707, 11.994) | -4.056<br>(-16.753, 8.641)  | 2.444<br>(-1.363, 6.250)  | Risedronato                |

## Evento adverso

A NMA foi composta por 46 estudos, os quais totalizaram 23.605 participantes. A Figura J demonstra a rede, na qual o tamanho dos nós representa o número de estudos e a espessura das linhas representa o tamanho da amostra. A NMA permitiu comparar o efeito relativo entre qualquer par de intervenções. Para este desfecho, existem oito intervenções (Ácido zoledrônico 5 mg, alendronato 10 mg, alendronato 20 mg, alendronato 70 mg semana, pamidronato 150 mg oral, pamidronato 1x IV, pamidronato 4x IV, placebo, risedronato), com 153 estimativas de efeito relativo (Quadro J).



**Figura J.** NMA para evento adverso em pacientes com osteoporose.

Ao considerar a NMA, o ácido zoledrônico possui maior risco para a ocorrência de eventos adversos quando comparado ao alendronato 70 mg de uso semanal (RR: 1,093; IC95% 1,009 – 1,184) e placebo (RR: 1,048; IC95%: 1,017 – 1,080).

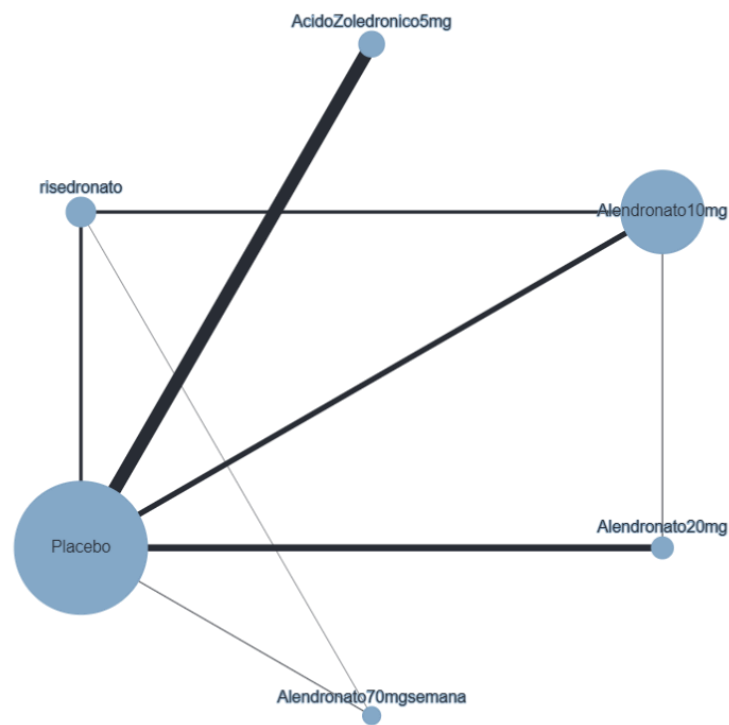
**Quadro J.** League table de eventos adversos em pacientes com osteoporose.

|                                   |                              |                              |                                     |                               |                               |                                 |                          |
|-----------------------------------|------------------------------|------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|---------------------------------|--------------------------|
| <b>Ácido Zoledrônico<br/>5 mg</b> | 1.028<br>(0.985, 1.073)      | 1.030<br>(0.964, 1.101)      | <b>1.093<br/>(1.009, 1.184)</b>     | 1.048<br>(0.023, 47.613)      | 1.048<br>(0.023, 47.613)      | <b>1.048<br/>(1.017, 1.080)</b> | 1.040<br>(0.991, 1.092)  |
| 0.973<br>(0.932, 1.015)           | <b>Alendronato<br/>10 mg</b> | 1.002<br>(0.945, 1.062)      | 1.063<br>(0.980, 1.153)             | 1.019<br>(0.022, 46.312)      | 1.019<br>(0.022, 46.312)      | 1.019<br>(0.989, 1.051)         | 1.012<br>(0.972, 1.054)  |
| 0.971<br>(0.908, 1.037)           | 0.998<br>(0.941, 1.058)      | <b>Alendronato<br/>20 mg</b> | 1.061<br>(0.964, 1.168)             | 1.017<br>(0.022, 46.238)      | 1.017<br>(0.022, 46.238)      | 1.017<br>(0.959, 1.079)         | 1.010<br>(0.944, 1.080)  |
| <b>0.915<br/>(0.845, 0.991)</b>   | 0.941<br>(0.867, 1.020)      | 0.942<br>(0.856, 1.037)      | <b>Alendronato<br/>70 mg semana</b> | 0.959<br>(0.021, 43.584)      | 0.959<br>(0.021, 43.584)      | 0.959<br>(0.888, 1.035)         | 0.952<br>(0.878, 1.031)  |
| 0.954<br>(0.021, 43.341)          | 0.981<br>(0.022, 44.563)     | 0.983<br>(0.022, 44.661)     | 1.043<br>(0.023, 47.408)            | <b>Pamidronato<br/>1x ano</b> | 1.000<br>(0.022, 45.422)      | 1.000<br>(0.022, 45.422)        | 0.993<br>(0.022, 45.092) |
| 0.954<br>(0.021, 43.341)          | 0.981<br>(0.022, 44.563)     | 0.983<br>(0.022, 44.661)     | 1.043<br>(0.023, 47.408)            | 1.000<br>(0.022, 45.422)      | <b>Pamidronato<br/>4x ano</b> | 1.000<br>(0.022, 45.422)        | 0.993<br>(0.022, 45.092) |
| <b>0.954<br/>(0.926, 0.983)</b>   | 0.981<br>(0.951, 1.011)      | 0.983<br>(0.926, 1.043)      | 1.043<br>(0.966, 1.126)             | 1.000<br>(0.022, 45.422)      | 1.000<br>(0.022, 45.422)      | <b>Placebo</b>                  | 0.993<br>(0.955, 1.031)  |
| 0.961<br>(0.916, 1.009)           | 0.988<br>(0.949, 1.029)      | 0.990<br>(0.926, 1.059)      | 1.051<br>(0.970, 1.138)             | 1.008<br>(0.022, 45.769)      | 1.008<br>(0.022, 45.769)      | 1.008<br>(0.969, 1.047)         | <b>Risedronato</b>       |



### Evento adverso grave

A NMA foi composta por 39 estudos, os quais totalizaram 26.296 participantes. A Figura K demonstra a rede, na qual o tamanho dos nós representa o número de estudos e a espessura das linhas representa o tamanho da amostra. A NMA permitiu comparar o efeito relativo entre qualquer par de intervenções. Para este desfecho, existem seis intervenções (ácido zoledrônico 5 mg, alendronato 10 mg, alendronato 20 mg, alendronato 70 mg semana, placebo, risedronato), com 153 estimativas de efeito relativo (Quadro K).



**Figura K.** NMA para evento adverso grave em pacientes com osteoporose.

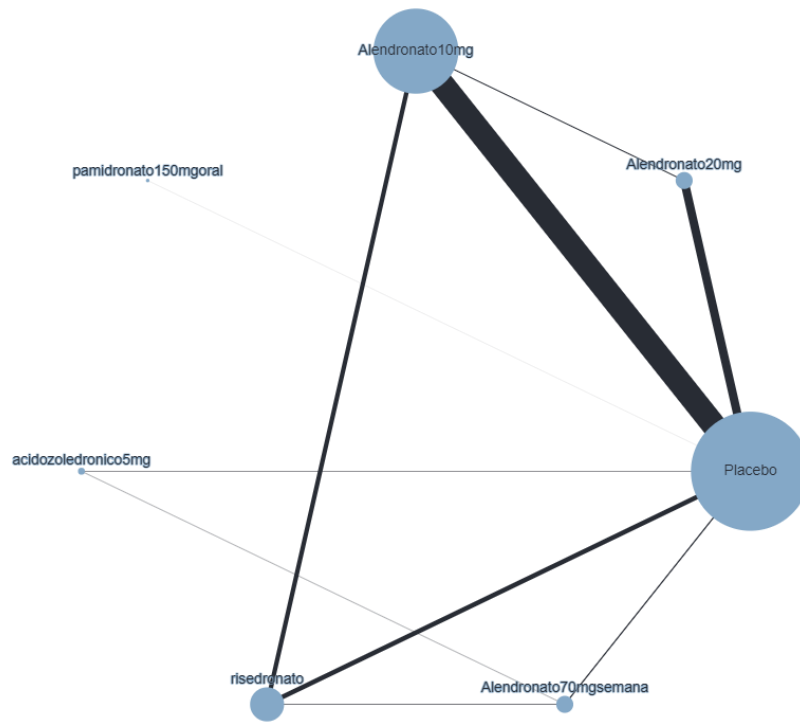
Ao considerar a NMA, o ácido zoledrônico possui maior risco para a ocorrência de eventos adversos quando comparado ao alendronato 70 mg de uso semanal (RR: 1,577; IC95%: 1,020 – 2,438).

**Quadro K.** League table de evento adverso grave em pacientes com osteoporose.

|                                       |                         |                         |                                       |                         |                         |
|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------|
| Ácido Zoledrônico<br>5 mg             | 1.044<br>(0.834, 1.306) | 0.972<br>(0.746, 1.267) | <b>1.577</b><br><b>(1.020, 2.438)</b> | 0.984<br>(0.847, 1.143) | 0.960<br>(0.753, 1.224) |
| 0.958<br>(0.766, 1.199)               | Alendronato<br>10 mg    | 0.931<br>(0.720, 1.205) | 1.511<br>(0.977, 2.337)               | 0.942<br>(0.797, 1.114) | 0.920<br>(0.749, 1.130) |
| 1.029<br>(0.789, 1.341)               | 1.074<br>(0.830, 1.389) | Alendronato<br>20 mg    | 1.622<br>(1.021, 2.577)               | 1.012<br>(0.813, 1.259) | 0.988<br>(0.744, 1.313) |
| <b>0.634</b><br><b>(0.410, 0.981)</b> | 0.662<br>(0.428, 1.024) | 0.616<br>(0.388, 0.980) | Alendronato<br>70 mg semana           | 0.624<br>(0.414, 0.939) | 0.609<br>(0.395, 0.939) |
| 1.017<br>(0.875, 1.181)               | 1.061<br>(0.898, 1.254) | 0.988<br>(0.794, 1.230) | 1.603<br>(1.065, 2.413)               | Placebo                 | 0.976<br>(0.806, 1.182) |
| 1.041<br>(0.817, 1.328)               | 1.087<br>(0.885, 1.335) | 1.012<br>(0.762, 1.345) | 1.642<br>(1.065, 2.531)               | 1.024<br>(0.846, 1.240) | Risedronato             |

### Evento adverso gastrointestinal

A NMA foi composta por 39 estudos, os quais totalizaram 26.413 participantes. A Figura L demonstra a rede, na qual o tamanho dos nós representa o número de estudos e a espessura das linhas representa o tamanho da amostra. A NMA permitiu comparar o efeito relativo entre qualquer par de intervenções. Para este desfecho, existem sete intervenções (ácido zoledrônico 5 mg, alendronato 10 mg, alendronato 20 mg, alendronato 70 mg semana, placebo, risedronato), com 153 estimativas de efeito relativo (Quadro L).



**Figura L.** NMA para evento adverso gastrointestinal em pacientes com osteoporose.

Ao considerar a NMA, o ácido zoledrônico não possui maior risco para a ocorrência de eventos adversos gastrointestinais.

**Quadro L. League table de evento adverso gastrointestinal em pacientes com osteoporose.**

|                          |                         |                         |                             |                            |                         |                         |
|--------------------------|-------------------------|-------------------------|-----------------------------|----------------------------|-------------------------|-------------------------|
| Ácido Zoledrônico<br>5mg | 1.445<br>(0.791, 2.641) | 1.615<br>(0.872, 2.989) | 1.781<br>(0.949, 3.342)     | 1.507<br>(0.675, 3.361)    | 1.593<br>(0.876, 2.898) | 1.581<br>(0.859, 2.909) |
| 0.692<br>(0.379, 1.265)  | Alendronato<br>10 mg    | 1.118<br>(0.952, 1.312) | 1.233<br>(0.969, 1.569)     | 1.043<br>(0.607, 1.791)    | 1.103<br>(1.018, 1.194) | 1.094<br>(0.964, 1.242) |
| 0.619<br>(0.335, 1.146)  | 0.895<br>(0.762, 1.050) | Alendronato<br>20 mg    | 1.103<br>(0.839, 1.451)     | 0.933<br>(0.536, 1.625)    | 0.987<br>(0.852, 1.144) | 0.979<br>(0.809, 1.185) |
| 0.561<br>(0.299, 1.053)  | 0.811<br>(0.638, 1.032) | 0.907<br>(0.689, 1.192) | Alendronato<br>70 mg semana | 0.846<br>(0.472, 1.515)    | 0.895<br>(0.710, 1.128) | 0.888<br>(0.696, 1.132) |
| 0.664<br>(0.298, 1.481)  | 0.959<br>(0.558, 1.647) | 1.072<br>(0.615, 1.867) | 1.182<br>(0.660, 2.118)     | Pamidronato<br>150 mg oral | 1.058<br>(0.620, 1.806) | 1.050<br>(0.606, 1.818) |
| 0.628<br>(0.345, 1.141)  | 0.907<br>(0.837, 0.982) | 1.013<br>(0.874, 1.174) | 1.118<br>(0.886, 1.409)     | 0.945<br>(0.554, 1.614)    | Placebo                 | 0.992<br>(0.875, 1.125) |
| 0.632<br>(0.344, 1.164)  | 0.914<br>(0.805, 1.037) | 1.021<br>(0.844, 1.236) | 1.126<br>(0.884, 1.436)     | 0.953<br>(0.550, 1.650)    | 1.008<br>(0.889, 1.142) | Risedronato             |

#### D) Avaliação do risco de viés

De modo geral, os estudos apresentaram algumas preocupações. No total, 15 estudos apresentaram baixo viés global; 30, algumas preocupações e 25, alto risco de viés. Os principais motivos para redução foram randomização, desvio das intervenções pretendidas, dados perdidos e mensuração do desfecho. A avaliação de cada estudo está descrita no Quadro M.

**Quadro M.** Sumário da avaliação do risco de viés dos ECR por meio da ferramenta Rob2.

| Estudo                               | Randomização | Desvio das intervenções pretendidas | Dados perdidos | Mensuração do desfecho | Seleção do resultado relatado | Viés global |
|--------------------------------------|--------------|-------------------------------------|----------------|------------------------|-------------------------------|-------------|
| Adachi 2009 <sup>(14)</sup>          | +            | +                                   | ?              | +                      | +                             | ?           |
| Adami 1993 <sup>(15)</sup>           | +            | +                                   | +              | ?                      | +                             | ?           |
| Adami 1995 <sup>(16)</sup>           | -            | +                                   | +              | +                      | +                             | -           |
| Ascott-Evans 2003 <sup>(17)</sup>    | +            | ?                                   | +              | +                      | ?                             | ?           |
| Bai 2013 <sup>(18)</sup>             | -            | -                                   | -              | ?                      | -                             | -           |
| Bauer 2000 <sup>(19)</sup>           | +            | +                                   | +              | +                      | +                             | +           |
| Bell 2002 <sup>(20)</sup>            | +            | ?                                   | +              | +                      | +                             | ?           |
| Black 2015 <sup>(21)</sup>           | +            | +                                   | ?              | +                      | ?                             | ?           |
| Bone 2000 <sup>(22)</sup>            | -            | +                                   | +              | ?                      | +                             | -           |
| Bonnick 2006 <sup>(23)</sup>         | +            | +                                   | -              | +                      | +                             | -           |
| Bonnick 2007 <sup>(24)</sup>         | +            | +                                   | -              | +                      | ?                             | -           |
| Boonen 2009 <sup>(25)</sup>          | ?            | ?                                   | +              | ?                      | +                             | ?           |
| Boonen 2012 <sup>(26)</sup>          | +            | ?                                   | ?              | ?                      | +                             | ?           |
| Boutsen 2001 <sup>(27)</sup>         | -            | +                                   | +              | +                      | -                             | -           |
| Brumsen 2002 <sup>(28)</sup>         | +            | +                                   | ?              | +                      | +                             | ?           |
| Chao 2013 <sup>(29)</sup>            | +            | -                                   | -              | -                      | -                             | -           |
| Chesnut 1995 <sup>(30)</sup>         | -            | +                                   | +              | ?                      | +                             | -           |
| Chevrel 2006 <sup>(31)</sup>         | +            | -                                   | +              | +                      | +                             | -           |
| Clemmesen 1997 <sup>(32)</sup>       | -            | +                                   | ?              | +                      | +                             | -           |
| Cryer 2005 <sup>(33)</sup>           | +            | +                                   | -              | +                      | +                             | -           |
| Devogelaer 1996 <sup>(34)</sup>      | -            | +                                   | +              | ?                      | +                             | -           |
| Downs 2000 <sup>(35)</sup>           | -            | ?                                   | ?              | +                      | +                             | -           |
| Eastell 2011 <sup>(36)</sup>         | -            | ?                                   | +              | +                      | +                             | -           |
| Eisman 2004 <sup>(37)</sup>          | +            | +                                   | +              | +                      | +                             | ?           |
| FIT I 1996 <sup>(38)</sup>           | +            | +                                   | +              | +                      | +                             | +           |
| FIT II 1998 <sup>(39)</sup>          | +            | +                                   | +              | +                      | +                             | +           |
| Fogelman 2000 <sup>(40)</sup>        | +            | +                                   | -              | +                      | +                             | -           |
| FOSIT 1999 <sup>(41)</sup>           | -            | +                                   | +              | +                      | +                             | -           |
| Greenspan 1998 <sup>(42)</sup>       | -            | +                                   | +              | ?                      | ?                             | -           |
| Greenspan 2002 <sup>(43)</sup>       | +            | +                                   | +              | ?                      | ?                             | ?           |
| Greenspan 2003 <sup>(44)</sup>       | +            | +                                   | +              | +                      | +                             | +           |
| Greenspan et al 2015 <sup>(45)</sup> | +            | +                                   | +              | +                      | +                             | +           |
| HIP 2001 <sup>(46)</sup>             | +            | +                                   | ?              | +                      | +                             | ?           |

| Estudo                           | Randomização | Desvio das intervenções pretendidas | Dados perdidos | Mensuração do desfecho | Seleção do resultado relatado | Viés global |
|----------------------------------|--------------|-------------------------------------|----------------|------------------------|-------------------------------|-------------|
| HORIZON-PFT <sup>(47, 48)</sup>  | +            | +                                   | +              | +                      | +                             | +           |
| Hosking 2003 <sup>(49)</sup>     | +            | +                                   | ?              | +                      | +                             | ?           |
| Huang 2017 <sup>(50)</sup>       | +            | ?                                   | ?              | +                      | ?                             | ?           |
| Hwang et al 2011 <sup>(51)</sup> | +            | +                                   | +              | +                      | -                             | -           |
| Ilter 2006 <sup>(52)</sup>       | -            | +                                   | -              | +                      | +                             | +           |
| Ito 2018 <sup>(53)</sup>         | +            | +                                   | +              | +                      | ?                             | ?           |
| Johnnell 2002 <sup>(54)</sup>    | +            | +                                   | +              | +                      | +                             | +           |
| Kalder 2015 <sup>(55)</sup>      | +            | +                                   | +              | +                      | +                             | +           |
| Kung 2000 <sup>(56)</sup>        | +            | ?                                   | +              | +                      | +                             | ?           |
| Lau 2000 <sup>(57)</sup>         | +            | +                                   | ?              | +                      | +                             | ?           |
| Lems 2006 <sup>(58)</sup>        | -            | ?                                   | +              | +                      | +                             | -           |
| Leung 2005 <sup>(59)</sup>       | +            | ?                                   | +              | +                      | +                             | ?           |
| Lewiecki 2007 <sup>(60)</sup>    | +            | +                                   | -              | +                      | +                             | -           |
| Liang 2017 <sup>(61)</sup>       | +            | +                                   | -              | +                      | +                             | -           |
| Lindsay 1999 <sup>(62)</sup>     | +            | ?                                   | ?              | +                      | ?                             | ?           |
| McClung 1998 <sup>(63)</sup>     | +            | ?                                   | ?              | +                      | +                             | ?           |
| McClung 2006 <sup>(64)</sup>     | +            | +                                   | ?              | +                      | +                             | +           |
| McClung 2007 <sup>(65)</sup>     | +            | +                                   | +              | +                      | +                             | +           |
| McClung 2009 <sup>(66)</sup>     | +            | +                                   | +              | +                      | +                             | +           |
| Milller 2004 <sup>(67)</sup>     | +            | +                                   | -              | +                      | +                             | -           |
| Murphy 2001 <sup>(68)</sup>      | +            | ?                                   | ?              | +                      | +                             | ?           |
| Nakamura 2017 <sup>(69)</sup>    | +            | ?                                   | +              | +                      | +                             | ?           |
| Orwoll 2000 <sup>(70)</sup>      | +            | ?                                   | +              | +                      | ?                             | ?           |
| Orwoll 2010 <sup>(71)</sup>      | +            | ?                                   | +              | +                      | +                             | ?           |
| Paggiosi 2014 <sup>(72)</sup>    | +            | +                                   | -              | +                      | +                             | -           |
| Palomba 2002 <sup>(73)</sup>     | +            | ?                                   | +              | +                      | ?                             | ?           |
| Reid 1994 <sup>(74)</sup>        | +            | +                                   | ?              | +                      | ?                             | ?           |
| Reid 2002 <sup>(75)</sup>        | +            | +                                   | +              | +                      | +                             | +           |
| Reid 2008 <sup>(76)</sup>        | +            | +                                   | ?              | +                      | +                             | ?           |
| Rosen 2005 <sup>(77)</sup>       | +            | ?                                   | -              | +                      | ?                             | -           |
| Saag 1998 <sup>(78)</sup>        | ?            | +                                   | +              | +                      | ?                             | ?           |
| Saag 2007 <sup>(79)</sup>        | +            | ?                                   | +              | +                      | ?                             | ?           |
| Shiraki 2003 <sup>(80)</sup>     | +            | ?                                   | +              | +                      | ?                             | ?           |
| Stoch 2009 <sup>(81)</sup>       | +            | ?                                   | +              | +                      | ?                             | ?           |
| Tucci 1996 <sup>(82)</sup>       | -            | +                                   | +              | ?                      | +                             | -           |
| VERT-MN 2000 <sup>(83)</sup>     | -            | +                                   | +              | +                      | ?                             | ?           |
| VERT-NA 1999 <sup>(84)</sup>     | +            | +                                   | +              | +                      | +                             | +           |

Legenda: + = baixo risco; - = alto risco; ? = algumas preocupações.

### E) Avaliação da certeza na evidência

Os Quadros N a W descrevem a avaliação da certeza da evidência por desfecho.

Quadro N. Avaliação geral da evidência – fratura geral.

| Comparações  | n  | Viés do estudo | Viés de publicação | Evidência indireta | Imprecisão | Heterogeneidade | Incoerência | Avaliação Final |
|--|----|----------------|--------------------|--------------------|------------|-----------------|-------------|-----------------|
| Ácido Zoledrônico 5 mg - Placebo                   | 9  | AP             | BR                 | NP                 | NP         | GP              | NP          | Baixo           |
| Alendronato 10 mg - Placebo                        | 15 | AP             | BR                 | NP                 | NP         | GP              | GP          | Muito Baixo     |
| Alendronato 10 mg - Risedronato                    | 1  | AP             | BR                 | NP                 | GP         | NP              | GP          | Muito Baixo     |
| Alendronato 20 mg - Placebo                        | 1  | NP             | BR                 | NP                 | GP         | NP              | NP          | Moderado        |
| Alendronato 70 mg semana - Placebo                 | 3  | AP             | BR                 | NP                 | GP         | NP              | NP          | Baixo           |
| Alendronato 70 mg semana - risedronato             | 1  | AP             | BR                 | NP                 | GP         | NP              | NP          | Baixo           |
| Pamidronato 150 mg oral - Placebo                  | 1  | AP             | BR                 | NP                 | NP         | GP              | NP          | Baixo           |
| Placebo - risedronato                              | 7  | AP             | BR                 | NP                 | NP         | NP              | GP          | Baixo           |
| Ácido Zoledrônico 5 mg – Alendronato 10 mg         | 0  | AP             | BR                 | NP                 | GP         | NP              | NP          | Baixo           |
| Ácido zoledrônico 5 mg – Alendronato 20 mg         | 0  | NP             | BR                 | NP                 | GP         | NP              | NP          | Moderado        |
| Ácido Zoledrônico 5 mg – Alendronato 70 mg semana  | 0  | AP             | BR                 | NP                 | GP         | NP              | NP          | Baixo           |
| Ácido Zoledrônico 5 mg – Pamidronato 150 mg oral   | 0  | AP             | BR                 | NP                 | GP         | NP              | NP          | Baixo           |
| Ácido Zoledrônico 5 mg – risedronato               | 0  | AP             | BR                 | NP                 | GP         | NP              | NP          | Baixo           |
| Alendronato 10 mg – Alendronato 20 mg              | 0  | AP             | BR                 | NP                 | GP         | NP              | NP          | Baixo           |
| Alendronato 10 mg – Alendronato 70 mg semana       | 0  | AP             | BR                 | NP                 | GP         | NP              | NP          | Baixo           |
| Alendronato 10 mg – pamidronato 150 mg oral        | 0  | AP             | BR                 | NP                 | GP         | NP              | NP          | Baixo           |
| Alendronato 20 mg – Alendronato 70 mg semana       | 0  | AP             | BR                 | NP                 | GP         | NP              | NP          | Baixo           |
| Alendronato 20 mg - pamidronato 150 mg oral        | 0  | AP             | BR                 | NP                 | GP         | NP              | NP          | Baixo           |
| Alendronato 20 mg - risedronato                    | 0  | AP             | BR                 | NP                 | GP         | NP              | NP          | Baixo           |
| Alendronato 70 mg semana – pamidronato 150 mg oral | 0  | AP             | BR                 | NP                 | GP         | NP              | NP          | Baixo           |

| <b>Comparações</b>                           | <b>n</b> | <b>Viés do estudo</b> | <b>Viés de publicação</b> | <b>Evidência indireta</b> | <b>Imprecisão</b> | <b>Heterogeneidade</b> | <b>Incoerência</b> | <b>Avaliação Final</b> |
|--|----------|-----------------------|---------------------------|---------------------------|-------------------|------------------------|--------------------|------------------------|
| <b>Pamidronato 150 mg oral - risedronato</b> | 0        | AP                    | BR                        | NP                        | GP                | NP                     | NP                 | Baixo                  |

Legenda: NP: nenhuma preocupação; AP: Algumas preocupações; GP: Grandes preocupações; BR: Baixo risco



**Quadro O.** Avaliação geral da evidência – fratura vertebral.

| <b>Comparações</b>  | <b>n</b> | <b>Viés do estudo</b> | <b>Viés de publicação</b> | <b>Evidência indireta</b> | <b>Imprecisão</b> | <b>Heterogeneidade</b> | <b>Incoerência</b> | <b>Avaliação final</b> |
|---|----------|-----------------------|---------------------------|---------------------------|-------------------|------------------------|--------------------|------------------------|
| <b>Alendronato 10 mg - Placebo</b>                        | 3        | GP                    | BR                        | NP                        | GP                | NP                     | GP                 | Muito baixo            |
| <b>Alendronato 20 mg - Placebo</b>                        | 1        | NP                    | BR                        | NP                        | GP                | NP                     | GP                 | Muito baixo            |
| <b>Alendronato 70 mg semana - Placebo</b>                 | 2        | AP                    | BR                        | NP                        | GP                | NP                     | GP                 | Muito baixo            |
| <b>Pamidronato 150 mg oral - Placebo</b>                  | 1        | AP                    | BR                        | NP                        | GP                | NP                     | GP                 | Muito baixo            |
| <b>Placebo - risedronato</b>                              | 4        | AP                    | BR                        | NP                        | NP                | NP                     | GP                 | Baixo                  |
| <b>Ácido Zoledrônico 5mg - Alendronato 10 mg</b>          | 0        | AP                    | BR                        | NP                        | NP                | GP                     | GP                 | Muito baixo            |
| <b>Ácido Zoledrônico 5mg - Alendronato 20 mg</b>          | 0        | NP                    | BR                        | NP                        | GP                | NP                     | GP                 | Muito baixo            |
| <b>Ácido Zoledrônico 5mg - Alendronato 70 mg semana</b>   | 0        | AP                    | BR                        | NP                        | GP                | NP                     | GP                 | Muito baixo            |
| <b>Ácido Zoledrônico 5mg - pamidronato 150 mg oral</b>    | 0        | AP                    | BR                        | NP                        | GP                | NP                     | GP                 | Muito baixo            |
| <b>Ácido Zoledrônico 5 mg - risedronato</b>               | 0        | AP                    | BR                        | NP                        | GP                | NP                     | GP                 | Muito baixo            |
| <b>Alendronato 10 mg - Alendronato 20 mg</b>              | 0        | AP                    | BR                        | NP                        | GP                | NP                     | GP                 | Muito baixo            |
| <b>Alendronato 10 mg - Alendronato 70 mg semana</b>       | 0        | GP                    | BR                        | NP                        | GP                | NP                     | GP                 | Muito baixo            |
| <b>Alendronato 10 mg - pamidronato 150 mg oral</b>        | 0        | AP                    | BR                        | NP                        | GP                | NP                     | GP                 | Muito baixo            |
| <b>Alendronato 10 mg - risedronato</b>                    | 0        | AP                    | BR                        | NP                        | NP                | GP                     | GP                 | Muito baixo            |
| <b>Alendronato 20 mg - Alendronato 70 mg semana</b>       | 0        | AP                    | BR                        | NP                        | GP                | NP                     | GP                 | Muito baixo            |
| <b>Alendronato 20 mg - pamidronato 150 mg oral</b>        | 0        | AP                    | BR                        | NP                        | GP                | NP                     | GP                 | Muito baixo            |
| <b>Alendronato 20 mg - risedronato</b>                    | 0        | AP                    | BR                        | NP                        | GP                | NP                     | GP                 | Muito baixo            |
| <b>Alendronato 70 mg semana - pamidronato 150 mg oral</b> | 0        | AP                    | BR                        | NP                        | GP                | NP                     | GP                 | Muito baixo            |

| <b>Comparações</b>                            | <b>n</b> | <b>Viés do estudo</b> | <b>Viés de publicação</b> | <b>Evidência indireta</b> | <b>Imprecisão</b> | <b>Heterogeneidade</b> | <b>Incoerência</b> | <b>Avaliação final</b> |
|---|----------|-----------------------|---------------------------|---------------------------|-------------------|------------------------|--------------------|------------------------|
| <b>Alendronato 70 mg semana - risedronato</b> | 0        | AP                    | BR                        | NP                        | GP                | NP                     | GP                 | Muito baixo            |
| <b>Pamidronato 150 mg oral - risedronato</b>  | 0        | AP                    | BR                        | NP                        | GP                | NP                     | GP                 | Muito baixo            |

Legenda: NP - nenhuma preocupação; AP - Algumas preocupações; GP - Grandes preocupações; BR - Baixo risco

**Quadro P.** Avaliação geral da evidência – fratura não vertebral.

| Comparações                                       | n | Viés do estudo | Viés de publicação | Evidência indireta | Imprecisão | Heterogeneidade | Incoerência | Avaliação final |
|---|---|----------------|--------------------|--------------------|------------|-----------------|-------------|-----------------|
| Ácido Zoledrônico 5 mg - Placebo                  | 5 | AP             | BR                 | NP                 | GP         | NP              | GP          | Muito baixo     |
| Alendronato 10 mg - Placebo                       | 3 | GP             | BR                 | NP                 | GP         | NP              | GP          | Muito baixo     |
| Alendronato 20 mg - Placebo                       | 1 | NP             | BR                 | NP                 | GP         | NP              | GP          | Muito baixo     |
| Alendronato 70 mg semana - Placebo                | 2 | AP             | BR                 | NP                 | GP         | NP              | GP          | Muito baixo     |
| Placebo - risedronato                             | 4 | AP             | BR                 | NP                 | GP         | NP              | GP          | Muito baixo     |
| Ácido Zoledrônico 5 mg - Alendronato 10 mg        | 0 | AP             | BR                 | NP                 | GP         | NP              | GP          | Muito baixo     |
| Ácido Zoledrônico 5 mg - Alendronato 20 mg        | 0 | NP             | BR                 | NP                 | GP         | NP              | GP          | Muito baixo     |
| Ácido Zoledrônico 5 mg - Alendronato 70 mg semana | 0 | AP             | BR                 | NP                 | GP         | NP              | GP          | Muito baixo     |
| Ácido Zoledrônico 5 mg - risedronato              | 0 | AP             | BR                 | NP                 | GP         | NP              | GP          | Muito baixo     |
| Alendronato 10 mg - Alendronato 20 mg             | 0 | AP             | BR                 | NP                 | GP         | NP              | GP          | Muito baixo     |
| Alendronato 10 mg - Alendronato 70 mg semana      | 0 | AP             | BR                 | NP                 | GP         | NP              | GP          | Muito baixo     |
| Alendronato 10 mg - risedronato                   | 0 | AP             | BR                 | NP                 | GP         | NP              | GP          | Muito baixo     |
| Alendronato 20 mg - Alendronato 70 mg semana      | 0 | AP             | BR                 | NP                 | GP         | NP              | GP          | Muito baixo     |
| Alendronato 20 mg - risedronato                   | 0 | NP             | BR                 | NP                 | GP         | NP              | GP          | Muito baixo     |
| Alendronato 70 mg semana - risedronato            | 0 | AP             | BR                 | NP                 | GP         | NP              | GP          | Muito baixo     |

Legenda: NP - nenhuma preocupação; AP - Algumas preocupações; GP - Grandes preocupações; BR - Baixo risco

**Quadro Q.** Avaliação geral da evidência – densidade mineral óssea da coluna vertebral

| <b>Comparações</b>                                       | <b>n</b> | <b>Viés do estudo</b> | <b>Viés de publicação</b> | <b>Evidência indireta</b> | <b>Imprecisão</b> | <b>Heterogeneidade</b> | <b>Incoerência</b> | <b>Avaliação final</b> |
|--|----------|-----------------------|---------------------------|---------------------------|-------------------|------------------------|--------------------|------------------------|
| <b>Ácido Zoledrônico 5 mg - Alendronato 70 mg semana</b> | 1        | AP                    | BR                        | NP                        | GP                | NP                     | NP                 | Baixo                  |
| <b>Ácido Zoledrônico 5 mg - Placebo</b>                  | 8        | AP                    | BR                        | NP                        | NP                | GP                     | NP                 | Baixo                  |
| <b>Alendronato 10 mg - Alendronato 20 mg</b>             | 6        | GP                    | BR                        | NP                        | GP                | NP                     | NP                 | Muito baixo            |
| <b>Alendronato 10 mg - Alendronato 40 mg</b>             | 1        | GP                    | BR                        | NP                        | GP                | NP                     | NP                 | Muito baixo            |
| <b>Alendronato 10 mg - Placebo</b>                       | 2<br>2   | AP                    | BR                        | NP                        | NP                | GP                     | NP                 | Baixo                  |
| <b>Alendronato 10 mg - risedronato</b>                   | 3        | AP                    | BR                        | NP                        | GP                | NP                     | NP                 | Baixo                  |
| <b>Alendronato 20 mg - Alendronato 40 mg</b>             | 1        | GP                    | BR                        | NP                        | GP                | NP                     | NP                 | Muito baixo            |
| <b>Alendronato 20 mg - Placebo</b>                       | 7        | AP                    | BR                        | NP                        | NP                | GP                     | NP                 | Baixo                  |
| <b>Alendronato 40 mg - Placebo</b>                       | 1        | GP                    | BR                        | NP                        | GP                | NP                     | NP                 | Muito baixo            |
| <b>Alendronato 70 mg semana - Placebo</b>                | 3        | AP                    | BR                        | NP                        | GP                | NP                     | NP                 | Baixo                  |
| <b>Alendronato 70 mg semana - risedronato</b>            | 2        | AP                    | BR                        | NP                        | GP                | NP                     | NP                 | Baixo                  |
| <b>Pamidronato 150 mg oral - Placebo</b>                 | 2        | AP                    | BR                        | NP                        | GP                | NP                     | NP                 | Baixo                  |
| <b>Pamidronato 1 x ano - Placebo</b>                     | 1        | GP                    | BR                        | NP                        | GP                | NP                     | NP                 | Muito baixo            |
| <b>Pamidronato 4 x ano - Placebo</b>                     | 1        | GP                    | BR                        | NP                        | GP                | NP                     | NP                 | Muito baixo            |
| <b>Placebo - risedronato</b>                             | 7        | AP                    | BR                        | NP                        | GP                | NP                     | NP                 | Baixo                  |

| <b>Comparações</b>                                      | <b>n</b> | <b>Viés do estudo</b> | <b>Viés de publicação</b> | <b>Evidência indireta</b> | <b>Imprecisão</b> | <b>Heterogeneidade</b> | <b>Incoerência</b> | <b>Avaliação final</b> |
|---|----------|-----------------------|---------------------------|---------------------------|-------------------|------------------------|--------------------|------------------------|
| <b>Pamidronato 1 x ano - pamidronato 4 x ano</b>        | 1        | GP                    | BR                        | NP                        | GP                | NP                     | NP                 | Muito baixo            |
| <b>Ácido Zoledrônico 5 mg - Alendronato 10 mg</b>       | 0        | AP                    | BR                        | NP                        | GP                | NP                     | NP                 | Baixo                  |
| <b>Ácido Zoledrônico 5 mg - Alendronato 20 mg</b>       | 0        | AP                    | BR                        | NP                        | GP                | NP                     | NP                 | Baixo                  |
| <b>Ácido Zoledrônico 5 mg - Alendronato 40 mg</b>       | 0        | AP                    | BR                        | NP                        | GP                | NP                     | NP                 | Baixo                  |
| <b>Ácido Zoledrônico 5 mg - pamidronato 150 mg oral</b> | 0        | AP                    | BR                        | NP                        | GP                | NP                     | NP                 | Baixo                  |
| <b>Ácido Zoledrônico 5 mg - pamidronato 1 x ano</b>     | 0        | AP                    | BR                        | NP                        | GP                | NP                     | NP                 | Baixo                  |
| <b>Ácido Zoledrônico 5 mg - pamidronato 4 x ano</b>     | 0        | AP                    | BR                        | NP                        | GP                | NP                     | NP                 | Baixo                  |
| <b>Ácido Zoledrônico 5 mg - risedronato</b>             | 0        | AP                    | BR                        | NP                        | GP                | NP                     | NP                 | Baixo                  |
| <b>Alendronato 10 mg - Alendronato 70 mg semana</b>     | 0        | AP                    | BR                        | NP                        | GP                | NP                     | NP                 | Baixo                  |
| <b>Alendronato 10 mg - pamidronato 150 mg oral</b>      | 0        | AP                    | BR                        | NP                        | GP                | NP                     | NP                 | Baixo                  |
| <b>Alendronato 10 mg - pamidronato 1 x ano</b>          | 0        | GP                    | BR                        | NP                        | GP                | NP                     | NP                 | Muito baixo            |
| <b>Alendronato 10 mg - pamidronato 4 x ano</b>          | 0        | GP                    | BR                        | NP                        | GP                | NP                     | NP                 | Muito baixo            |
| <b>Alendronato 20 mg - Alendronato 70 mg semana</b>     | 0        | AP                    | BR                        | NP                        | GP                | NP                     | NP                 | Baixo                  |
| <b>Alendronato 20 mg - pamidronato 150 mg oral</b>      | 0        | AP                    | BR                        | NP                        | GP                | NP                     | NP                 | Baixo                  |

| <b>Comparações</b>  | <b>n</b> | <b>Viés do estudo</b> | <b>Viés de publicação</b> | <b>Evidência indireta</b> | <b>Imprecisão</b> | <b>Heterogeneidade</b> | <b>Incoerência</b> | <b>Avaliação final</b> |
|---|----------|-----------------------|---------------------------|---------------------------|-------------------|------------------------|--------------------|------------------------|
| <b>Alendronato 20 mg - pamidronato 1 x ano</b>            | 0        | GP                    | BR                        | NP                        | GP                | NP                     | NP                 | Muito baixo            |
| <b>Alendronato 20 mg - pamidronato 4 x ano</b>            | 0        | GP                    | BR                        | NP                        | GP                | NP                     | NP                 | Muito baixo            |
| <b>Alendronato 20 mg - risedronato</b>                    | 0        | AP                    | BR                        | NP                        | GP                | NP                     | NP                 | Baixo                  |
| <b>Alendronato 40 mg - Alendronato 70 mg semana</b>       | 0        | GP                    | BR                        | NP                        | GP                | NP                     | NP                 | Muito baixo            |
| <b>Alendronato 40 mg - pamidronato 150 mg oral</b>        | 0        | AP                    | BR                        | NP                        | GP                | NP                     | NP                 | Baixo                  |
| <b>Alendronato 40 mg - pamidronato 1 x ano</b>            | 0        | GP                    | BR                        | NP                        | GP                | NP                     | NP                 | Muito baixo            |
| <b>Alendronato 40 mg - pamidronato 4 x ano</b>            | 0        | GP                    | BR                        | NP                        | GP                | NP                     | NP                 | Muito baixo            |
| <b>Alendronato 40 mg - risedronato</b>                    | 0        | GP                    | BR                        | NP                        | GP                | NP                     | NP                 | Muito baixo            |
| <b>Alendronato 70 mg semana - pamidronato 150 mg oral</b> | 0        | AP                    | BR                        | NP                        | GP                | NP                     | NP                 | Baixo                  |
| <b>Alendronato 70 mg semana - pamidronato 1 x ano</b>     | 0        | GP                    | BR                        | NP                        | GP                | NP                     | NP                 | Muito baixo            |
| <b>Alendronato 70 mg semana - pamidronato 4 x ano</b>     | 0        | GP                    | BR                        | NP                        | GP                | NP                     | NP                 | Muito baixo            |
| <b>Pamidronato 150 mg oral - pamidronato 1 x ano</b>      | 0        | GP                    | BR                        | NP                        | GP                | NP                     | NP                 | Muito baixo            |
| <b>Pamidronato 150 mg oral - pamidronato 4 x ano</b>      | 0        | GP                    | BR                        | NP                        | GP                | NP                     | NP                 | Muito baixo            |

| <b>Comparações</b>                           | <b>n</b> | <b>Viés do estudo</b> | <b>Viés de publicação</b> | <b>Evidência indireta</b> | <b>Imprecisão</b> | <b>Heterogeneidade</b> | <b>Incoerência</b> | <b>Avaliação final</b> |
|--|----------|-----------------------|---------------------------|---------------------------|-------------------|------------------------|--------------------|------------------------|
| <b>Pamidronato 150 mg oral - risedronato</b> | 0        | AP                    | BR                        | NP                        | GP                | NP                     | NP                 | Baixo                  |
| <b>Pamidronato 1 x ano - risedronato</b>     | 0        | GP                    | BR                        | NP                        | GP                | NP                     | NP                 | Muito baixo            |
| <b>Pamidronato 4 x ano - risedronato</b>     | 0        | GP                    | BR                        | NP                        | GP                | NP                     | NP                 | Muito baixo            |

Legenda: NP - nenhuma preocupação; AP - Algumas preocupações; GP - Grandes preocupações; BR - Baixo risco

**Quadro R.** Avaliação geral da evidência – densidade mineral óssea do colo femoral

| <b>Comparações</b>                                       | <b>n</b> | <b>Viés do estudo</b> | <b>Viés de publicação</b> | <b>Evidência indireta</b> | <b>Imprecisão</b> | <b>Heterogeneidade</b> | <b>Incoerência</b> | <b>Avaliação final</b> |
|--|----------|-----------------------|---------------------------|---------------------------|-------------------|------------------------|--------------------|------------------------|
| <b>Ácido Zoledrônico 5 mg - Placebo</b>                  | 7        | AP                    | BR                        | NP                        | NP                | GP                     | NP                 | Baixo                  |
| <b>Alendronato 10 mg - Alendronato 20 mg</b>             | 5        | GP                    | BR                        | NP                        | GP                | NP                     | NP                 | Muito baixo            |
| <b>Alendronato 10 mg - Placebo</b>                       | 19       | AP                    | BR                        | NP                        | NP                | GP                     | NP                 | Baixo                  |
| <b>Alendronato 10 mg - risedronato</b>                   | 3        | GP                    | BR                        | NP                        | GP                | NP                     | NP                 | Muito baixo            |
| <b>Alendronato 20 mg - Placebo</b>                       | 5        | GP                    | BR                        | NP                        | NP                | GP                     | NP                 | Muito baixo            |
| <b>Alendronato 70 mg semana - Placebo</b>                | 2        | AP                    | BR                        | NP                        | GP                | NP                     | NP                 | Baixo                  |
| <b>Alendronato 70 mg semana - risedronato</b>            | 2        | AP                    | BR                        | NP                        | GP                | NP                     | NP                 | Baixo                  |
| <b>pamidronato 150 mg oral - Placebo</b>                 | 1        | AP                    | BR                        | NP                        | GP                | NP                     | NP                 | Baixo                  |
| <b>pamidronato 1 x ano - Placebo</b>                     | 1        | GP                    | BR                        | NP                        | GP                | NP                     | NP                 | Muito baixo            |
| <b>pamidronato 4 x ano - Placebo</b>                     | 1        | GP                    | BR                        | NP                        | GP                | NP                     | NP                 | Muito baixo            |
| <b>Placebo - risedronato</b>                             | 5        | AP                    | BR                        | NP                        | GP                | NP                     | NP                 | Baixo                  |
| <b>pamidronato 1 x ano - pamidronato 4 x ano</b>         | 1        | GP                    | BR                        | NP                        | GP                | NP                     | NP                 | Muito baixo            |
| <b>Ácido Zoledrônico 5 mg - Alendronato 10 mg</b>        | 0        | AP                    | BR                        | NP                        | GP                | NP                     | NP                 | Baixo                  |
| <b>Ácido Zoledrônico 5 mg - Alendronato 20 mg</b>        | 0        | AP                    | BR                        | NP                        | GP                | NP                     | NP                 | Baixo                  |
| <b>Ácido Zoledrônico 5 mg - Alendronato 70 mg semana</b> | 0        | AP                    | BR                        | NP                        | GP                | NP                     | NP                 | Baixo                  |



| <b>Comparações</b>  | <b>n</b> | <b>Viés do estudo</b> | <b>Viés de publicação</b> | <b>Evidência indireta</b> | <b>Imprecisão</b> | <b>Heterogeneidade</b> | <b>Incoerência</b> | <b>Avaliação final</b> |
|---|----------|-----------------------|---------------------------|---------------------------|-------------------|------------------------|--------------------|------------------------|
| <b>Ácido Zoledrônico 5 mg - pamidronato 150 mg oral</b>   | 0        | AP                    | BR                        | NP                        | GP                | NP                     | NP                 | Baixo                  |
| <b>Ácido Zoledrônico 5 mg - pamidronato 1 x ano</b>       | 0        | GP                    | BR                        | NP                        | GP                | NP                     | NP                 | Muito baixo            |
| <b>Ácido Zoledrônico 5 mg - pamidronato 4 x ano</b>       | 0        | GP                    | BR                        | NP                        | GP                | NP                     | NP                 | Muito baixo            |
| <b>Ácido Zoledrônico 5 mg - risedronato</b>               | 0        | AP                    | BR                        | NP                        | GP                | NP                     | NP                 | Baixo                  |
| <b>Alendronato 10 mg - Alendronato 70 mg semana</b>       | 0        | AP                    | BR                        | NP                        | GP                | NP                     | NP                 | Baixo                  |
| <b>Alendronato 10 mg - pamidronato 150 mg oral</b>        | 0        | AP                    | BR                        | NP                        | GP                | NP                     | NP                 | Baixo                  |
| <b>Alendronato 10 mg - pamidronato 1 x ano</b>            | 0        | GP                    | BR                        | NP                        | GP                | NP                     | NP                 | Muito baixo            |
| <b>Alendronato 10 mg - pamidronato 4 x ano</b>            | 0        | GP                    | BR                        | NP                        | GP                | NP                     | NP                 | Muito baixo            |
| <b>Alendronato 20 mg - Alendronato 70 mg semana</b>       | 0        | AP                    | BR                        | NP                        | GP                | NP                     | NP                 | Baixo                  |
| <b>Alendronato 20 mg - pamidronato 150 mg oral</b>        | 0        | AP                    | BR                        | NP                        | GP                | NP                     | NP                 | Baixo                  |
| <b>Alendronato 20 mg - pamidronato 1 x ano</b>            | 0        | GP                    | BR                        | NP                        | GP                | NP                     | NP                 | Muito baixo            |
| <b>Alendronato 20 mg - pamidronato 4 x ano</b>            | 0        | GP                    | BR                        | NP                        | GP                | NP                     | NP                 | Muito baixo            |
| <b>Alendronato 20 mg - risedronato</b>                    | 0        | GP                    | BR                        | NP                        | GP                | NP                     | NP                 | Muito baixo            |
| <b>Alendronato 70 mg semana - pamidronato 150 mg oral</b> | 0        | AP                    | BR                        | NP                        | GP                | NP                     | NP                 | Baixo                  |
| <b>Alendronato 70 mg semana - pamidronato 1 x ano</b>     | 0        | GP                    | BR                        | NP                        | GP                | NP                     | NP                 | Muito baixo            |

| <b>Comparações</b>                                    | <b>n</b> | <b>Viés do estudo</b> | <b>Viés de publicação</b> | <b>Evidência indireta</b> | <b>Imprecisão</b> | <b>Heterogeneidade</b> | <b>Incoerência</b> | <b>Avaliação final</b> |
|---|----------|-----------------------|---------------------------|---------------------------|-------------------|------------------------|--------------------|------------------------|
| <b>Alendronato 70 mg semana - pamidronato 4 x ano</b> | 0        | GP                    | BR                        | NP                        | GP                | NP                     | NP                 | Muito baixo            |
| <b>Pamidronato 150 mg oral - pamidronato 1 x ano</b>  | 0        | GP                    | BR                        | NP                        | GP                | NP                     | NP                 | Muito baixo            |
| <b>Pamidronato 150 mg oral - pamidronato 4 x ano</b>  | 0        | GP                    | BR                        | NP                        | GP                | NP                     | NP                 | Muito baixo            |
| <b>Pamidronato 150 mg oral - risedronato</b>          | 0        | AP                    | BR                        | NP                        | GP                | NP                     | NP                 | Baixo                  |
| <b>Pamidronato 1 x ano - risedronato</b>              | 0        | GP                    | BR                        | NP                        | GP                | NP                     | NP                 | Muito baixo            |
| <b>Pamidronato 4 x ano - risedronato</b>              | 0        | GP                    | BR                        | NP                        | GP                | NP                     | NP                 | Muito baixo            |

Legenda: NP - nenhuma preocupação; AP - Algumas preocupações; GP - Grandes preocupações; BR - Baixo risco

**Quadro S.** Avaliação geral da evidência – densidade mineral óssea do quadril

| <b>Comparações</b>                                       | <b>n</b> | <b>Viés do estudo</b> | <b>Viés de publicação</b> | <b>Evidência indireta</b> | <b>Imprecisão</b> | <b>Heterogeneidade</b> | <b>Incoerência</b> | <b>Avaliação final</b> |
|--|----------|-----------------------|---------------------------|---------------------------|-------------------|------------------------|--------------------|------------------------|
| <b>Ácido Zoledrônico 5 mg - Placebo</b>                  | 7        | AP                    | BR                        | NP                        | NP                | GP                     | NP                 | Baixo                  |
| <b>Alendronato 10 mg - Alendronato 20 mg</b>             | 3        | GP                    | BR                        | NP                        | GP                | NP                     | NP                 | Muito baixo            |
| <b>Alendronato 10 mg - Alendronato 40 mg</b>             | 1        | GP                    | BR                        | NP                        | GP                | NP                     | NP                 | Muito baixo            |
| <b>Alendronato 10 mg - Placebo</b>                       | 14       | AP                    | BR                        | NP                        | NP                | GP                     | NP                 | Baixo                  |
| <b>Alendronato 10 mg - risedronato</b>                   | 3        | GP                    | BR                        | NP                        | GP                | NP                     | NP                 | Muito baixo            |
| <b>Alendronato 20 mg - Alendronato 40 mg</b>             | 1        | GP                    | BR                        | NP                        | GP                | NP                     | NP                 | Muito baixo            |
| <b>Alendronato 20 mg - Placebo</b>                       | 4        | AP                    | BR                        | NP                        | NP                | GP                     | NP                 | Baixo                  |
| <b>Alendronato 40 mg - Placebo</b>                       | 1        | GP                    | BR                        | NP                        | GP                | NP                     | NP                 | Muito baixo            |
| <b>Alendronato 70 mg semana - Placebo</b>                | 3        | AP                    | BR                        | NP                        | GP                | NP                     | NP                 | Baixo                  |
| <b>Alendronato 70 mg semana - risedronato</b>            | 2        | AP                    | BR                        | NP                        | GP                | NP                     | NP                 | Baixo                  |
| <b>Pamidronato 1 x ano - Placebo</b>                     | 1        | GP                    | BR                        | NP                        | GP                | NP                     | NP                 | Muito baixo            |
| <b>Pamidronato 4 x ano - Placebo</b>                     | 1        | GP                    | BR                        | NP                        | GP                | NP                     | NP                 | Muito baixo            |
| <b>Placebo - risedronato</b>                             | 2        | AP                    | BR                        | NP                        | GP                | NP                     | NP                 | Baixo                  |
| <b>Pamidronato 1 x ano - pamidronato 4 x ano</b>         | 1        | GP                    | BR                        | NP                        | GP                | NP                     | NP                 | Muito baixo            |
| <b>Ácido Zoledrônico 5 mg - Alendronato 10 mg</b>        | 0        | AP                    | BR                        | NP                        | GP                | NP                     | NP                 | Baixo                  |
| <b>Ácido Zoledrônico 5 mg - Alendronato 20 mg</b>        | 0        | AP                    | BR                        | NP                        | GP                | NP                     | NP                 | Baixo                  |
| <b>Ácido Zoledrônico 5 mg - Alendronato 40 mg</b>        | 0        | AP                    | BR                        | NP                        | GP                | NP                     | NP                 | Baixo                  |
| <b>Ácido Zoledrônico 5 mg - Alendronato 70 mg semana</b> | 0        | AP                    | BR                        | NP                        | GP                | NP                     | NP                 | Baixo                  |
| <b>Ácido Zoledrônico 5 mg - pamidronato 1 x ano</b>      | 0        | GP                    | BR                        | NP                        | GP                | NP                     | NP                 | Muito baixo            |

| Comparações                                    | n | Viés do estudo | Viés de publicação | Evidência indireta | Imprecisão | Heterogeneidade | Incoerência | Avaliação final |
|--|---|----------------|--------------------|--------------------|------------|-----------------|-------------|-----------------|
| Ácido Zoledrônico 5 mg - pamidronato 4 x ano   | 0 | GP             | BR                 | NP                 | GP         | NP              | NP          | Muito baixo     |
| Ácido Zoledrônico 5 mg - risedronato           | 0 | AP             | BR                 | NP                 | GP         | NP              | NP          | Baixo           |
| Alendronato 10 mg - Alendronato 70 mg semana   | 0 | AP             | BR                 | NP                 | GP         | NP              | NP          | Baixo           |
| Alendronato 10 mg - pamidronato 1 x ano        | 0 | GP             | BR                 | NP                 | GP         | NP              | NP          | Muito baixo     |
| Alendronato 10 mg - pamidronato 4 x ano        | 0 | GP             | BR                 | NP                 | GP         | NP              | NP          | Muito baixo     |
| Alendronato 20 mg - Alendronato 70 mg semana   | 0 | AP             | BR                 | NP                 | GP         | NP              | NP          | Baixo           |
| Alendronato 20 mg - pamidronato 1 x ano        | 0 | GP             | BR                 | NP                 | GP         | NP              | NP          | Muito baixo     |
| Alendronato 20 mg - pamidronato 4 x ano        | 0 | GP             | BR                 | NP                 | GP         | NP              | NP          | Muito baixo     |
| Alendronato 20 mg - risedronato                | 0 | AP             | BR                 | NP                 | GP         | NP              | NP          | Baixo           |
| Alendronato 40 mg - Alendronato 70 mg semana   | 0 | GP             | BR                 | NP                 | GP         | NP              | NP          | Muito baixo     |
| Alendronato 40 mg - pamidronato 1 x ano        | 0 | GP             | BR                 | NP                 | GP         | NP              | NP          | Muito baixo     |
| Alendronato 40 mg - pamidronato 4 x ano        | 0 | GP             | BR                 | NP                 | GP         | NP              | NP          | Muito baixo     |
| Alendronato 40 mg - risedronato                | 0 | GP             | BR                 | NP                 | GP         | NP              | NP          | Muito baixo     |
| Alendronato 70 mg semana - pamidronato 1 x ano | 0 | GP             | BR                 | NP                 | GP         | NP              | NP          | Muito baixo     |
| Alendronato 70 mg semana - pamidronato 4 x ano | 0 | GP             | BR                 | NP                 | GP         | NP              | NP          | Muito baixo     |
| Pamidronato 1 x ano - risedronato              | 0 | GP             | BR                 | NP                 | GP         | NP              | NP          | Muito baixo     |
| Pamidronato 4 x ano - risedronato              | 0 | GP             | BR                 | NP                 | GP         | NP              | NP          | Muito baixo     |

Legenda: NP - nenhuma preocupação; AP - Algumas preocupações; GP - Grandes preocupações; BR - Baixo risco



**Quadro T.** Avaliação geral da evidência – densidade mineral óssea do trocanter.

| <b>Comparações</b>                                  | <b>n</b> | <b>Viés do estudo</b> | <b>Viés de publicação</b> | <b>Evidência indireta</b> | <b>Imprecisão</b> | <b>Heterogeneidade</b> | <b>Incoerência</b> | <b>Avaliação final</b> |
|---|----------|-----------------------|---------------------------|---------------------------|-------------------|------------------------|--------------------|------------------------|
| <b>Alendronato 10 mg - Alendronato 20 mg</b>        | 5        | AP                    | BR                        | NP                        | GP                | NP                     | NP                 | Baixo                  |
| <b>Alendronato 10 mg - Placebo</b>                  | 16       | AP                    | BR                        | NP                        | NP                | GP                     | NP                 | Baixo                  |
| <b>Alendronato 10 mg - risedronato</b>              | 3        | AP                    | BR                        | NP                        | GP                | NP                     | NP                 | Baixo                  |
| <b>Alendronato 20 mg - Placebo</b>                  | 6        | AP                    | BR                        | NP                        | GP                | NP                     | NP                 | Baixo                  |
| <b>Alendronato 70 mg semana - Placebo</b>           | 3        | AP                    | BR                        | NP                        | GP                | NP                     | NP                 | Baixo                  |
| <b>Alendronato 70 mg semana - risedronato</b>       | 2        | AP                    | BR                        | NP                        | GP                | NP                     | NP                 | Baixo                  |
| <b>Ácido Zoledrônico 5 mg - Placebo</b>             | 2        | AP                    | BR                        | NP                        | GP                | NP                     | NP                 | Baixo                  |
| <b>Pamidronato 1 x ano - Placebo</b>                | 1        | AP                    | BR                        | NP                        | GP                | NP                     | NP                 | Baixo                  |
| <b>Pamidronato 4 x ano - Placebo</b>                | 1        | AP                    | BR                        | NP                        | GP                | NP                     | NP                 | Baixo                  |
| <b>Placebo - risedronato</b>                        | 5        | AP                    | BR                        | NP                        | GP                | NP                     | NP                 | Baixo                  |
| <b>Pamidronato 1 x ano - pamidronato 4 x ano</b>    | 1        | AP                    | BR                        | NP                        | GP                | NP                     | NP                 | Baixo                  |
| <b>Alendronato 10 mg - Alendronato 70 mg semana</b> | 0        | AP                    | BR                        | NP                        | GP                | NP                     | NP                 | Baixo                  |
| <b>Ácido Zoledrônico 5 mg - Alendronato 10 mg</b>   | 0        | AP                    | BR                        | NP                        | GP                | NP                     | NP                 | Baixo                  |
| <b>Alendronato 10 mg - pamidronato 1 x ano</b>      | 0        | AP                    | BR                        | NP                        | GP                | NP                     | NP                 | Baixo                  |
| <b>Alendronato 10 mg - pamidronato 4 x ano</b>      | 0        | AP                    | BR                        | NP                        | GP                | NP                     | NP                 | Baixo                  |
| <b>Alendronato 20 mg - Alendronato 70 mg semana</b> | 0        | AP                    | BR                        | NP                        | GP                | NP                     | NP                 | Baixo                  |
| <b>Ácido Zoledrônico 5 mg - Alendronato 20 mg</b>   | 0        | AP                    | BR                        | NP                        | GP                | NP                     | NP                 | Baixo                  |
| <b>Alendronato 20 mg - pamidronato 1 x ano</b>      | 0        | AP                    | BR                        | NP                        | GP                | NP                     | NP                 | Baixo                  |

| Comparações  | n | Viés do estudo | Viés de publicação | Evidência indireta | Imprecisão | Heterogeneidade | Incoerência | Avaliação final |
|--|---|----------------|--------------------|--------------------|------------|-----------------|-------------|-----------------|
| <b>Alendronato 20 mg - pamidronato 4 x ano</b>           | 0 | AP             | BR                 | NP                 | GP         | NP              | NP          | Baixo           |
| <b>Alendronato 20 mg - risedronato</b>                   | 0 | AP             | BR                 | NP                 | GP         | NP              | NP          | Baixo           |
| <b>Ácido Zoledrônico 5 mg - Alendronato 70 mg semana</b> | 0 | AP             | BR                 | NP                 | GP         | NP              | NP          | Baixo           |
| <b>Alendronato 70 mg semana - pamidronato 1 x ano</b>    | 0 | AP             | BR                 | NP                 | GP         | NP              | NP          | Baixo           |
| <b>Alendronato 70 mg semana - pamidronato 4 x ano</b>    | 0 | AP             | BR                 | NP                 | GP         | NP              | NP          | Baixo           |
| <b>Ácido Zoledrônico 5 mg - pamidronato 1 x ano</b>      | 0 | AP             | BR                 | NP                 | GP         | NP              | NP          | Baixo           |
| <b>Ácido Zoledrônico 5 mg - pamidronato 4 x ano</b>      | 0 | AP             | BR                 | NP                 | GP         | NP              | NP          | Baixo           |
| <b>Ácido Zoledrônico 5 mg - risedronato</b>              | 0 | AP             | BR                 | NP                 | GP         | NP              | NP          | Baixo           |
| <b>Pamidronato 1 x ano - risedronato</b>                 | 0 | AP             | BR                 | NP                 | GP         | NP              | NP          | Baixo           |
| <b>Pamidronato 4 x ano - risedronato</b>                 | 0 | AP             | BR                 | NP                 | GP         | NP              | NP          | Baixo           |

Legenda: NP - nenhuma preocupação; AP - Algumas preocupações; GP - Grandes preocupações; BR - Baixo risco.

Quadro U. Avaliação geral da evidência – evento adverso

| Comparações                                       | n  | Viés do estudo | Viés de publicação | Evidência indireta | Imprecisão | Heterogeneidade | Incoerência | Avaliação final |
|---|----|----------------|--------------------|--------------------|------------|-----------------|-------------|-----------------|
| Ácido Zoledrônico 5 mg - Alendronato 10 mg        | 1  | AP             | BR                 | NP                 | GP         | NP              | GP          | Muito baixo     |
| Ácido Zoledrônico 5 mg - Alendronato 70 mg semana | 1  | AP             | BR                 | NP                 | NP         | GP              | NP          | Baixo           |
| Ácido Zoledrônico 5 mg - Placebo                  | 8  | AP             | BR                 | NP                 | NP         | GP              | NP          | Baixo           |
| Alendronato 10 mg - Alendronato 20 mg             | 5  | AP             | BR                 | NP                 | GP         | NP              | NP          | Baixo           |
| Alendronato 10 mg - Placebo                       | 22 | GP             | BR                 | NP                 | GP         | NP              | NP          | Muito baixo     |
| Alendronato 10 mg - risedronato                   | 3  | AP             | BR                 | NP                 | GP         | NP              | NP          | Baixo           |
| Alendronato 20 mg - Placebo                       | 5  | GP             | BR                 | NP                 | GP         | NP              | NP          | Muito baixo     |
| Alendronato 70 mg semana - Placebo                | 4  | AP             | BR                 | NP                 | GP         | NP              | NP          | Baixo           |
| Alendronato 70 mg semana - risedronato            | 1  | AP             | BR                 | NP                 | GP         | NP              | NP          | Baixo           |
| Pamidronato 1 x ano - Placebo                     | 1  | GP             | BR                 | NP                 | GP         | NP              | GP          | Muito baixo     |
| Pamidronato 4 x ano - Placebo                     | 1  | GP             | BR                 | NP                 | GP         | NP              | GP          | Muito baixo     |
| Placebo - risedronato                             | 6  | AP             | BR                 | NP                 | GP         | NP              | NP          | Baixo           |
| Pamidronato 1 x ano - pamidronato 4 x ano         | 1  | GP             | BR                 | NP                 | GP         | NP              | GP          | Muito baixo     |
| Ácido Zoledrônico 5 mg - Alendronato 20 mg        | 0  | AP             | BR                 | NP                 | GP         | NP              | GP          | Muito baixo     |
| Ácido Zoledrônico pamidronato 1 x ano             | 0  | AP             | BR                 | NP                 | GP         | NP              | GP          | Muito baixo     |
| Ácido Zoledrônico pamidronato 4 x ano             | 0  | AP             | BR                 | NP                 | GP         | NP              | GP          | Muito baixo     |



| <b>Comparações</b>                                    | <b>n</b> | <b>Viés do estudo</b> | <b>Viés de publicação</b> | <b>Evidência indireta</b> | <b>Imprecisão</b> | <b>Heterogeneidade</b> | <b>Incoerência</b> | <b>Avaliação final</b> |
|---|----------|-----------------------|---------------------------|---------------------------|-------------------|------------------------|--------------------|------------------------|
| <b>Ácido Zoledrônico 5 mg - risedronato</b>           | 0        | AP                    | BR                        | NP                        | GP                | NP                     | GP                 | Muito baixo            |
| <b>Alendronato 10 mg - Alendronato 70 mg semana</b>   | 0        | AP                    | BR                        | NP                        | GP                | NP                     | GP                 | Muito baixo            |
| <b>Alendronato 10 mg - pamidronato 1 x ano</b>        | 0        | GP                    | BR                        | NP                        | GP                | NP                     | GP                 | Muito baixo            |
| <b>Alendronato 10 mg - pamidronato 4 x ano</b>        | 0        | GP                    | BR                        | NP                        | GP                | NP                     | GP                 | Muito baixo            |
| <b>Alendronato 20 mg - Alendronato 70 mg semana</b>   | 0        | AP                    | BR                        | NP                        | GP                | NP                     | GP                 | Muito baixo            |
| <b>Alendronato 20 mg - pamidronato 1 x ano</b>        | 0        | GP                    | BR                        | NP                        | GP                | NP                     | GP                 | Muito baixo            |
| <b>Alendronato 20 mg - pamidronato 4 x ano</b>        | 0        | GP                    | BR                        | NP                        | GP                | NP                     | GP                 | Muito baixo            |
| <b>Alendronato 20 mg - risedronato</b>                | 0        | AP                    | BR                        | NP                        | GP                | NP                     | GP                 | Muito baixo            |
| <b>Alendronato 70 mg semana - pamidronato 1 x ano</b> | 0        | GP                    | BR                        | NP                        | GP                | NP                     | GP                 | Muito baixo            |
| <b>Alendronato 70 mg semana - pamidronato 4 x ano</b> | 0        | GP                    | BR                        | NP                        | GP                | NP                     | GP                 | Muito baixo            |
| <b>Pamidronato 1 x ano - risedronato</b>              | 0        | GP                    | BR                        | NP                        | GP                | NP                     | GP                 | Muito baixo            |
| <b>Pamidronato 4 x ano - risedronato</b>              | 0        | GP                    | BR                        | NP                        | GP                | NP                     | GP                 | Muito baixo            |

Legenda: NP - nenhuma preocupação; AP - Algumas preocupações; GP - Grandes preocupações; BR - Baixo risco

**Quadro V.** Avaliação geral da evidência – evento adverso grave.

| <b>Comparações</b>                                       | <b>n</b> | <b>Viés do estudo</b> | <b>Viés de publicação</b> | <b>Evidência indireta</b> | <b>Imprecisão</b> | <b>Heterogeneidade</b> | <b>Incoerência</b> | <b>Avaliação final</b> |
|--|----------|-----------------------|---------------------------|---------------------------|-------------------|------------------------|--------------------|------------------------|
| <b>Ácido Zoledrônico 5 mg - Placebo</b>                  | 7        | AP                    | BR                        | NP                        | GP                | NP                     | NP                 | Baixo                  |
| <b>Alendronato 10 mg - Alendronato 20 mg</b>             | 5        | AP                    | BR                        | NP                        | GP                | NP                     | NP                 | Baixo                  |
| <b>Alendronato 10 mg - Placebo</b>                       | 19       | AP                    | BR                        | NP                        | GP                | NP                     | NP                 | Baixo                  |
| <b>Alendronato 10 mg - risedronato</b>                   | 3        | AP                    | BR                        | NP                        | GP                | NP                     | NP                 | Baixo                  |
| <b>Alendronato 20 mg - Placebo</b>                       | 6        | AP                    | BR                        | NP                        | GP                | NP                     | NP                 | Baixo                  |
| <b>Alendronato 70 mg semana - Placebo</b>                | 4        | AP                    | BR                        | NP                        | NP                | GP                     | GP                 | Muito baixo            |
| <b>Alendronato 70 mg semana - risedronato</b>            | 1        | AP                    | BR                        | NP                        | NP                | GP                     | GP                 | Muito baixo            |
| <b>Placebo - risedronato</b>                             | 5        | AP                    | BR                        | NP                        | GP                | NP                     | NP                 | Baixo                  |
| <b>Ácido Zoledrônico 5 mg - Alendronato 10 mg</b>        | 0        | AP                    | BR                        | NP                        | GP                | NP                     | NP                 | Baixo                  |
| <b>Ácido Zoledrônico 5 mg - Alendronato 20 mg</b>        | 0        | AP                    | BR                        | NP                        | GP                | NP                     | NP                 | Baixo                  |
| <b>Ácido Zoledrônico 5 mg - Alendronato 70 mg semana</b> | 0        | AP                    | BR                        | NP                        | NP                | GP                     | NP                 | Baixo                  |
| <b>Ácido Zoledrônico 5 mg - risedronato</b>              | 0        | AP                    | BR                        | NP                        | GP                | NP                     | NP                 | Baixo                  |
| <b>Alendronato 10 mg - Alendronato 70 mg semana</b>      | 0        | AP                    | BR                        | NP                        | GP                | NP                     | NP                 | Baixo                  |
| <b>Alendronato 20 mg - Alendronato 70 mg semana</b>      | 0        | AP                    | BR                        | NP                        | NP                | GP                     | NP                 | Baixo                  |
| <b>Alendronato 20 mg - risedronato</b>                   | 0        | AP                    | BR                        | NP                        | GP                | NP                     | NP                 | Baixo                  |

Legenda: NP - nenhuma preocupação; AP - Algumas preocupações; GP - Grandes preocupações; BR - Baixo risco.

**Quadro W.** Avaliação geral da evidência – evento adverso gastrointestinal.

| <b>Comparações</b>                                       | <b>n</b> | <b>Viés do estudo</b> | <b>Viés de publicação</b> | <b>Evidência indireta</b> | <b>Imprecisão</b> | <b>Heterogeneidade</b> | <b>Incoerência</b> | <b>Avaliação final</b> |
|--|----------|-----------------------|---------------------------|---------------------------|-------------------|------------------------|--------------------|------------------------|
| <b>Alendronato 10 mg - Alendronato 20 mg</b>             | 4        | AP                    | BR                        | NP                        | GP                | NP                     | NP                 | Baixo                  |
| <b>Alendronato 10 mg - Placebo</b>                       | 22       | AP                    | BR                        | NP                        | NP                | GP                     | NP                 | Baixo                  |
| <b>Alendronato 10 mg - risedronato</b>                   | 3        | AP                    | BR                        | NP                        | GP                | NP                     | NP                 | Baixo                  |
| <b>Alendronato 20 mg - Placebo</b>                       | 5        | AP                    | BR                        | NP                        | GP                | NP                     | NP                 | Baixo                  |
| <b>Alendronato 70 mg semana - Placebo</b>                | 4        | AP                    | BR                        | NP                        | GP                | NP                     | NP                 | Baixo                  |
| <b>Ácido Zoledrônico 5 mg - Alendronato 70 mg semana</b> | 1        | AP                    | BR                        | NP                        | GP                | NP                     | NP                 | Baixo                  |
| <b>Alendronato 70 mg semana - risedronato</b>            | 1        | AP                    | BR                        | NP                        | GP                | NP                     | NP                 | Baixo                  |
| <b>Ácido Zoledrônico 5 mg - Placebo</b>                  | 1        | NP                    | BR                        | NP                        | GP                | NP                     | NP                 | Moderado               |
| <b>Pamidronato 150 mg oral - Placebo</b>                 | 1        | AP                    | BR                        | NP                        | GP                | NP                     | NP                 | Baixo                  |
| <b>Placebo - risedronato</b>                             | 7        | AP                    | BR                        | NP                        | GP                | NP                     | NP                 | Baixo                  |
| <b>Alendronato 10 mg - Alendronato 70 mg semana</b>      | 0        | AP                    | BR                        | NP                        | GP                | NP                     | NP                 | Baixo                  |
| <b>Ácido Zoledrônico 5 mg - Alendronato 10 mg</b>        | 0        | AP                    | BR                        | NP                        | GP                | NP                     | NP                 | Baixo                  |
| <b>Alendronato 10 mg - pamidronato 150 mg oral</b>       | 0        | AP                    | BR                        | NP                        | GP                | NP                     | NP                 | Baixo                  |

| <b>Comparações</b>  | <b>n</b> | <b>Viés do estudo</b> | <b>Viés de publicação</b> | <b>Evidência indireta</b> | <b>Imprecisão</b> | <b>Heterogeneidade</b> | <b>Incoerência</b> | <b>Avaliação final</b> |
|---|----------|-----------------------|---------------------------|---------------------------|-------------------|------------------------|--------------------|------------------------|
| <b>Alendronato 20 mg - Alendronato 70 mg semana</b>       | 0        | AP                    | BR                        | NP                        | GP                | NP                     | NP                 | Baixo                  |
| <b>Ácido Zoledrônico 5 mg - Alendronato 20 mg</b>         | 0        | NP                    | BR                        | NP                        | GP                | NP                     | NP                 | Moderado               |
| <b>Alendronato 20 mg - pamidronato 150 mg oral</b>        | 0        | AP                    | BR                        | NP                        | GP                | NP                     | NP                 | Baixo                  |
| <b>Alendronato 20 mg - risedronato</b>                    | 0        | AP                    | BR                        | NP                        | GP                | NP                     | NP                 | Baixo                  |
| <b>Alendronato 70 mg semana - pamidronato 150 mg oral</b> | 0        | AP                    | BR                        | NP                        | GP                | NP                     | NP                 | Baixo                  |
| <b>Ácido Zoledrônico 5 mg - pamidronato 150 mg oral</b>   | 0        | AP                    | BR                        | NP                        | GP                | NP                     | NP                 | Baixo                  |
| <b>Ácido Zoledrônico 5 mg - risedronato</b>               | 0        | AP                    | BR                        | NP                        | GP                | NP                     | NP                 | Baixo                  |
| <b>Pamidronato 150 mg oral - risedronato</b>              | 0        | AP                    | BR                        | NP                        | GP                | NP                     | NP                 | Baixo                  |

Legenda: NP - nenhuma preocupação; AP - Algumas preocupações; GP - Grandes preocupações; BR - Baixo risco

## MATERIAL SUPLEMENTAR 2

### DENOSUMABE E TERIPARATIDA PARA O TRATAMENTO INDIVÍDUOS COM OSTEOPOROSE GRAVE E FALHA TERAPÊUTICA AOS MEDICAMENTOS DISPONÍVEIS NO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE <sup>7-8</sup>

Para a avaliação desta tecnologia, foi elaborada a seguinte pergunta de pesquisa: “Denosumabe e teriparatida são eficazes, efetivos, seguros e custo-efetivos no tratamento de pacientes com osteoporose grave e falha terapêutica (após segunda fratura) comparado a bifosfonatos e raloxifeno?”

Nesta pergunta, população (P) foram os pacientes com osteoporose grave e falha terapêutica (após segunda fratura); as intervenções (I) foram denosumabe e teriparatida; os comparadores (C) foram os bisfosfonatos e raloxifeno; os *outcomes*/desfechos (O) primários número de pacientes com ao menos uma nova fratura vertebral; número de pacientes com ao menos uma nova fratura não vertebral; número de pacientes com descontinuação de tratamento devido a evento adverso; número de pacientes com ao menos um evento adverso grave; e secundários mudança percentual da densidade mineral óssea de colo femoral; mudança percentual da densidade mineral óssea de coluna lombar; mudança percentual da densidade mineral óssea de quadril total; número de pacientes com ao menos uma nova fratura clínica; número de pacientes com ao menos uma nova ou piora de fratura relacionada à osteoporose; número de pacientes com ao menos um evento adverso; e os desenhos de estudo (S) foram revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados e estudos de coorte comparativos. Após definição da pergunta PICO em 2019, foi identificada necessidade de adequação da pergunta PICO, em que foram acrescentados aos comparadores o ácido zoledrônico, teriparatida e denosumabe.

A seguir, são apresentados o processo de busca da evidência, triagem e seleção de estudos, resultados e síntese dos dados, avaliação do risco de viés e avaliação da certeza na evidência. A avaliação detalhada dessa tecnologia encontra-se no Relatório de Recomendação nº 742, de junho de 2022 - Denosumabe e teriparatida para o tratamento indivíduos com osteoporose grave e falha terapêutica aos medicamentos disponíveis no Sistema Único de Saúde<sup>8</sup>.

#### A) Busca da evidência

Com base na pergunta PICO estruturada, foi realizada uma busca em maio de 2021 nas seguintes plataformas: PubMed, EMBASE e The Cochrane Library. Para validação da estratégia de busca, uma busca no Epistemonikos foi realizada visando a identificação de potenciais revisões sistemáticas não recuperadas nas bases principais e estudos primários recuperados por essas revisões. O Quadro X a seguir detalha as estratégias de busca efetuadas em cada plataforma.

**Quadro X.** Estratégia de busca nas plataformas consultadas em maio de 2021.

| Plataformas de busca | Estratégia de busca   |
|----------------------|---|
| PubMed               | "osteoporosis"[MH] OR osteoporos*[TIAB] OR "bone loss"[TIAB] OR "bone losses"[TIAB] OR Fractures, Bone[MH] OR "Bone Fractures"[TIAB] OR "Bone Fracture"[TIAB] OR "Broken Bone"[TIAB] OR "Broken Bones"[TIAB] OR Bone Resorption[MH] OR "Bone Resorption"[TIAB] OR "Bone |

|   |   |
|---|---|
|   | Resorptions"[TIAB] OR Bone Density[MH] OR "Bone Density"[TIAB] OR "Bone Densities"[TIAB] OR "Bone Mineral Density"[TIAB] OR "Bone Mineral Densities"[TIAB] OR "Bone Mineral Content"[TIAB] OR "Bone Mineral Contents"[TIAB]<br>AND<br>teriparatid*[TIAB] OR "teriparatide"[MH] OR "denosumab"[MH] OR "denosumab"[TIAB] OR Parathar[TIAB] OR Forteo[TIAB] OR Prolia[TIAB]<br>NOT<br>(animals[MH:noexp] NOT (animals[MH:noexp] AND humans[MH]))<br>NOT<br>(editorial[PT] OR historical article[PT] OR Case Reports[PT] OR News[PT])   |
| <b>EMBASE</b>                                 | ('osteoporosis':ti,ab,kw OR osteoporo*:ti,ab,kw OR 'bone loss':ti,ab,kw OR 'bone losses':ti,ab,kw OR 'fractures, bone':ti,ab,kw OR 'bone fractures':ti,ab,kw OR 'bone fracture':ti,ab,kw OR 'broken bone':ti,ab,kw OR 'broken bones':ti,ab,kw OR 'bone resorption':ti,ab,kw OR 'bone resorptions':ti,ab,kw OR 'bone density':ti,ab,kw OR 'bone densities':ti,ab,kw OR 'bone mineral density':ti,ab,kw OR 'bone mineral densities':ti,ab,kw OR 'bone mineral content':ti,ab,kw OR 'bone mineral contents':ti,ab,kw)<br>AND<br>(teriparatid*:ti,ab,kw OR 'denosumab':ti,ab,kw OR parathar:ti,ab,kw OR forteo:ti,ab,kw OR prolia:ti,ab,kw)<br>AND<br>[embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim) |
| <b>The Cochrane Library (Apenas revisões)</b> | osteoporo* OR "bone loss" OR "bone losses" OR "Bone Fractures" OR "Bone Fracture" OR "Broken Bone" OR "Broken Bones" OR "Bone Resorption" OR "Bone Resorptions" OR "Bone Density" OR "Bone Densities" OR "Bone Mineral Density" OR "Bone Mineral Densities" OR "Bone Mineral Content" OR "Bone Mineral Contents"<br>AND<br>teriparatid* OR "denosumab" OR Parathar OR Forteo OR Prolia  |

## B) Seleção dos estudos

Foram recuperadas 5.825 publicações nas bases de dados consultadas, restando 5.621 após remoção de duplicatas identificadas eletronicamente. Durante a seleção, 5.071 registros foram considerados irrelevantes na triagem e 543 foram excluídos na etapa de leitura na íntegra, o que pode ser observado na Figura M. Assim, sete registros foram incluídos, referente a seis estudos: cinco ECR e um estudo de coorte comparativa.

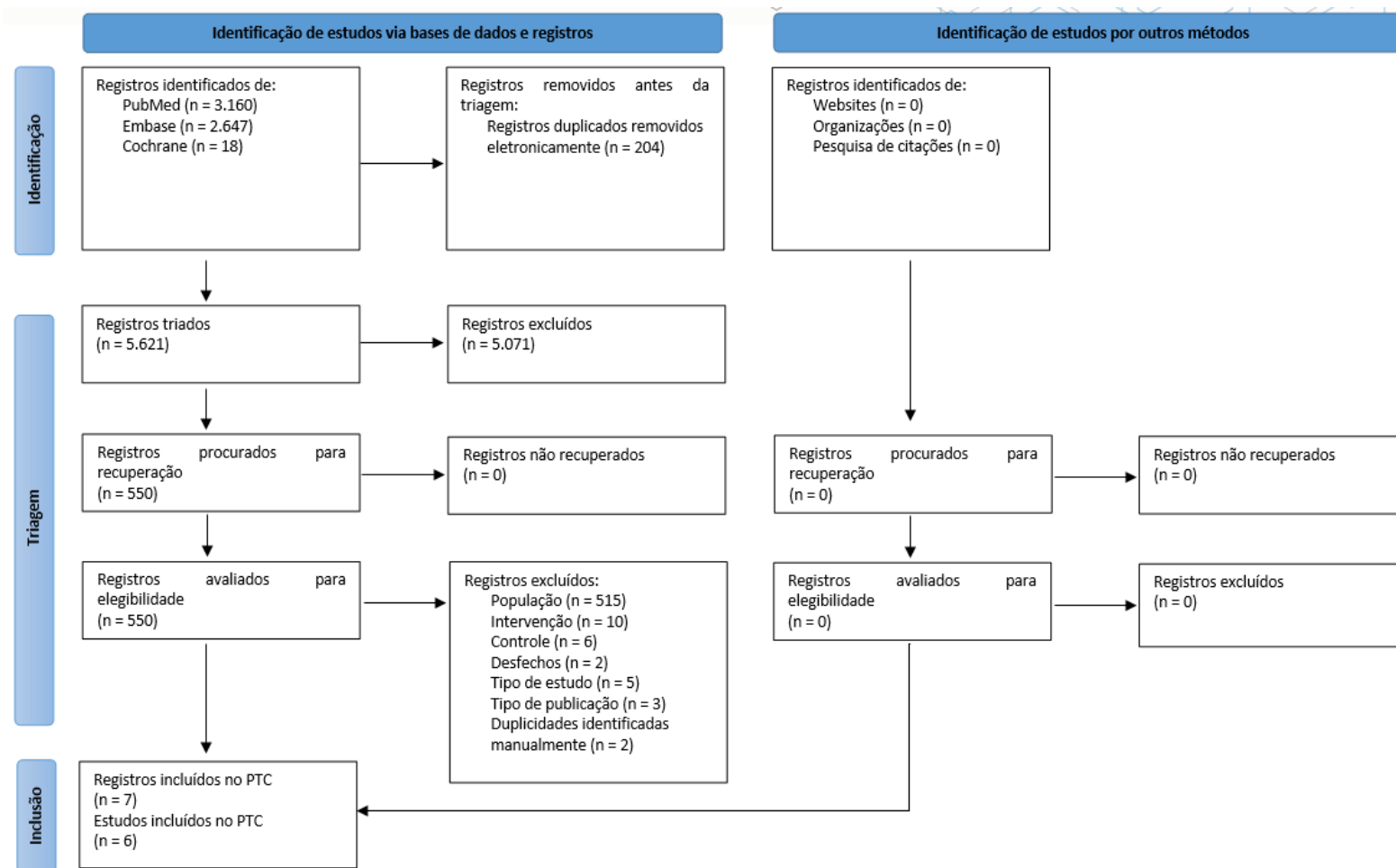


Figura M. Fluxograma de seleção dos estudos.

### C) Resultados e síntese de dados

- Descrição dos estudos incluídos

Os estudos incluídos foram descritos com auxílio de quadros e tabelas. As informações sobre cada um deles podem ser consultada no Relatório de Recomendação nº 742, de junho de 2022<sup>8</sup>, disponível no *site* da Conitec.

- Síntese dos dados

Foram conduzidas meta-análises para todos os desfechos. Os resultados são apresentados nas Tabelas A a D<sup>8</sup>.

**Tabela A.** Meta-análise para fratura vertebral, considerando apenas estudos que atendem aos critérios de elegibilidade deste relatório de recomendação (caso-base).

|                          |                    |                   |                    |
|--------------------------|--------------------|-------------------|--------------------|
| <b>Teriparatida</b>      | 0.50 [0.34; 0.75]  | 0.35 [0.22; 0.55] | 0.15 [0.02; 1.20]  |
| <b>0.50 [0.34; 0.75]</b> | <b>Risedronato</b> | .                 | .                  |
| <b>0.35 [0.22; 0.55]</b> | 0.69 [0.37; 1.28]  | <b>Placebo</b>    | .                  |
| 0.15 [0.02; 1.20]        | 0.30 [0.04; 2.48]  | 0.43 [0.05; 3.63] | <b>Alendronato</b> |

Interpretação: O triângulo inferior corresponde aos resultados das meta-análises em rede, enquanto o triângulo superior aos resultados das meta-análises diretas. A leitura deve ser feita da esquerda para direito, por exemplo, teriparatida reduz o risco de fraturas vertebrais em relação a todos os comparadores (de 50% a 65%), exceto alendronato. As terapias são ranqueadas pela probabilidade de ser a opção mais eficaz, portanto, para esse desfecho teriparatida tem potencial de ser a terapia mais eficaz e alendronato a terapia menos eficaz.

**Tabela B.** Meta-análise para fratura não vertebral, considerando apenas estudos que atendem aos critérios de elegibilidade deste relatório de recomendação (caso-base).

|                          |                    |                   |
|--------------------------|--------------------|-------------------|
| <b>Teriparatida</b>      | 0.78 [0.55; 1.11]  | 0.46 [0.25; 0.86] |
| 0.78 [0.55; 1.11]        | <b>Risedronato</b> | .                 |
| <b>0.46 [0.25; 0.86]</b> | 0.59 [0.29; 1.20]  | <b>Placebo</b>    |

Interpretação: O triângulo inferior corresponde aos resultados das meta-análises em rede, enquanto o triângulo superior aos resultados das meta-análises diretas. A leitura deve ser feita da esquerda para direito, por exemplo, teriparatida reduz o risco de fraturas não vertebrais em relação a placebo (54%). As terapias são ranqueadas pela probabilidade de ser a opção mais eficaz, portanto, para esse desfecho teriparatida tem potencial de ser a terapia mais eficaz e placebo a opção menos eficaz.

**Tabela C.** Meta-análise para mudança da DMO em colo femoral, considerando apenas estudos que atendem aos critérios de elegibilidade deste relatório de recomendação (caso-base).

|                     |                    |   |                    |                    |   |
|---------------------|--------------------|---|--------------------|--------------------|---|
| <b>Teriparatida</b> | 1.34 [ 0.08; 2.60] | . | 3.21 [ 2.83; 3.59] | 3.50 [ 2.80; 4.20] | . |
|---------------------|--------------------|---|--------------------|--------------------|---|



|                               |                               |                               |                       |                       |                              |
|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-----------------------|-----------------------|------------------------------|
| <b>1.34 [ 0.08;<br/>2.60]</b> | <b>Risedronato</b>            | .                             | .                     | .                     | .                            |
| <b>2.21 [ 1.53;<br/>2.89]</b> | 0.87 [-0.56;<br>2.30]         | <b>Denosumabe</b>             | 1.00 [ 0.43;<br>1.57] | .                     | 1.30 [ 0.77;<br>1.83]        |
| <b>3.21 [ 2.83;<br/>3.59]</b> | <b>1.87 [ 0.56;<br/>3.18]</b> | <b>1.00 [ 0.43;<br/>1.57]</b> | <b>Alendronato</b>    | .                     | .                            |
| <b>3.50 [ 2.80;<br/>4.20]</b> | <b>2.16 [ 0.72;<br/>3.60]</b> | <b>1.29 [ 0.31;<br/>2.27]</b> | 0.29 [-0.51;<br>1.09] | <b>Placebo</b>        | .                            |
| <b>3.51 [ 2.64;<br/>4.38]</b> | <b>2.17 [ 0.65;<br/>3.69]</b> | <b>1.30 [ 0.77;<br/>1.83]</b> | 0.30 [-0.48;<br>1.08] | 0.01 [-1.11;<br>1.13] | <b>Ácido<br/>zoledrônico</b> |

Interpretação: O triângulo inferior corresponde aos resultados das meta-análises em rede, enquanto o triângulo superior aos resultados das meta-análises diretas. A leitura deve ser feita da esquerda para direita, por exemplo, teriparatida aumenta a DMO em relação a todos os comparadores (de 1,34% a 3,51% a mais que estes comparadores). As terapias são ranqueadas pela probabilidade de ser a opção mais eficaz, portanto, para esse desfecho teriparatida tem potencial de ser a terapia mais eficaz e ácido zoledrônico a terapia menos eficaz.

**Tabela D.** Meta-análise para mudança da DMO em coluna lombar, considerando apenas estudos que atendem aos critérios de elegibilidade deste relatório de recomendação (caso-base).

|                                |                               |                               |                               |                        |                              |
|--------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|------------------------|------------------------------|
| <b>Teriparatida</b>            | 5.17 [ 3.79;<br>6.55]         | .                             | 8.55 [ 8.10;<br>9.00]         | 8.60 [ 7.79;<br>9.41]  | .                            |
| <b>5.17 [ 3.79;<br/>6.55]</b>  | <b>Risedronato</b>            | .                             | .                             | .                      | .                            |
| <b>7.37 [ 6.64;<br/>8.10]</b>  | <b>2.20 [ 0.64;<br/>3.76]</b> | <b>Denosumabe</b>             | 1.18 [ 0.60;<br>1.76]         | .                      | 2.10 [ 1.53;<br>2.67]        |
| <b>8.55 [ 8.10;<br/>9.00]</b>  | <b>3.38 [ 1.93;<br/>4.83]</b> | <b>1.18 [ 0.60;<br/>1.76]</b> | <b>Alendronato</b>            | .                      | .                            |
| <b>8.60 [ 7.79;<br/>9.41]</b>  | <b>3.43 [ 1.83;<br/>5.03]</b> | <b>1.23 [ 0.14;<br/>2.32]</b> | 0.05 [ -0.87;<br>0.97]        | <b>Placebo</b>         | .                            |
| <b>9.47 [ 8.55;<br/>10.39]</b> | <b>4.30 [ 2.64;<br/>5.96]</b> | <b>2.10 [ 1.53;<br/>2.67]</b> | <b>0.92 [ 0.11;<br/>1.73]</b> | 0.87 [ -0.36;<br>2.10] | <b>Ácido<br/>zoledrônico</b> |

Interpretação: O triângulo inferior corresponde aos resultados das meta-análises em rede, enquanto o triângulo superior aos resultados das meta-análises diretas. A leitura deve ser feita da esquerda para direita, por exemplo, teriparatida aumenta a DMO em relação a todos os comparadores (de 5,17% a 9,47% a mais que estes comparadores). As terapias são ranqueadas pela probabilidade de ser a opção mais eficaz, portanto, para esse desfecho teriparatida tem potencial de ser a terapia mais eficaz e ácido zoledrônico a terapia menos eficaz.

#### D) Avaliação do risco de viés

A avaliação do risco de viés para os desfechos primários é apresentada na Figura N e no Quadro Y.

|                    | Estudo               | Intervenção  | Comparador        | Desfecho                           | D1 | D2 | D3 | D4 | D5 | Geral |                                      |
|--------------------|----------------------|--------------|-------------------|------------------------------------|----|----|----|----|----|-------|--------------------------------------|
| Intenção de tratar | Kendler 2010 (STAND) | Denosumabe   | Alendronato       | Mudança percentual na DMO          | +  | !  | +  | +  | !  | !     | +                                    |
| Intenção de tratar | Miller 2016          | Denosumabe   | Ácido zoledrônico | Mudança percentual na DMO          | !  | !  | +  | +  | +  | !     | !                                    |
| Por protocolo      | Kendler 2010 (STAND) | Denosumabe   | Alendronato       | Pacientes com eventos de segurança | +  | +  | +  | +  | !  | !     | !                                    |
| Por protocolo      | Miller 2016          | Denosumabe   | Ácido zoledrônico | Pacientes com eventos de segurança | +  | +  | +  | +  | +  | +     | +                                    |
| Intenção de tratar | Kendler 2010 (STAND) | Denosumabe   | Alendronato       | Pacientes com fratura              | +  | !  | +  | +  | !  | !     | D1 Processo de randomização          |
| Intenção de tratar | Miller 2016          | Denosumabe   | Ácido zoledrônico | Pacientes com fratura              | !  | !  | +  | +  | +  | !     | D2 Desvios da intervenção pretendida |
| Intenção de tratar | Hadji 2012           | Teriparatida | Risedronato       | Mudança percentual na DMO          | !  | +  | +  | +  | !  | !     | D3 Desfecho incompleto               |
| Intenção de tratar | Panico 2011          | Teriparatida | Alendronato       | Mudança percentual na DMO          | !  | !  | +  | +  | !  | !     | D4 Mensuração do desfecho            |
| Por protocolo      | Kendler 2017 (VERO)  | Teriparatida | Risedronato       | Pacientes com eventos de segurança | +  | +  | +  | +  | +  | +     | D5 Seleção de resultado reportado    |
| Por protocolo      | Hadji 2012           | Teriparatida | Risedronato       | Pacientes com eventos de segurança | +  | +  | +  | +  | +  | +     |                                      |
| Intenção de tratar | Kendler 2017 (VERO)  | Teriparatida | Risedronato       | Pacientes com fratura              | +  | +  | -  | +  | +  | -     |                                      |
| Intenção de tratar | Hadji 2012           | Teriparatida | Risedronato       | Pacientes com fratura              | !  | +  | +  | +  | !  | !     |                                      |
| Intenção de tratar | Panico 2011          | Teriparatida | Alendronato       | Pacientes com fratura              | !  | !  | +  | +  | !  | -     |                                      |

Figura N. Risco de viés por estudo e desfecho.

Legenda: D: domínio; DMO: densidade mineral óssea.

Quadro Y. Avaliação dos estudos observacionais, segundo a ROBINS-I.

| Estudo                      | Domínios |                           |               |                |                   |            |                      | Viés geral          |
|-----------------------------|----------|---------------------------|---------------|----------------|-------------------|------------|----------------------|---------------------|
|                             | Confusão | Seleção dos participantes | Classificação | Desvios        | Dados incompletos | Mensuração | Seleção de resultado |                     |
| Caggiari 2016 <sup>18</sup> | Grave    | Baixo                     | Baixo         | Sem informação | Baixo             | Baixo      | Sem informação       | Grave risco de viés |

### E) Avaliação da certeza na evidência

A avaliação da certeza na evidência dos desfechos primários é apresentada no Quadro Z.

**Quadro Z.** Avaliação da qualidade da evidência (adaptado da ferramenta GRADE).

| Comparação   | Avaliação da qualidade  |                          |                |                    |                    |                      |                              | Sumário de Resultados   |
|--|-------------------------|--------------------------|----------------|--------------------|--------------------|----------------------|------------------------------|---|
|  | Participantes (estudos) | Risco de viés            | Inconsistência | Evidência indireta | Imprecisão         | Outras considerações | Confiança geral da evidência | Impacto   |
| <b>Pacientes com ao menos uma nova fratura vertebral (desfecho primário)</b>             |                         |                          |                |                    |                    |                      |                              |   |
| <b>Denosumabe vs alendronato</b>   | 0 (0)                   | Sem informação           | Sem informação | Sem informação     | Sem informação     | Sem informação       | Sem informação               | Sem informação  |
| <b>Teriparatida vs alendronato</b>   | 80 (1 ECR)              | Muito grave <sup>a</sup> | Não grave      | Não grave          | Grave <sup>b</sup> | Nenhum               | ⊕○○○<br>MUITO BAIXA          | <b>Teriparatida</b> é similar a alendronato com base em estudo de baixa qualidade (RR 0,15 (IC 95% 0,02; 1,20))                 |
| <b>Denosumabe vs risedronato</b>   | 0 (0)                   | Sem informação           | Sem informação | Sem informação     | Sem informação     | Sem informação       | Sem informação               | Sem informação  |
| <b>Teriparatida vs risedronato</b>   | 1752 (2 ECR)            | Muito grave <sup>c</sup> | Não grave      | Não grave          | Não grave          | Nenhum               | ⊕⊕○○<br>BAIXA                | <b>Teriparatida</b> é superior a risedronato por reduzir em 54% o risco de nova fratura vertebral (RR 0,46 (IC 95% 0,36; 0,59)) |
| <b>Denosumabe vs teriparatida</b>  | 0 (0)                   | Sem informação           | Sem informação | Sem informação     | Sem informação     | Sem informação       | Sem informação               | Sem informação  |
| <b>Pacientes com descontinuação de tratamento por evento adverso (desfecho primário)</b> |                         |                          |                |                    |                    |                      |                              |   |
| <b>Denosumabe vs alendronato</b>   | 502 (1 ECR)             | Não grave                | Não grave      | Não grave          | Não grave          | Nenhum               | ⊕⊕⊕⊕<br>ALTA                 | <b>Denosumabe</b> não provê prejuízo  |

| Comparação  | Avaliação da qualidade  |                |                |                    |                |                      |                              | Sumário de Resultados  |
|---|-------------------------|----------------|----------------|--------------------|----------------|----------------------|------------------------------|--|
|   | Participantes (estudos) | Risco de viés  | Inconsistência | Evidência indireta | Imprecisão     | Outras considerações | Confiança geral da evidência | Impacto  |
|   |                         |                |                |                    |                |                      |                              | adicional na comparação com alendronato (p=1,00)   |
| <b>Teriparatida vs alendronato</b>  | 0 (0)                   | Sem informação | Sem informação | Sem informação     | Sem informação | Sem informação       | Sem informação               | Sem informação   |
| <b>Denosumabe vs risedronato</b>  | 0 (0)                   | Sem informação | Sem informação | Sem informação     | Sem informação | Sem informação       | Sem informação               | Sem informação   |
| <b>Teriparatida vs alendronato</b>  | 2070 (2 ECR)            | Não grave      | Não grave      | Não grave          | Não grave      | Nenhum               | ⊕⊕⊕⊕ ALTA                    | <b>Teriparatida</b> não provê prejuízo adicional na comparação com risedronato (RR 1,33 (IC 95% 0,57; 3,09)) |
| <b>Denosumabe vs teriparatida</b>   | 0 (0)                   | Sem informação | Sem informação | Sem informação     | Sem informação | Sem informação       | Sem informação               | Sem informação   |
| <b>Pacientes com ao menos um evento adverso grave (desfecho primário)</b> |                         |                |                |                    |                |                      |                              |  |
| <b>Denosumabe vs alendronato</b>  | 502 (1 ECR)             | Não grave      | Não grave      | Não grave          | Não grave      | Nenhum               | ⊕⊕⊕⊕ ALTA                    | <b>Denosumabe</b> não provê prejuízo adicional na comparação com alendronato (p=0,86)                        |
| <b>Teriparatida vs alendronato</b>  | 0 (0)                   | Sem informação | Sem informação | Sem informação     | Sem informação | Sem informação       | Sem informação               | Sem informação   |

| Comparação   | Avaliação da qualidade  |                    |                |                    |                    |                      |                              | Sumário de Resultados   |
|--|-------------------------|--------------------|----------------|--------------------|--------------------|----------------------|------------------------------|---|
|  | Participantes (estudos) | Risco de viés      | Inconsistência | Evidência indireta | Imprecisão         | Outras considerações | Confiança geral da evidência | Impacto   |
| <b>Denosumabe vs risedronato</b>   | 0 (0)                   | Sem informação     | Sem informação | Sem informação     | Sem informação     | Sem informação       | Sem informação               | Sem informação  |
| <b>Teriparatida vs alendronato</b>   | 2070 (2 ECR)            | Não grave          | Não grave      | Não grave          | Não grave          | Nenhum               | ⊕⊕⊕⊕<br>ALTA                 | <b>Teriparatida</b> não provê prejuízo adicional na comparação com risedronato (RR 1,01 (IC 95% 0,10; 10,46))                 |
| <b>Denosumabe vs teriparatida</b>  | 0 (0)                   | Sem informação     | Sem informação | Sem informação     | Sem informação     | Sem informação       | Sem informação               | Sem informação  |
| <b>Mudança da densidade mineral óssea percentual de colo femoral (desfecho secundário)</b> |                         |                    |                |                    |                    |                      |                              |   |
| <b>Denosumabe vs alendronato</b>   | 1932 (4 ECR)            | Grave <sup>a</sup> | não grave      | não grave          | grave <sup>b</sup> | Nenhum               | ⊕⊕○○<br>BAIXA                | <b>Denosumabe</b> aumenta a densidade mineral óssea em 1,0% a mais na comparação com alendronato (MD 1,0 (IC 95% 0,43; 1,57)) |
| <b>Teriparatida vs alendronato</b>   | 1932 (4 ECR)            | Grave <sup>a</sup> | não grave      | não grave          | não grave          | Nenhum               | ⊕⊕⊕○<br>MODERADA             | <b>Teriparatida</b> aumenta a densidade mineral óssea em 3,21% a mais na comparação com                                       |

| Comparação                         | Avaliação da qualidade  |                    |                |                    |                    |                      |                              | Sumário de Resultados  |
|------------------------------------|-------------------------|--------------------|----------------|--------------------|--------------------|----------------------|------------------------------|--|
|                                    | Participantes (estudos) | Risco de viés      | Inconsistência | Evidência indireta | Imprecisão         | Outras considerações | Confiança geral da evidência | Impacto  |
|                                    |                         |                    |                |                    |                    |                      |                              | alendronato (MD 3,21 (IC 95% 2,83; 3,59))  |
| <b>Denosumabe vs risedronato</b>   | 1932 (4 ECR)            | Grave <sup>a</sup> | não grave      | não grave          | grave <sup>b</sup> | Nenhum               | ⊕⊕○○<br>BAIXA                | <b>Denosumabe</b> é similar a risedronato, podendo apresentar aumento maior (0,56%) ou menor (-2,30%) que risedronato (MD - 0,87 (IC 95% - 32,30; 0,56)) |
| <b>Teriparatida vs risedronato</b> | 1932 (4 ECR)            | Grave <sup>a</sup> | não grave      | não grave          | grave <sup>b</sup> | Nenhum               | ⊕⊕○○<br>BAIXA                | <b>Teriparatida</b> aumenta a densidade mineral óssea em 1,34% a mais na comparação com risedronato (MD 1,34 (IC 95% 0,08; 2,60))                        |
| <b>Denosumabe vs teriparatida</b>  | 1932 (4 ECR)            | Grave <sup>a</sup> | Não grave      | Não grave          | Não grave          | Nenhum               | ⊕⊕⊕○<br>MODERADA             | <b>Teriparatida</b> aumenta a densidade mineral óssea em 2,21% a mais na   |

| Comparação  | Avaliação da qualidade  |                    |                |                    |                    |                      |                              | Sumário de Resultados   |
|---|-------------------------|--------------------|----------------|--------------------|--------------------|----------------------|------------------------------|---|
|   | Participantes (estudos) | Risco de viés      | Inconsistência | Evidência indireta | Imprecisão         | Outras considerações | Confiança geral da evidência | Impacto   |
|   |                         |                    |                |                    |                    |                      |                              | comparação com <b>denosumabe</b> (MD 2,21 (IC 95% 1,53; 2,89))  |
| <b>Mudança da densidade mineral óssea percentual de coluna lombar (desfecho secundário)</b> |                         |                    |                |                    |                    |                      |                              |   |
| <b>Denosumabe vs alendronato</b>  | 1932 (4 ECR)            | Grave <sup>a</sup> | não grave      | não grave          | grave <sup>b</sup> | Nenhum               | ⊕⊕○○<br>BAIXA                | <b>Denosumabe</b> aumenta a densidade mineral óssea em 1,18% a mais na comparação com alendronato (MD 1,18 (IC 95% 0,60; 1,76))   |
| <b>Teriparatida vs alendronato</b>  | 1932 (4 ECR)            | Grave <sup>a</sup> | não grave      | não grave          | não grave          | Nenhum               | ⊕⊕⊕○<br>MODERADA             | <b>Teriparatida</b> aumenta a densidade mineral óssea em 8,55% a mais na comparação com alendronato (MD 8,55 (IC 95% 8,10; 9,00)) |
| <b>Denosumabe vs risedronato</b>  | 1932 (4 ECR)            | Grave <sup>a</sup> | não grave      | não grave          | grave <sup>b</sup> | Nenhum               | ⊕⊕○○<br>BAIXA                | <b>Denosumabe</b> aumenta a densidade mineral óssea em 2,2% a   |

| Comparação                         | Avaliação da qualidade  |                    |                |                    |                    |                      |                              | Sumário de Resultados  |
|------------------------------------|-------------------------|--------------------|----------------|--------------------|--------------------|----------------------|------------------------------|--|
|                                    | Participantes (estudos) | Risco de viés      | Inconsistência | Evidência indireta | Imprecisão         | Outras considerações | Confiança geral da evidência | Impacto  |
|                                    |                         |                    |                |                    |                    |                      |                              | menos que risedronato (MD - 2,20 (IC 95% -3,76; -0,64))  |
| <b>Teriparatida vs risedronato</b> | 1932 (4 ECR)            | Grave <sup>a</sup> | não grave      | não grave          | grave <sup>b</sup> | Nenhum               | ⊕⊕○○<br>BAIXA                | <b>Teriparatida</b> aumenta a densidade mineral óssea em 5,17% a mais na comparação com risedronato (MD 5,17 (IC 95% 3,79; 6,55))      |
| <b>Denosumabe vs teriparatida</b>  | 1932 (4 ECR)            | Grave <sup>a</sup> | Não grave      | Não grave          | Não grave          | Nenhum               | ⊕⊕⊕○<br>MODERADA             | <b>Teriparatida</b> aumenta a densidade mineral óssea em 7,4% a mais na comparação com <b>denosumabe</b> (MD 7,37 (IC 95% 6,64; 8,10)) |

#### Explicações

a. Algumas preocupações para domínios relativos à randomização, desvio da intervenção pretendida e reporte seletivo de resultado.

b. Similaridade estatística entre comparadores.

c. Algumas preocupações devido a problemas nos domínios relativos à randomização, desvio da intervenção pretendida e reporte seletivo de resultado.

**ECR:** ensaio clínico randomizado; **IC:** intervalo de confiança; **MD:** diferença média; **RR:** risco relativo.



## MATERIAL SUPLEMENTAR 3

### DENOSUMABE PARA O TRATAMENTO DE OSTEOPOROSE E DOENÇA RENAL CRÔNICA EM ESTÁGIO 4 e 5 <sup>9-10</sup>

Para a avaliação desta tecnologia, foi elaborada a seguinte pergunta de pesquisa: “Denosumabe é eficaz, seguro e custo-efetivo no tratamento de pacientes com osteoporose com insuficiência renal grave (DCE < 30 mL/min), comparado a qualquer comparador ativo ou placebo?”

Nesta pergunta, população (P) foram os pacientes com osteoporose com insuficiência renal grave (DCE < 30 mL/min); intervenção (I) foi o denosumabe; comparador (C) foi qualquer comparador ativo ou placebo; *outcomes*/desfechos (O) primários foram novas fraturas vertebrais e não vertebrais; e eventos adversos graves; e os secundários DMO de colo femoral, coluna lombar e no quadril total em relação ao *baseline*, eventos adversos em geral; e os desenhos de estudo (S) foram revisão sistemática com e sem meta-análise, ensaios clínicos randomizados, estudos de coorte (prospectivos e retrospectivo) com grupo comparador.

A seguir, são apresentados o processo de busca da evidência, triagem e seleção de estudos, resultados e síntese dos dados, avaliação do risco de viés e avaliação da certeza na evidência. A avaliação detalhada dessa tecnologia encontra-se no Relatório de Recomendação nº 740, de junho de 2022 - denosumabe para o tratamento de osteoporose e doença renal crônica em estágio 4 e 5 <sup>9-10</sup>.

#### A) Busca da evidência

Com base na pergunta PICO estruturada, foram realizadas buscas nas plataformas Medline (PUBMED) e EMBASE. As estratégias de busca adotadas em cada uma das plataformas, assim como os resultados obtidos, são apresentadas no

Quadro .

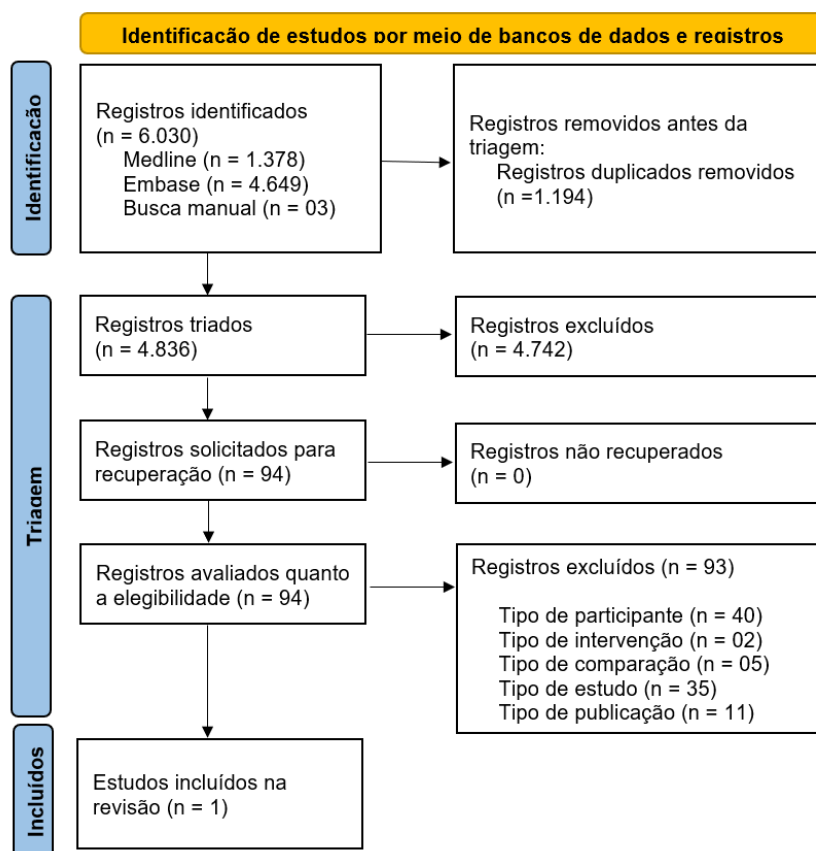
**Quadro AA.** Estratégias de busca nas plataformas consultadas em 01/06/2021.

| Bases de dados     | Estratégia de Busca  |
|--------------------|--|
| MEDLINE via Pubmed | ("Osteoporosis"[Mesh] OR "Osteoporosis" OR Osteoporoses OR "Osteoporosis, Post-Traumatic" OR "Osteoporosis, Post Traumatic" OR "Post-Traumatic Osteoporoses" OR "Post-Traumatic Osteoporosis" OR "Osteoporosis, Senile" OR "Osteoporoses, Senile" OR "Senile Osteoporoses" OR "Osteoporosis, Involutional" OR "Senile Osteoporosis" OR "Osteoporosis, Age-Related" OR "Osteoporosis, Age Related" OR "Bone Loss, Age-Related" OR "Age-Related Bone Loss" OR "Age-Related Bone Losses" OR "Bone Loss, Age Related" OR "Bone Losses, Age-Related" OR |

| Bases de dados | Estratégia de Busca  |
|----------------|--|
|                | "Age-Related Osteoporosis" OR "Age Related Osteoporosis" OR "Age-Related Osteoporoses" OR "Osteoporoses, Age-Related") AND ("Denosumab"[Mesh] OR "AMG 162" OR Prolia)                      |
| EMBASE         | ('osteoporosis'/exp OR 'endocrine osteoporosis' OR 'osteoporotic decalcification') AND ('denosumab'/exp OR 'amg 162' OR 'amg162' OR 'amgiva' OR prolia) NOT [1-6-2021]/sd AND [embase]/lim |

## B) Seleção dos estudos

Foram encontradas 6.030 publicações nas plataformas de busca (1.378 no MEDLINE e 4.649 no EMBASE) e três por meio de busca manual. Após a remoção de duplicatas, 4.836 registros foram triados (leitura de título e resumo). Na fase seguinte, 94 textos completos foram avaliados quanto a elegibilidade. Ao final, um artigo foi incluído na revisão. A **Erro! Fonte de referência não encontrada.** descreve o fluxograma da seleção dos estudos e suas etapas.



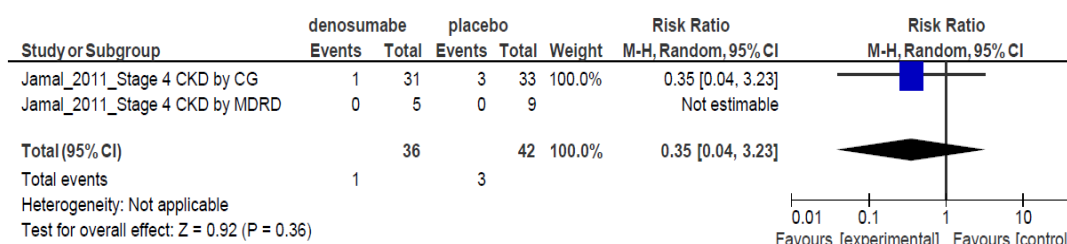
**Figura O.** Fluxograma da seleção das evidências.

## C) Resultados e síntese de dados

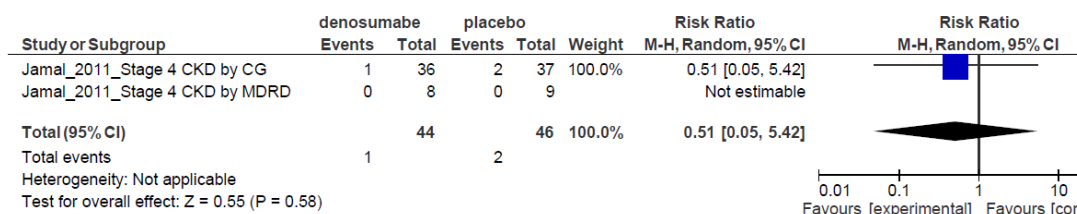
Na comparação entre denosumabe e placebo, o denosumabe pode fazer pouca ou nenhuma diferença no risco de fratura vertebral (risco relativo, RR 0,35, intervalo de confiança

de 95%, IC 95% 0,04; 3,23). O mesmo acontece para fratura não vertebral, não houve diferença estatisticamente significativa entre os comparadores (RR 0,51, IC 95% 0,05; 5,42), conforme apresentado na

#### 1.1 Fratura vertebral



#### 1.2 Fratura não vertebral



**Figura P.** Forest plots das meta-análises para desfechos de fraturas vertebrais (1.1) e não vertebrais (1.2).

### Mudança percentual na densidade mineral óssea (DMO)

As alterações na DMO colo femoral e quadril total foram a favor do denosumabe, quando comparado ao placebo. O denosumabe foi associado a um aumento significativo ( $p \leq 0,0002$ ) de 5,9% (IC 95% 3,3; 8,5) na DMO colo femoral e 5,9% (IC 95% 3,0; 8,7) na DMO de quadril total ao longo de 36 meses. Na DMO da coluna lombar não houve diferença estatisticamente significativa entre denosumabe e placebo (percentual de diferença de 5,0%, IC 95% -0,8; 10,8).

### Eventos adversos graves

Na comparação entre denosumabe e placebo, não houve diferenças na incidência de eventos adversos graves (denosumabe  $n = 15$  e placebo  $n = 13$ ), conforme apresentado na Tabela .

### Eventos adversos graves relacionados à infecção e cardiovasculares

Na comparação entre denosumabe e placebo não houve diferença na incidência de eventos adversos graves relacionados à infecção (denosumabe  $n = 4$  e placebo  $n = 1$ ) ou eventos adversos cardiovasculares graves (denosumabe  $n = 4$  e placebo  $n = 3$ ), conforme apresentado na Tabela .

**Tabela E.** Incidência de eventos adversos na comparação denosumabe e placebo.

| Desfecho  | Placebo, n participantes (%) N=37 | Denosumabe, n participantes (%) N=36 |
|---|-----------------------------------|--------------------------------------|
| Pacientes com eventos adversos                                | 35 (94,6)                         | 35 (97,2)                            |
| Pacientes com eventos adversos grave                          | 13 (35,1)                         | 15 (41,7)                            |
| Pacientes com eventos adversos graves relacionados à infecção | 1 (2,7)                           | 4 (11,1)                             |
| Pacientes com eventos adversos cardiovasculares graves        | 3 (8,1)                           | 4 (11,1)                             |

#### D) Avaliação do risco de viés

A avaliação do risco de viés está descrita na Figura Q.

| Estudo/ Comparação/ Desfecho avaliado                                    | Domínios do risco de viés |     |     |     |     |        |
|--|---------------------------|-----|-----|-----|-----|--------|
|  | D 1                       | D 2 | D 3 | D 4 | D 5 | Ger al |
| Jamal, 2011 (FREEDOM 2009)/ Denosumabe x Placebo/ Mudança percentual DMO | -                         | -   | +   | -   | ×   | ×      |
| Jamal, 2011 (FREEDOM 2009)/ Denosumabe x Placebo/ Incidência de fraturas | -                         | -   | +   | -   | -   | ×      |
| Jamal, 2011 (FREEDOM 2009)/ Denosumabe x Placebo/ Eventos adversos       | -                         | -   | +   | -   | ×   | ×      |

|   |             |
|---|-------------|
| Domínios:   | Julgamento: |
| D1: Risco de viés decorrente do processo de randomização        | × Alto      |
| D2: Risco de viés devido a desvios das intervenções pretendidas | - Moderado  |
|   | + Baixo     |
| D3: Risco de viés devido à falta de dados de resultados         |             |
| D4: Risco de viés na medição do resultado                       |             |
| D5: Risco de viés na seleção do resultado relatado              |             |

**Figura Q.** Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos por tipo de desfecho.

#### E) Avaliação da certeza na evidência

A avaliação da certeza na evidência está descrita na Tabela FQ.

**Tabela F:** Sumarização dos resultados dos estudos incluídos (*Summary of Findings*; SoF) e avaliação da qualidade da evidência (do *webapp* Grade PRO).

| Nº dos estudos  | Delineamento do estudo        | Risco de viés        | Certeza da evidência |                    |                      |                      | Nº de pacientes  |                  | Efeito                             |  | Certeza             | Importância |
|---|-------------------------------|----------------------|----------------------|--------------------|----------------------|----------------------|--|------------------|------------------------------------|--|---------------------|-------------|
|   |                               |                      | Inconsistência       | Evidência indireta | Imprecisão           | Outras considerações | denosumabe   | placebo          | Relativo (95% CI)                  | Absoluto (95% CI)  |                     |             |
| <b>Novas fraturas de qualquer tipo (População com osteoporose)</b>                    |                               |                      |                      |                    |                      |                      |  |                  |                                    |  |                     |             |
| 1   | ensaios clínicos randomizados | grave <sup>a,g</sup> | grave <sup>c</sup>   | grave <sup>d</sup> | não grave            | nenhum               | 324/3702 (8.8%)  | 557/3691 (15.1%) | <b>RR 0.58</b><br>(0.51 para 0.66) | <b>63 menos por 1.000</b><br>(de 74 menos para 51 menos) | ⊕○○○<br>Muito baixa | CRÍTICO     |
| <b>Novas fraturas vertebrais (População com osteoporose e DRC estágios 4 e 5)</b>     |                               |                      |                      |                    |                      |                      |  |                  |                                    |  |                     |             |
| 1   | ensaios clínicos randomizados | grave <sup>h,i</sup> | não grave            | não grave          | grave <sup>f,j</sup> | nenhum               | 1/36 (2.8%)  | 3/42 (7.1%)      | <b>RR 0.35</b><br>(0.04 para 3.23) | <b>46 menos por 1.000</b><br>(de 69 menos para 159 mais) | ⊕⊕○○<br>Baixa       | CRÍTICO     |
| <b>Novas fraturas não vertebrais (População com osteoporose e DRC estágios 4 e 5)</b> |                               |                      |                      |                    |                      |                      |  |                  |                                    |  |                     |             |
| 1   | ensaios clínicos randomizados | grave <sup>h,i</sup> | não grave            | não grave          | grave <sup>f,j</sup> | nenhum               | 1/44 (2.3%)  | 2/46 (4.3%)      | <b>RR 0.51</b><br>(0.05 para 5.42) | <b>21 menos por 1.000</b><br>(de 41 menos para 192 mais) | ⊕⊕○○<br>Baixa       | CRÍTICO     |
| <b>DMO coluna lombar (População com osteoporose)</b>                                  |                               |                      |                      |                    |                      |                      |  |                  |                                    |  |                     |             |
| 4   | ensaios clínicos randomizados | grave <sup>a,b</sup> | grave <sup>c</sup>   | grave <sup>d</sup> | não grave            | nenhum               | Percentual de mudança a favor do denosumabe: 5,41%<br>(IC 95%: 1,92; 8,90), p=0,002. |                  |                                    |  | ⊕○○○<br>Muito baixa | IMPORTANT E |


| Nº dos estudos  | Delineamento do estudo        | Certeza da evidência         |                |                    |                    |                      | Nº de pacientes  |         | Efeito              |                   | Certeza | Importância |
|---|-------------------------------|------------------------------|----------------|--------------------|--------------------|----------------------|--|---------|---------------------|-------------------|---------|-------------|
|   |                               | Risco de viés                | Inconsistência | Evidência indireta | Imprecisão         | Outras considerações | denosumabe   | placebo | Relativo (95% CI)   | Absoluto (95% CI) |         |             |
| <b>DMO coluna lombar (População com osteoporose e DRC estágios 4 e 5)</b> |                               |                              |                |                    |                    |                      |  |         |                     |                   |         |             |
| 1   | ensaios clínicos randomizados | muito grave <sup>h,i,k</sup> | não grave      | não grave          | grave <sup>j</sup> | nenhum               | Percentual de mudança a favor do denosumabe: 5,0% (IC 95% -0,8; 10,8), p> 0,05.    |         | ⊕○○○<br>Muito baixa | IMPORTANT<br>E    |         |             |
| <b>DMO quadril total (População com osteoporose)</b>                      |                               |                              |                |                    |                    |                      |  |         |                     |                   |         |             |
| 4   | ensaios clínicos randomizados | grave <sup>a,b</sup>         | não grave      | grave <sup>d</sup> | não grave          | nenhum               | Percentual de mudança a favor do denosumabe: 1,65% (IC 95%: 1,12; 2,19), p<0,0001. |         | ⊕⊕○○<br>Baixa       | IMPORTANT<br>E    |         |             |
| <b>DMO quadril total (População com osteoporose e DRC estágios 4 e 5)</b> |                               |                              |                |                    |                    |                      |  |         |                     |                   |         |             |
| 1   | ensaios clínicos randomizados | muito grave <sup>h,i,k</sup> | não grave      | não grave          | grave <sup>j</sup> | nenhum               | Percentual de mudança a favor do denosumabe: 5,9% (IC 95% 3,0; 8,7), p≤ 0,0002.    |         | ⊕○○○<br>Muito baixa | IMPORTANT<br>E    |         |             |
| <b>DMO colo femoral (População com osteoporose)</b>                       |                               |                              |                |                    |                    |                      |  |         |                     |                   |         |             |
| 2   | ensaios clínicos randomizados | grave <sup>a</sup>           | não grave      | grave <sup>d</sup> | não grave          | nenhum               | Percentual de mudança a favor do denosumabe: 1,79% (IC 95%: 1,06; 2,52), p<0,0001. |         | ⊕⊕○○<br>Baixa       | IMPORTANT<br>E    |         |             |
| <b>DMO colo femoral (População com osteoporose e DRC estágios 4 e 5)</b>  |                               |                              |                |                    |                    |                      |  |         |                     |                   |         |             |
| 1   | ensaios clínicos randomizados | muito grave <sup>h,i,k</sup> | não grave      | não grave          | grave <sup>j</sup> | nenhum               | Percentual de mudança a favor do denosumabe: 5,9% (IC 95% 3,3; 8,5), p≤ 0,0002.    |         | ⊕○○○<br>Muito baixa | IMPORTANT<br>E    |         |             |
| <b>Eventos adversos geral (População com osteoporose)</b>                 |                               |                              |                |                    |                    |                      |  |         |                     |                   |         |             |

| Nº dos estudos  | Delineamento do estudo        | Risco de viés        | Certeza da evidência |                    |                      |                      | Nº de pacientes   |                   | Efeito                             |  | Certeza             | Importância |
|---|-------------------------------|----------------------|----------------------|--------------------|----------------------|----------------------|-------------------|-------------------|------------------------------------|--|---------------------|-------------|
|   |                               |                      | Inconsistência       | Evidência indireta | Imprecisão           | Outras considerações | denosumabe        | placebo           | Relativo (95% CI)                  | Absoluto (95% CI)  |                     |             |
| 4   | ensaios clínicos randomizados | grave <sup>a,c</sup> | não grave            | grave <sup>d</sup> | grave <sup>f</sup>   | nenhum               | 3728/4120 (90.5%) | 3735/4110 (90.9%) | <b>RR 1.00</b><br>(0.98 para 1.01) | <b>0 menos por 1.000</b><br>(de 18 menos para 9 mais)    | ⊕○○○<br>Muito baixa | CRÍTICO     |
| <b>Eventos adversos em geral (População com osteoporose e DRC estágios 4 e 5)</b> |                               |                      |                      |                    |                      |                      |                   |                   |                                    |  |                     |             |
| 1   | ensaios clínicos randomizados | grave <sup>h,i</sup> | não grave            | não grave          | grave <sup>f,j</sup> | nenhum               | 35/36 (97.2%)     | 35/37 (94.6%)     | <b>RR 1.03</b><br>(0.93 para 1.13) | <b>28 mais por 1.000</b><br>(de 66 menos para 123 mais)  | ⊕⊕○○<br>Baixa       | CRÍTICO     |
| <b>Eventos adversos graves (População com osteoporose)</b>                        |                               |                      |                      |                    |                      |                      |                   |                   |                                    |  |                     |             |
| 4   | ensaios clínicos randomizados | grave <sup>a,c</sup> | não grave            | grave <sup>d</sup> | grave <sup>f</sup>   | nenhum               | 1011/4120 (24.5%) | 980/4110 (23.8%)  | <b>RR 1.03</b><br>(0.95 para 1.11) | <b>7 mais por 1.000</b><br>(de 12 menos para 26 mais)    | ⊕○○○<br>Muito baixa | CRÍTICO     |
| <b>Eventos adversos graves (População com osteoporose e DRC estágios 4 e 5)</b>   |                               |                      |                      |                    |                      |                      |                   |                   |                                    |  |                     |             |
| 1   | ensaios clínicos randomizados | grave <sup>h,i</sup> | não grave            | não grave          | grave <sup>f,j</sup> | nenhum               | 15/36 (41.7%)     | 13/37 (35.1%)     | <b>RR 1.18</b><br>(0.66 para 2.13) | <b>63 mais por 1.000</b><br>(de 119 menos para 397 mais) | ⊕⊕○○<br>Baixa       | CRÍTICO     |

**IC:** Intervalo de confiança; **DM:** Diferença média; **RR:** Risco relativo.

**Justificativa:**

- a. ausência de informação quanto ao método utilizado para garantir o sigilo da alocação durante a randomização;
- b. ausência de cegamento de participantes
- c. heterogeneidade considerável

- 
- d.** população diferente da proposta, estudo realizado em mulheres com osteoporose na pós-menopausa. Evidência avaliada para pacientes com osteoporose e doença renal crônica em estágios avançados (4 e 5).
  - e.** ausência de informação de desvios da intervenção pretendida
  - f.** o resultado ultrapassa a linha de nulidade.
  - g.** ausência de dados dos desfechos relatados.
  - h.** método de randomização não descrito, foi informado que a randomização foi estratificada de acordo com grupos de 5 anos.
  - i.** houve perda de dados balanceada entre os grupos de intervenção, no entanto o motivo não foi relatado.
  - j.** tamanho amostral pequeno, não teve poder suficiente para avaliar uma diferença no desfecho avaliado.
  - k.** o desfecho de DMO foi relatado de forma incompleta (sem dados do grupo de controle).



## 4. REFERÊNCIAS

1. Guyatt G H, Oxman A D, Vist G E, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations *BMJ* 2008; 336 :924 doi:10.1136/bmj.39489.470347.AD.
2. Shea, B. J., Reeves, B. C., Wells, G., Thuku, M., Hamel, C., Moran, J., Henry, D. A. (2017). AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *bmj*, 358.
3. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. Published online August 28, 2019;l4898. doi:10.1136/bmj.l4898
4. Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ*. 2016;355:i4919.
5. Brasil. Ministério da Saúde. Relatório de recomendação – Ácido zoledrônico para pacientes com osteoporose com intolerância ou dificuldades de deglutição dos bisfosfonatos orais. Brasília, 2022.
6. Brasil Ministério da Saúde. PORTARIA SCTIE/MS Nº 61, DE 19 DE JULHO DE 2022. Brasília, 2022.
7. Brasil. Ministério da Saúde. Relatório de recomendação - Denosumabe e teriparatida para o tratamento indivíduos com osteoporose grave e falha terapêutica aos medicamentos disponíveis no Sistema Único de Saúde. Brasília, 2022.
8. Brasil Ministério da Saúde. PORTARIA SCTIE/MS Nº 62, DE 19 DE JULHO DE 2022. Brasília, 2022.
9. Brasil. Ministério da Saúde. Relatório de recomendação - Denosumabe para o tratamento de osteoporose e doença renal crônica em estágio 4 e 5
10. Brasil. Ministério da Saúde. PORTARIA SCTIE/MS Nº 64, DE 11 DE JULHO DE 2022. Brasília, 2022.

## APÊNDICE 3 - HISTÓRICO DE ALTERAÇÕES DO PROTOCOLO

| Número do Relatório da diretriz clínica (Conitec) ou Portaria de Publicação | Principais alterações  | Tecnologias avaliadas pela Conitec  |   |
|---|--|---|---|
|   |  | Incorporação ou alteração do uso no SUS   | Não incorporação ou não alteração no SUS  |
|   | Atualização devido à incorporação de tecnologias no SUS  | Romosozumabe para mulheres com osteoporose na pós menopausa, a partir de 70 anos, que apresentam risco muito alto de fratura por fragilidade e que falharam (apresentaram duas ou mais fraturas) com o padrão de tratamento medicamentos, Portaria SCTIE/MS nº 166, de 5 de dezembro de 2022.   | Não possui  |
| Relatório de Recomendação nº 780/2022                                       | Atualização devido à incorporação de tecnologias no SUS e exclusão de apresentação farmacêutica. | <p>Ácido zoledrônico para o tratamento de pacientes com osteoporose com intolerância ou dificuldades de deglutição dos bisfosfonatos orais. Portaria SCTIE/MS nº 61, de 19 de julho de 2022.<br/>Relatório de Recomendação nº 741/2022</p> <p>Teriparatida para o tratamento indivíduos com osteoporose grave e falha terapêutica aos medicamentos disponíveis no Sistema Único de Saúde<br/>Portaria SCTIE/MS nº 62, de 19 de julho de 2022.<br/>Relatório de Recomendação nº 742/2022</p> | <p>Denosumabe para o tratamento indivíduos com osteoporose grave e falha terapêutica aos medicamentos disponíveis no Sistema Único de Saúde<br/>Portaria SCTIE/MS nº 61, de 19 de julho de 2022.</p> <p>Relatório de Recomendação nº 742/2022</p> |
| Portaria SAS/MS nº 451, de 9 de junho de 2014                               | Atualização do conteúdo do PCDT  | -   | -   |



**MINISTÉRIO DA  
SAÚDE**



DISQUE **136**  
SAÚDE