

CCATES

**CENTRO COLABORADOR DO SUS
AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS
& EXCELÊNCIA EM SAÚDE**

PARECER TÉCNICO-CIENTÍFICO

PTC 14/2014

**Eficácia e segurança de ácido zoledrônico para
o tratamento de osteoporose**

*Efficacy and safety of zoledronic acid for the
treatment of osteoporosis*

*Eficacia y seguridad de acido zoledrónico para el
tratamiento de la osteoporosis*

**Belo Horizonte - MG
Setembro - 2014**

**Faculdade de Farmácia - UFMG
Dep. de Farmácia Social
www.cates.org.br**

**UNIVERSIDADE FEDERAL
DE MINAS GERAIS**



UFMG

2014. CCATES.

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 área técnica. Este estudo é parte integrante do Projeto “Centro Colaborador do SUS/MG para Estudos Farmacoeconômicos e Epidemiológicos” que tem o apoio da Secretaria de Estado de Minas Gerais e tem por objetivo subsidiar a tomada de decisão, mas não expressa decisão formal para fins de incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS).

Informações:

CENTRO COLABORADOR DO SUS: AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS E EXCELÊNCIA EM SAÚDE - CCATES

Faculdade de Farmácia UFMG

Av. Presidente Antônio Carlos 6627 Campus Pampulha

CEP: 31270-901, Belo Horizonte – MG

Tel.: (31) 3409-6394

Home Page: <http://www.ccat.es.org.br>

Elaboração:

Juliana Rocha Gonçalves
Doutora em Odontologia-Saúde Coletiva
FOP/UNICAMP

Carlos Lins
CCATES/UFMG

Revisão Técnica:

Profa. Dra. Alessandra Maciel Almeida
Faculdade de Ciências Médicas de Minas
Gerais (FCM-MG)
CCATES/UFMG



CENTRO COLABORADOR DO SUS
AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS
& EXCELÊNCIA EM SAÚDE

PARECER TÉCNICO-CIENTÍFICO

DECLARAÇÃO DE POTENCIAIS CONFLITOS DE INTERESSE

Nenhum dos autores recebe qualquer patrocínio da indústria ou participa de qualquer entidade de especialidade ou de pacientes que possa representar conflitos de interesse.

RESUMO EXECUTIVO

Intensidade das recomendações: fraca a favor do uso da tecnologia.

Tecnologia: Ácido Zoledrônico

Indicação: Tratamento da osteoporose

Caracterização da tecnologia: O ácido zoledrônico pertence a uma nova classe de bisfosfonatos altamente potentes que atuam especificamente no osso. É um inibidor da reabsorção óssea osteoclástica.

Pergunta: O ácido zoledrônico é mais eficaz e seguro no tratamento da osteoporose do que os medicamentos fornecidos pelo SUS ou demais alternativas terapêuticas?

Busca e análises das evidências científicas: Foram pesquisadas as bases de dados *The Cochrane Library* (via Bireme), Medline (via Pubmed), LILACS e *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD). Foram incluídas revisões sistemáticas (RS) com metanálise de ensaios clínicos que avaliassem a eficácia do ácido zoledrônico no tratamento da osteoporose comparado aos medicamentos raloxifeno; calcitonina sintética de salmão; ibandronato; denumabe e estrógenos conjugados. Foram selecionadas também avaliações de tecnologias em saúde (ATS) em sites de agências internacionais.

Resumo dos resultados dos estudos selecionados: Foram incluídos seis estudos com metanálise: quatro RS e duas publicações em ATS. Os resultados apresentados mostraram que apesar do ácido zoledrônico ter apresentado resultados benéficos para os desfechos analisados (densidade óssea, fratura vertebral e não vertebral), esse efeito não foi estatisticamente significativo quando comparado a outros bisfosfonato disponíveis pelo Sistema Único de Saúde. Foram incluídas duas ATS. A primeira relatou que não foram encontrados dados de eficácia do uso dos bisfosfonatos por períodos superiores a cinco anos abrangendo desfechos de interesse, como fraturas. A outra relatou que o ácido zoledrônico apresentou um efeito similar aos demais bisfosfonatos, inclusive apresentando uma atividade ligeiramente reduzida em pacientes que já faziam uso de alendronato previamente, fator atribuído a um efeito residual do bisfosfonato anterior.

Recomendações: Os resultados apresentados não mostraram diferenças entre o ácido zoledrônico e os demais bisfosfonatos já utilizados como tratamento na prática clínica. Das quatro RS avaliadas somente uma apresentou uma indicação forte a favor da tecnologia, que pode estar relacionada ao fato de que o ácido zoledrônico foi comparado a placebo, bem como foi considerado fator determinante a melhor adesão ao tratamento. Os demais estudos apresentaram uma indicação fraca a favor do medicamento, uma vez que o efeito sobre a densidade óssea não foi estatisticamente significativo comparado aos demais medicamentos. Com isso, faz-se necessário realizar uma avaliação individualizada nos casos especiais sobre qual das opções se adequa melhor as suas necessidades. Os resultados apontam para a não utilização do ácido zoledrônico para o tratamento da osteoporose, uma vez que as evidências disponíveis até o momento mostram que os medicamentos disponíveis no SUS apresentam eficácia semelhante, e custo menor.

ABSTRACT

Strength of recommendations: Recommendation strength is weak in favor of using the technology

Technologies: Zoledronic acid

Indication: Osteoporosis treatment

Characterization of the technology: Zoledronic acid belongs to a new class of highly potent bisphosphonate which specifically act on the bone. It is an inhibitor of osteoclastic bone resorption

Question: Zoledronic acid is effective in the osteoporosis treatment?

Search and analysis of scientific evidence: Search and quality of scientific evidence: the databases The Cochrane Library (via Bireme), Medline (via Pubmed), LILACS and Centre for Reviews and Dissemination (CRD) were investigated. We included systematic reviews (SR) and meta-analyses of clinical trials that assessed the effectiveness of zoledronic acid in the treatment of osteoporosis. Reviews of health technologies (HTS) in agencies of international sites were also selected. The studies showed quality between high and low.

Summary of results of selected studies: Six studies were included: four systematic review (SR) and two publications in Health Technology Assessment (HTS). The results showed that in spite of zoledronic acid have showed beneficial for the outcomes analyzed (bone density, vertebral fracture and nonvertebral), this effect is not statistically different from that reached with other bisphosphonates available by the health care system. Two HTS were included. The first related that no efficacy data from the bisphosphonates use of for longer than five years encompassing outcomes of interest to patients, such as fractures were found. The other reported that zoledronic acid had a similar effect to other bisphosphonates, including presenting a slightly reduced activity in patients who were already taking alendronate previously, a factor assigned to a residual effect of prior bisphosphonate.

Recommendations The results showed no differences between the zoledronic acid and other bisphosphonates already used as a treatment in clinical practice. The four SR evaluated only one showed a strong statement in support of the technology, this was probably due to the fact that in this study, zoledronic acid was compared to placebo and was regarded the best determinant of patient compliance with treatment. While other studies showed a weak indication for the drug, since the effect on bone mineral density was not statistically different from reached with other drugs. We should make an individualized assessment for each patient on which option is best suited to your needs. Therefore the use of zoledronic acid for the osteoporosis treatment is weakly recommended, since the evidence available so far shows that the drugs available in Brazilian system (SUS) have similar efficacy and lowest cost.

RESUMEN

Intensidad de las recomendaciones: La fuerza de la recomendación es débil en favor del uso de la tecnología

Tecnologías: Ácido zoledrónico

Indicación: El tratamiento para la osteoporosis

Caracterización de la tecnología: El ácido zoledrónico pertenece a una nueva clase de bisfosfonato muy potente que actúan específicamente sobre el hueso. Es un inhibidor de la resorción ósea osteoclástica.

Pregunta: ¿El ácido zoledrónico es más eficaz y seguro en el tratamiento de la osteoporosis que las proporcionadas por las drogas SUS u otras alternativas terapéuticas?

Búsqueda y análisis de la evidencia científica: Se hicieron búsqueda y calidad de la evidencia científica: las bases de datos de la Cochrane Library (vía Bireme), MEDLINE (vía PubMed), LILACS y Centro de Revisiones y Difusión (CRD) fueron investigados. Se incluyeron revisiones sistemáticas (SR) y meta-análisis de los ensayos clínicos que evaluaron la eficacia del ácido zoledrónico en el tratamiento de la osteoporosis. También fueron seleccionados comentarios de tecnologías sanitarias (ATS) en las agencias de sitios internacionales. Los estudios demostraron la calidad entre alta y baja.

Resumen de los resultados de los estudios seleccionados: Se incluyeron seis estudios: cuatro RS y dos publicaciones en ATS. Los resultados mostraron que a pesar de ácido zoledrónico han mostrado beneficioso para los resultados analizados (la densidad ósea, fractura vertebral y no vertebrales) resultados, este efecto no es estadísticamente diferente de la que se consigue con otros bisfosfonatos disponibles por el sistema de cuidado de la salud. Dos ATS fueron incluidos. El primero informó que no se encontraron datos sobre la eficacia del uso de los bifosfonatos durante más de cinco años, cubriendo los resultados de interés para los pacientes, como las fracturas. El otro reportado que el ácido zoledrónico tenían un efecto similar al de otros bisfosfonatos, incluyendo la presentación de una actividad ligeramente reducido en pacientes que ya tomaban alendronato anteriormente, un factor atribuido a un efecto residual de bisfosfonato antes.

Recomendaciones: Los resultados no mostraron diferencias entre el ácido zoledrónico y otros bisfosfonatos ya utilizan como tratamiento en la práctica clínica. Los cuatro RS evaluados sólo uno mostró una fuerte declaración en apoyo de la tecnología, esto era probablemente debido al hecho de que este ácido zoledrónico estudio se comparó con placebo y se consideró el mejor determinante de la adhesión del paciente al tratamiento. Mientras que otros estudios mostraron un débil indicación para el fármaco, ya que el efecto sobre la densidad mineral ósea no fue estadísticamente diferente de la lograda con otras drogas. A continuación, debe hacer una valoración individualizada para cada paciente de la opción que mejor se adapte a sus necesidades. Por lo tanto se recomienda el uso de ácido zoledrónico débilmente para el tratamiento de la osteoporosis, ya que la evidencia disponible hasta ahora muestran que los medicamentos disponibles en el SUS tienen una eficacia similar, con el costo más bajo.

LISTA DE ABREVIATURAS

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
AMB	Associação Médica Brasileira
ATS	Avaliação de Tecnologia em Saúde
CDR	<i>Centre for Reviews and Dissemination</i>
DMO	Densidade mineral óssea
ECR	Estudos Clínicos Randomizados
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
PMO	Osteoporose na pós-menopausa
RS	Revisões sistemáticas
SUS	Sistema Único de Saúde
ZOL	Acido Zoledrônico

SUMÁRIO

1. CONTEXTO	7
2. PERGUNTA	8
3. INTRODUÇÃO.....	9
3.1. Osteoporoses: aspectos clínicos e epidemiológicos.....	9
3.2. Descrições das tecnologias avaliadas e das alternativas terapêuticas	10
4. BASES DE DADOS E ESTRATÉGIA DE BUSCA	13
5. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO DE ESTUDOS.....	14
6. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA.....	15
7. RESULTADOS DOS ESTUDOS SELECIONADOS.....	16
7.1. Densidade óssea.....	17
7.2. Fratura vertebral.....	18
7.3. Fratura não-vertebral.....	19
7.4. Segurança	19
7.5. Avaliações de Tecnologias de Saúde.....	21
8. RECOMENDAÇÕES	23
REFERENCIAS.....	26
ADENDO 1 - RESULTADOS DAS REVISÕES SISTEMÁTICAS INCLUÍDAS.....	28
ADENDO 2 - CRITÉRIOS PARA A AVALIAÇÃO DA QUALIDADE	30

1. CONTEXTO

Em 2014, o Ministério Público de Minas Gerais solicitou à Secretaria de Estado de Saúde de Minas Gerais (SES/MG), a elaboração de parecer técnico-científico enfocando a avaliação sobre eficácia e segurança do medicamento ácido zoledrônico para tratamento da osteoporose em resposta às demandas judiciais recebidas para o fornecimento deste medicamento no Estado. A SES/MG encaminhou a solicitação ao Centro Colaborador do SUS (CCATES/UFMG) para desenvolver essa avaliação.

O Centro Colaborador do SUS é um núcleo de cooperação técnico-científica que integra a Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias de Saúde (REBRATS), e tem, dentre outras atribuições, a função de elaborar pareceres independentes a fim de subsidiar a defesa técnica junto ao Poder Judiciário.

Este parecer possui caráter informativo, portanto as recomendações e conclusões apresentadas não refletem, necessariamente, a opinião dos gestores do Sistema Único de Saúde. No processo de elaboração, buscou-se atender às Diretrizes Metodológicas propostas pelo Ministério da Saúde para a elaboração de pareceres técnico-científicos (PTC). Objetiva-se com a elaboração deste PTC embasar a tomada de decisão da Defensoria do Estado de Minas Gerais bem como dos gestores em saúde, visando ao bem comum, à efetividade e à eficiência do Sistema Único de Saúde.

2. PERGUNTA

O objetivo deste PTC é analisar as evidências científicas disponíveis atualmente sobre a eficácia e a segurança do uso do ácido zoledrônico para o tratamento da osteoporose.

Para sua elaboração, estabeleceu-se a seguinte pergunta, cuja estruturação encontra-se no Quadro 1.

Quadro 1. Eixos norteadores para elaboração da pergunta (PICO)

População	Adultos diagnosticados com osteoporose
Intervenção	Ácido zoledrônico
Comparações	Placebo Raloxifeno; calcitonina sintética de salmão; ibandronato; denumabe; estrógenos conjugados; placebo
Desfechos (<i>outcomes</i>)	Densidade Óssea Fratura Não Vertebral Fratura Vertebral

Pergunta:

O ácido zoledrônico é mais eficaz e seguro no tratamento da osteoporose do que os medicamentos fornecidos pelo SUS, ou demais alternativas terapêuticas?

3. INTRODUÇÃO

3.1. Osteoporoses: aspectos clínicos e epidemiológicos

A osteoporose é uma doença osteometabólica caracterizada por diminuição da massa óssea e deterioração da microarquitetura do tecido ósseo, com consequente aumento da fragilidade óssea e da susceptibilidade às fraturas (KANIS *et al.*, 2002).

Entre a quarta e quinta década de vida ocorre um aumento da atividade osteoclástica (reabsorção) e diminuição da atividade osteoblástica (formação) resultando em redução da massa óssea. Em mulheres, essa relação ocorre principalmente com a diminuição dos estrógenos, sendo esse processo facilitado pela diminuição da atividade física, deficiência em vitamina D e hiperparatireoidismo secundário. A redução dos estrógenos provoca alterações da micro-arquitetura do osso levando ao seu enfraquecimento - a osteoporose, que na maioria das vezes só é descoberta devido a fraturas (LANNA *et al.*, 2003).

A Organização Mundial da Saúde (OMS) define a osteoporose, como uma desordem esquelética caracterizada por redução da massa óssea com alterações da microarquitetura do tecido ósseo levando a redução da resistência óssea e a aumento da suscetibilidade a fraturas. Alguns valores foram sugeridos como critérios, entre eles a densidade mineral óssea inferiores a 2,5 desvios padrão da média de valor de pico em adultos jovens (escore T < -2,5) que são compatíveis com o diagnóstico, devido ao alto risco de fraturas. Os valores de escore T entre -1 e -2,5 são indicativos de osteopenia e são considerados normais os valores até -1 (WHO, 1984).

As fraturas são usualmente associadas com incapacidade, redução da qualidade de vida, aumento do risco de fraturas subsequentes e também relacionadas à alta mortalidade e altos custos na saúde (ZHANG *et al.*, 2012).

Aproximadamente 50% das mulheres e 20% dos homens, com idade igual ou superior a 50 anos, sofrerão uma fratura osteoporótica ao longo da vida. Dos 5% dos indivíduos que apresentam fratura de quadril morrem durante a internação hospitalar, 12% nos três meses subsequentes e 20% no ano seguinte ao da fratura, conforme dados em estudos com adultos estadunidenses (KANIS *et al.*, 2008).

Na América Latina e no Brasil, existem poucos dados publicados sobre a prevalência e a relevância dos fatores de risco para a determinação do maior risco de fratura por osteoporose, bem como sobre a ingestão de nutrientes relacionados à saúde óssea. Kanis (2001) relatou que a fratura por osteoporose tem elevada prevalência e representa importante problema de saúde pública no Brasil, especialmente a de quadril, cuja incidência aumenta com a idade e está associada à deterioração da qualidade de vida e à maior mortalidade. Um trabalho realizado no Brasil em 2007 mostrou que a prevalência de osteoporose foi de 28,8% na coluna lombar e de 18,8% no colo do fêmur (BANDEIRA *et al*, 2007).

3.2. Descrições das tecnologias avaliadas e das alternativas terapêuticas

Existem alguns fármacos que são utilizados no tratamento da osteoporose ou de seus sintomas, mas, atualmente os medicamentos considerados de primeira linha são os bifosfonatos (aledronato; etidrinato; risedronato ou ibandronato e o ácido zoledrônico). Esses medicamentos são uma opção terapêutica para prevenção de complicações ósseas devido a metástases de variados tumores. Nos últimos anos, também começaram a ser utilizados no tratamento de alterações ósseas devido à osteoporose (FLEISCH *et al*, 2002)

Os bisfosfonatos atualmente registrados no Brasil são: alendronato, ibandronato, risedronato, pamidronato, clodronato e ácido zoledrônico. O etidronato não possui registro vigente no Brasil (ANVISA). Outras opções terapêuticas incluem os moduladores seletivos de receptor de estrógeno raloxifeno, e os agentes anabólicos teriparatide, oestrotium e o denosumabe. Esse último é um anticorpo monoclonal, que inibe a ação do receptor ativador nuclear fator-kappa (RANKL), o qual é fundamental para a diferenciação, a ativação e a sobrevivência do osteoclasto, célula que compõe a matriz óssea e que está envolvida na reabsorção e remodelagem do tecido ósseo (LANNA, 2003).

O ácido zoledrônico é um inibidor da reabsorção óssea osteoclática. Pertence a classe dos bisfosfonatos que são utilizadas para reduzir a quantidade de cálcio no sangue em situações nas quais esse se encontra muito elevado (hipercalcemia), como em alguns casos de câncer. A ação seletiva dos bisfosfonatos no osso é baseada na sua elevada afinidade por osso

mineralizado, mas o mecanismo molecular preciso que conduz à inibição da atividade osteoclástica é ainda desconhecido (FLEISCH *et al*, 2002).

O ácido zoledrônico é comercializado como apresentação de uso endovenoso, em dose anual. Por sua aplicação no tratamento de fraturas no quadril, também é indicado para pacientes acamados ou recém-operados de fraturas no fêmur proximal. Apresenta uma vantagem para a aderência ao tratamento em função da posologia anual (ANVISA, 2013).

Os efeitos adversos mais comuns do ácido zoledrônico são mialgia, artralgia, fadiga, dor, letargia, dispneia, dispepsia, esofagite, dor abdominal, hiperidrose, rigidez musculoesquelética (músculo), inchaço articular, dor musculoesquelética no peito, rigidez articular, diminuição de apetite, e sede (THE MERCK INDEX, 2006).

Um dos grandes problemas, não relacionado apenas ao ácido zoledrônico, mas à terapêutica medicamentosa para osteoporose como um todo, é a baixa adesão ao tratamento, devendo-se considerar, principalmente, o alto custo do medicamento, efeitos adversos e polifarmácia (ANVISA, 2013).

No SUS estão disponíveis para o tratamento da osteoporose os seguintes medicamentos: alendronato, calcitriol, carbonato de cálcio, calcitonina sintética de salmão, raloxifeno, risedronato e pamidronato.

Os medicamentos alendronato, calcitriol e carbonato de cálcio estão disponíveis no SUS por meio do Componente Básico da Assistência Farmacêutica, e são dispensados em unidades de saúde do município mediante apresentação de receita médica (RENAME, 2010).

Já os demais medicamentos são disponibilizados por meio do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica por meio da abertura de processo administrativo em uma das 28 Gerências Regionais de Saúde do Estado de Minas Gerais. O fornecimento destes medicamentos está sujeito à avaliação por um parecerista da área de saúde que irá avaliar se a solicitação está de acordo com os critérios estabelecidos no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para tratamento da osteoporose (BRASIL, 2014). Neste Protocolo Clínico, são definidos como tratamento de primeira linha os bifosfonados alendronato,

risendronato e palmidronato. Já os medicamentos raloxifeno, estrógenos conjugados, calcitonina, teriparatida são recomendados após a falha do tratamento de primeira linha.

O Quadro 2 apresenta os medicamentos utilizados no tratamento e prevenção da osteoporose e o custo anual do tratamento.

Quadro 2. Custo anual do tratamento de bisfosfonatos indicados para tratamento e prevenção secundária da osteoporose.

Medicamento	Apresentação	Posologia	Preço (R\$)	Custo de Tratamento (R\$)
Alendronato de Sódio				PMC 18%
Fosamax (referência)	70 MG COM CT BL AL / PVC OPC X 4	70mg/semana	139,91	1.818,83
Alendronato de Sódio (genérico)	70 MG COM CT BL AL PLAS OPC X 10	70mg/semana	92,38	480,38
Terost (similar)	70 MG COM CT BL AL PLAS INC X 4	70mg/semana	36,96	480,48
Ibandronato de Sódio				PMC 18%
Bonviva (referência)	150 MG COM REV CT BL AL/AL X 1	150mg/mês	174,51	2.094,12
Ibandronato Sódico (genérico)	150 MG COM REV CT BL AL/AL X 1	150mg/mês	113,44	1.361,28
Osteoban (similar)	150 MG COM REV CT BL AL/AL X 1	150mg/mês	174,95	2.099,40
Risedronato Sódico				PMC 18%
Actonel (referência)	35 MG COM REV BL AL/PVC INC X 4	35mg/semana	195,38	2.539,94
Risedronato Sódico (genérico)	35 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 4	35mg/semana	91,85	1.194,05
Riasedross (similar)	35 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 4	35mg/semana	38,82	504,66
Ácido Zoledrônico				PF 0%
Aclasta (referência)*	5 MG / 100 ML SOL INJ CT FR PLAS X 100 ML	5mg/ano	1.221,77	1.221,77
Zometa (referência)	4 MG SOL INJ CT FA PLAS INC X 5 ML	4mg/6meses	977,41	1.954,82
Ácido Zoledrônico (genérico)*	4 MG SOL INJ IV CT FA AMP PLAS INC X 5ML	4mg/6meses	635,33	1.270,66

Adaptado do Boletim Brasileiro de Avaliação de Tecnologias em Saúde (BRATS) 2013

* Os medicamentos Aclasta e Ácido zoledrônico genérico, não são restritos a hospitais e possuem PMC 0%, mas foram utilizados os PF 0% para fins de comparação.

^a Conforme a classificação da Lista "A" de Medicamentos de Referência, atualizada em 06/07/2012, disponível em <http://s.anvisa.gov.br/wps/s/r/eS>

4. BASES DE DADOS E ESTRATÉGIA DE BUSCA

As estratégias de busca utilizadas em cada uma das bases de dados eletrônicas pesquisadas estão descritas no Quadro 3.

Quadro 3. Busca bibliográfica para revisões sistemáticas realizada em 10/06/2014.

Bases	Estratégia de Busca
Medline (via Pubmed)	((((((zoledronic acid[MeSH Terms]) OR zoledronic acid) OR zoledronate) OR CGP 42446A)) AND ((((((Post-Traumatic Osteoporosis) OR Senile Osteoporosis) OR Age-Related Bone Loss) OR Age-Related Osteoporosis) OR Osteoporosis[MeSH Terms]) OR Osteoporosis)) Filters: Review
The Cochrane Library (via Pubmed)	(zoledronic acid OR zoledronate) AND (MeSH descriptor: [Osteoporosis] OR Post-Traumatic Osteoporosis OR Post-Traumatic Osteoporosis OR Senile Osteoporosis OR Age-Related Bone Loss OR Age-Related Osteoporosis OR Osteoporosis) Filter: REVIEWS
LILACS	(tw:((Zoledronic Acid OR Zoledronate))) AND (tw:((Osteoporosis OR Age-Related Bone Loss OR Senile Osteoporosis OR Age-Related Osteoporosis))) Filtros: Revisões sistemáticas avaliadas, estudos de coorte

5. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO DE ESTUDOS

Foram consideradas elegíveis revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados (ECR) com metanálise, que avaliaram o uso ácido zoledrônico comparado ao placebo ou às alternativas disponíveis pelo SUS para o tratamento da osteoporose para ao menos um dos seguintes desfechos: Índice de densidade óssea. Lesões vertebrais, lesões não-vertebrais.

Os critérios de exclusão foram aplicados de acordo com o tipo de estudo (ensaios clínicos de fase 1, 2 e 3, estudos piloto, avaliações exclusivamente econômicas), tipo de intervenção (avaliação de outras opções de tratamento que não o ácido zoledrônico) e tipo de pacientes (pacientes com osteoporose secundária, pacientes com doença de Paget).

Os resultados das bases de dados foram agrupados em um gerenciador de referências (EndNote™). Foram eliminados estudos em duplicatas, e em seguida aplicados os critérios de elegibilidade para os títulos e resumos, restando 20 estudos para a leitura completa. Após leitura completa foram selecionadas quatro revisões sistemáticas.

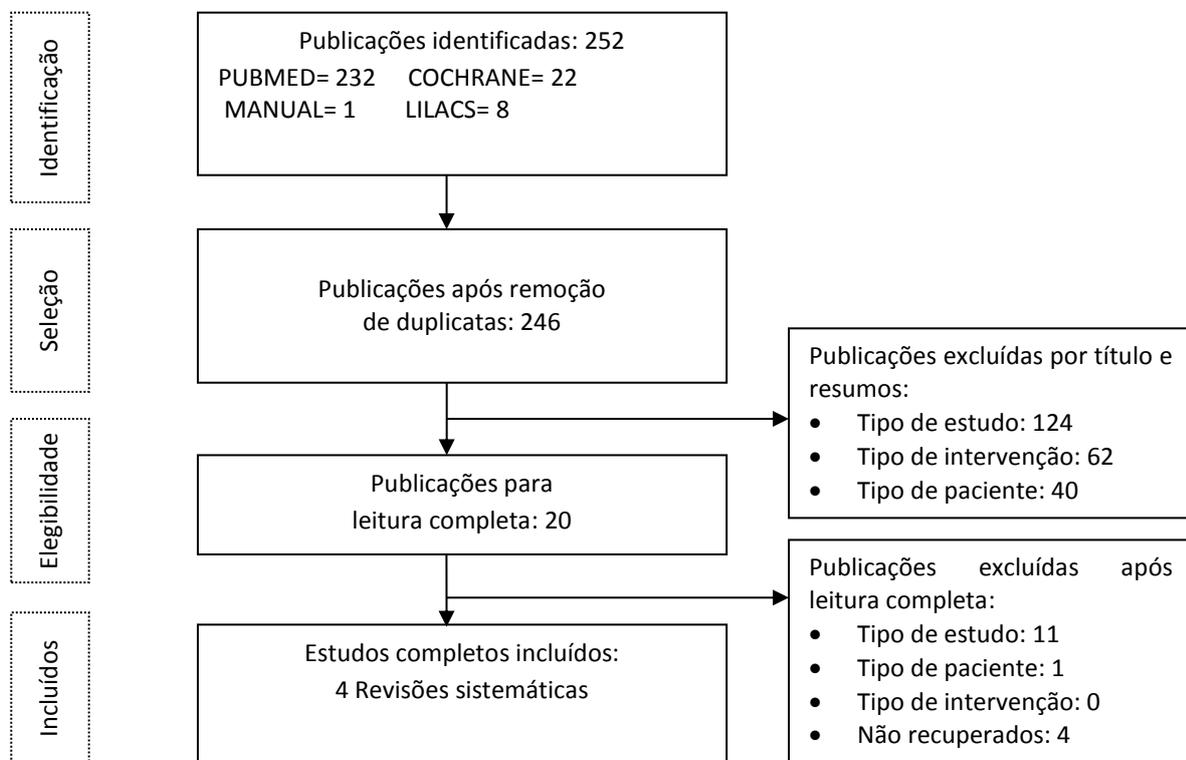


Figura 1. Fluxograma da seleção das revisões sistemáticas para a elaboração do PTC

6. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA

Para a avaliação da qualidade da evidência utilizou-se o modelo para avaliação da qualidade de revisão sistemática proposto por Guyatt *et al.*, 2008a (2008b, 2008c, 2008d), conforme critérios para avaliação da qualidade (Adendo 2). Revisões sistemáticas de ECR, consideradas nível de evidência A, foram ponderadas de acordo com as limitações metodológicas dos ensaios clínicos primários, inconsistência dos resultados (heterogeneidade não explicada da metanálise) e alta probabilidade de viés de publicação. O desfecho primário avaliado como crítico para o julgamento foi o índice de densidade óssea, os demais como lesões vertebrais e lesões não vertebrais foram considerados desfechos secundários.

Uma sistematização da avaliação da qualidade das revisões sistemáticas pode ser visualizada no Quadro 4. A qualidade da evidência das revisões sistemáticas variou de muito baixa a moderada, sendo que a maioria apresentou baixa qualidade.

Para determinar a força da recomendação foram considerados os itens: balanço entre eficácia e segurança, qualidade do nível de evidência e o custo da intervenção.

Quadro 4. Parâmetros para avaliação da qualidade das revisões sistemáticas incluídas

ITENS/Estudos	Acido Zoledrônico vs. Placebo			
	Zhang <i>et al.</i> (2012)	Rizzoli (2011)	Murad <i>et al.</i> (2011)	Hopkins <i>et al.</i> (2011)
Evidência direta?	Sim	Não	Não	Não
Limitações importantes nos estudos incluídos?	Não	Não	Não	Não
Consistência dos resultados entre os estudos?	Sim	Parcialmente	Parcialmente	Sim
Precisão dos resultados adequada?	Sim	Parcialmente	Parcialmente	Sim
Livre de viés de publicação?	Sim	Não	NR	Não
Qualidade da evidência	A	C	C	B
Nível de recomendação	↑↑	↑?	↑?	↑?

A: qualidade alta; B: qualidade moderada, C: qualidade baixa, D: qualidade muito baixa

↑? – Indicação fraca a favor da tecnologia; ↓? – Indicação fraca contra a tecnologia

↑↑- Indicação forte a favor da tecnologia

NR: não relata

7. RESULTADOS DOS ESTUDOS SELECIONADOS

Foram consideradas elegíveis revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados (ECR) com metanálise, que avaliaram o uso ácido zoledrônico comparado ao placebo ou às alternativas disponíveis pelo SUS para o tratamento da osteoporose para ao menos um dos seguintes desfechos: Índice de densidade óssea. Lesões vertebrais, lesões não-vertebrais.

Quatro revisões sistemáticas foram incluídas, descritas a seguir. Seus resultados foram esquematizados na Tabela 1 e detalhados na Tabela 1A e 2A do Adendo.

Zhang *et al.* (2012) realizaram uma metanálise para determinar o efeito do ácido zoledrônico no tratamento e prevenção da osteoporose comparado ao placebo. Os participantes foram acompanhados entre um período de um a seis anos. Foram avaliados oito estudos sobre (DMO) densidade mineral óssea (BMD, do inglês *bone mineral density*) e cinco estudos foram relacionados aos resultados da fratura. A maioria dos participantes era do gênero feminino devido à alta incidência de osteoporose neste grupo.

A meta-análise realizada por MURAD *et al.* (2011) incluiu 116 ensaios (139.647 pacientes, idade média 64 anos; 86% mulheres; e 88% caucasianos; acompanhamento médio de 24 meses). O estudo comparou os seguintes medicamentos: bisfosfonatos, teriparatides, receptores seletivos de estrógenos, denumabe, cálcio e vitamina D. A teriparatide apresentou a maior redução do risco de fraturas (odds ratio, OR 0,42 (95%IC 0,10 - 1,82); 0,30 (0,16 - 0,55); e 0,50 (0,32 - 0,78) para fraturas de quadril, vertebral, fraturas não-vertebrais, respectivamente) e a maior probabilidade de ser classificada como a melhor eficácia (probabilidade de 42, 49, e 79% para quadril, vertebral, fraturas não-vertebrais respectivamente). Entretanto, não foram encontradas estatisticamente significantes com denosumabe, zoledronato, risedronato, ibandronato e alendronato .

Hopkins *et al.* (2011) conduziram uma revisão sistemática com metanálise de ensaios clínicos randomizados controlados com placebo, com nove medicamentos para mulheres na pós-menopausa. Os resultados foram apresentados em OR e intervalos de confiança de 95% para as taxas de fratura de quadril, não-vertebral, vertebral e fraturas de pulso para cada droga e entre as comparações entre as drogas foram obtidas usando uma abordagem bayesiana. Um medicamento foi classificado como eficaz se apresentasse maior odds ratio,

ou se apresentasse maior tamanho do efeito. Trinta estudos, incluindo 59.209 pacientes com idade média entre 52 e 72 anos, relataram o efeito dos medicamentos nas taxas de fratura de nove medicamentos: alendronato (6 estudos), denosumabe (1 estudo), etidronato (8 estudos), ibandronato (4 estudos), raloxifeno (1 estudo), risedronato (7 estudos), estrôncio (2 estudos), teriparatide (1 estudo), e ácido zoledrônico (1 estudo). Os medicamentos com a maior probabilidade de redução de fraturas não vertebrais foram etidronate e teriparatide, enquanto os medicamentos com a maior probabilidade de reduzir fratura vertebral, de quadril ou de punho foram teriparatida, ácido zoledrônico e denosumabe. As estimativas foram consistentes entre as abordagens Bayesiana e clássica. A teriparatide, o ácido zoledrônico e denosumabe apresentaram as maiores eficácias para fraturas não vertebrais e vertebrais, e apresentamos maiores tamanhos de efeito. As estimativas de comparações indiretas foram robustas perante diferenças de metodologia.

Rizzoli (2011) realizou uma revisão sistemática que descreveu os aspectos farmacológicos de vários bisfosfonatos, e discutiram como suas características farmacológicas afetam sua eficácia e segurança e resumiram os dados de eficácia. Dados de ensaios clínicos e as opiniões dos grupos de experts sugerem que o alendronato, risedronato, ibandronato e ácido zoledrônico fornecem proteção para os pacientes com osteoporose pós-menopausa (PMO). Estes quatro agentes demonstraram eficácia na prevenção de fraturas vertebrais, mas apenas o ácido zoledrônico e o risedronato reduziram de maneira estatisticamente significativa o risco de fraturas não vertebrais em ensaios principais.

7.1. Densidade óssea

As quatro revisões sistemáticas incluídas avaliaram o desfecho de densidade óssea e mostraram benefício da utilização do ácido zoledrônico comparado ao placebo e outros medicamentos nas comparações indiretas, contudo muito desses resultados não apresentaram significância estatística.

No estudo de Zhang *et al.* (2012), a metanálise demonstrou que o ácido zoledrônico aumentou a densidade mineral óssea em 2,98 vezes comparado ao placebo, e reduziu em 32% a taxa de fratura nos pacientes. A taxa de efeitos adversos no grupo de intervenção do ácido zoledrônico foi entre 20 a 86%. Os autores demonstraram que intervenção com ácido

zoledronico apresentaram resultados de eventos adversos significativamente menos graves do que os controles, e odds ratio de 0,81 (0,76-0,87).

7.2. Fratura vertebral

As quatro revisões sistemáticas incluídas avaliaram o desfecho de fratura vertebral e mostraram benefício do uso dos medicamentos ácido zoledrônico e risendronato, sendo que o ácido zoledrônico apresentou melhor ou similar desempenho tanto na comparação direta comparada ao placebo quanto como em comparações indiretas com outros medicamentos como teriparatide, denosumab, raloxifeno e alendronato utilizados no tratamento da osteoporose.

A metanálise realizada por Murad *et al.* (2011) que combinou estimativas diretas e indiretas dos efeitos dos medicamento demonstrou que o teriparatide teve a maior probabilidade (49%) de ser classificado como mais eficaz e teve a maior redução no risco de fratura vertebral (OR 0,30).

Para fraturas vertebrais a evidencia é considerada mais fraca que a evidencia para fraturas não vertebrais devido ao aumento da heterogeneidade e ao fato da análise clássica ter apresentado intervalo de confiança menor do que a análise Bayesiana.

Hopkins *et al.* (2011) em outra metanálise mostraram que os efeitos obtidos com o uso de todos os medicamentos foram efeitos considerados protetor para a ocorrência de fraturas vertebrais, OR = 0,49 (95%IC 0,41- 0,58), contudo a análise apresentou heterogeneidade considerável ($I^2 = 84\%$). Para fraturas vertebrais todos os medicamentos, exceto etidronato, apresentaram reduções significativas na taxa de ocorrência de fratura. Entretanto, os medicamentos que apresentaram tamanho de efeito maior foram teriparatide, ácido zoledrônico e denosumabe. Além disso, esses três medicamentos também apresentaram o menor número necessário para tratar (NNT) quando comparados aos outros medicamentos. O ácido zoledrônico apresentou redução estatisticamente significativa quando comparado ao aledronato, raloxifeno e risedronaro.

O estudo de Rizzoli (2011) apontou que ensaios clínicos sugeriram que o aledronato, risedronato, ibandronato e o ácido zoledrônico promovem proteção quanto a ocorrência de

fratura em osteoporose pós menopausa. Entretanto, existem diferenças entre os agentes. Os quatro tem demonstrado eficácia na prevenção de fraturas vertebrais, mas somente o ácido zoledrônico e o risedronato reduziram significativamente a risco de fraturas não vertebral.

7.3. Fratura não-vertebral

As quatro revisões sistemáticas incluídas avaliaram o desfecho fratura não vertebral e demonstraram benefício do uso de ácido zoledrônico comparado ao placebo e aos medicamentos teriparatide, denosumab, alendronato e risedronato nas comparações indiretas, embora muito desses resultados não tenham apresentado significância estatística.

A metanálise de Hopkins *et al.* (2011) que combinou estimativas diretas e indiretas demonstrou que a teripatide apresentou a maior probabilidade (79%) de ser classificada como o mais eficaz e que apresentou a maior redução no risco de fraturas não vertebrais (OR 0,50 (0,09 – 2,75)). Quando comparada ao placebo houve redução estatisticamente significativa no risco de fraturas não vertebrais com teriparatide, denosumabe, alendronato, zoledronato e risedronato.

Com relação à avaliação da qualidade dos estudos, em Murad *et al.* (2011), para fraturas não vertebrais, a evidência foi considerada forte e livre de viés devido a baixa heterogeneidade e similaridade entre os resultados da análise clássica e da análise Bayesiana.

Em Rizzoli (2011) as fraturas não-vertebrais foram eventos clínicos pouco frequentes e a redução destas fraturas como um objetivo primário em ensaios clínicos requer que os pacientes sejam de alto risco e as amostras robustas.

7.4. Segurança

A taxa de efeitos adversos sérios no grupo de intervenção com Acido zoledrônico foi entre 20 e 86%. Os resultados revelaram que o grupo que recebeu a intervenção teve efeitos adversos maiores do que o controle e o odds ratio foi 0,81 (0,76 – 0,87). Muitos dos efeitos adversos foram doenças renais, pirexia e problemas cardiovasculares e cerebrovasculares.

Foi encontrado maior risco de efeito adverso grave no grupo de intervenção ZOL do que o placebo, como cálcio e vitamina D, ou terapia hormonal, raloxifeno, calcitonina, juntamente com cálcio e vitamina D.

Os eventos adversos mostram que nem todos os bisfosfonatos têm as mesmas características em relação à segurança. Em particular, o risedronato de alendronato oral que diferem em alguns aspectos do ibandronato e do ácido zoledrônico; por exemplo, são mais associados com os eventos adversos gastrointestinais, enquanto o ultimo está mais associado com a reação na fase aguda.

A adequação e segurança da terapia farmacológica no tratamento da osteoporose têm sido amplamente debatidas.

Tabela 1. Resumo dos principais desfechos avaliados e seus resultados

Estudos	Principais desfechos		
	Fratura vertebral	Fratura não-vertebral	Densidade óssea
Ácido Zoledrônico vs. Placebo			
Zhang <i>et al.</i> (2012)	favoreceu ZOL*		favoreceu ZOL
Murad <i>et al.</i> (2011)	favoreceu ZOL	favoreceu ZOL	
Rizzoli (2011)		favoreceu ZOL	
Ácido Zoledrônico vs. Teriparatide			
Hopkins <i>et al.</i> (2011)	NS	NS	-
Murad <i>et al.</i> (2011)	NS	NS	-
Ácido Zoledrônico vs. Denosumabe			
Hopkins <i>et al.</i> (2011)	NS	NS	-
Murad <i>et al.</i> (2011)	NS	NS	-
Ácido Zoledrônico vs. Raloxifeno			
Hopkins <i>et al.</i> (2011)	NS	NS	-
Murad <i>et al.</i> (2011)	NS	favoreceu ZOL	-
Ácido Zoledrônico vs. Ibandronato			
Hopkins <i>et al.</i> (2011)	NS	NS	-
Murad <i>et al.</i> (2011)	NS	NS	-
Ácido Zoledrônico vs. Alendronato			
Hopkins <i>et al.</i> (2011)	favoreceu ZOL	NS	-
Murad <i>et al.</i> (2011)	NS	NS	-
Ácido Zoledrônico vs. Etidronato			
Hopkins <i>et al.</i> (2011)	NS	NS	-
Murad <i>et al.</i> (2011)	NS	NS	-
Ácido Zoledrônico vs. Estrôncio			
Hopkins <i>et al.</i> (2011)	favoreceu ZOL	NS	-
Ácido Zoledrônico vs. Bazedoxifeno			
Murad <i>et al.</i> (2011)	NS	NS	-

ZOL= Ácido Zoledrônico; NS= diferença não significativa entre grupos

*O estudo agrupafaturas em uma só análise

7.5. Avaliações de Tecnologias de Saúde

Ácido zoledrônico, foi avaliado e não aprovado pela Comissão de Incorporação de Tecnologias (CONITEC, 2014), por falta de evidências científicas de superioridade frente aos demais bifosfonatos (comparação com placebo); pela disponibilidade de opções terapêuticas consideradas eficazes; pelo risco de migração de tratamentos seguros e de menor custo para outro de alto custo; pela não recomendação em pacientes com insuficiência renal e portadores de periodontite (pelo risco de desenvolverem osteonecrose mandibular) muito frequente em idosos, população de maior incidência e prevalência da osteoporose; pela disponibilidade de alternativa terapêutica para pacientes com problemas de deglutição ou intolerantes aos bifosfonatos orais, com eficácia semelhante e de muito menor custo.

O volume XXI de 2013 do Boletim Brasileiro de Avaliação de Tecnologias em Saúde avaliou a eficácia e segurança do uso dos bisfosfonatos por longo prazo (acima de três anos de uso) para prevenção de fraturas osteoporóticas em mulheres na pós-menopausa. A busca por revisões sistemáticas foi realizada nas bases MEDLINE (via PubMed), *Cochrane Library* e *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD). Não foram identificadas revisões sistemáticas/meta-análises que respondessem à questão científica, com isso ensaios clínicos e estudos observacionais (segurança) foram os delineamentos de estudos selecionados. Não foram encontrados dados de eficácia do uso dos bisfosfonatos por períodos superiores a cinco anos abrangendo desfechos de interesse, como fraturas. Além disso, quando foi demonstrada vantagem para os desfechos substitutos propostos (marcadores bioquímicos de reabsorção óssea e densitometria óssea), foi constatada uma diferença absoluta baixa, induzindo ao questionamento de se os benefícios compensam os riscos (BRATS, 2013).

Uma avaliação da agência Canadense CADTH comparou o ácido zoledrônico ao denosumabe avaliando seus efeitos sobre a densidade óssea na região do quadril, lombar e no colo do fêmur, bem como os efeitos adversos desses medicamentos. O relatório apontou que o ácido zoledrônico apresentou um efeito similar aos outros bisfosfonatos, inclusive apresentando uma atividade ligeiramente reduzida em pacientes que já faziam uso de alendronato previamente, fator atribuído a um efeito residual do bisfosfonato anterior. A

adesão dos pacientes ao tratamento com o ácido zoledrônico mostrou-se superior quando comparada aos outros medicamentos de sua classe, de acordo com o estudo, essa melhor adesão foi devida a simplicidade de aplicação do medicamento, em uma dose única anual (CADTH, 2012).

8. RECOMENDAÇÕES

As revisões sistemáticas avaliadas mostraram que a utilização do ácido zoledrônico para osteoporose apresentou bons resultados quando comparado ao placebo, evidenciados pela redução na ocorrência de fraturas vertebrais e não vertebrais, e pelo aumento da densidade óssea. Sua apresentação como dose única injetável com duração do efeito de um ano facilita a adesão dos pacientes e torna o seu uso vantajoso, podendo ser indicado para pacientes recém-operados de fraturas do fêmur proximal. Por outro lado, os estudos incluídos demonstraram que quando o ácido zoledrônico quando comparado aos outros bisfosfonatos benéficos frente ao placebo não demonstraram diferenças estatisticamente significante quanto aos desfechos analisados que foram Densidade Óssea, Fratura Não Vertebral e Fratura Vertebral.

Também é importante salientar que a eficácia na redução de fraturas é uma de muitas considerações para a escolha da medicação para o tratamento da osteoporose. Considerações adicionais devem ser avaliadas e incluem comorbidades, perfil dos possíveis efeitos adversos, custo relativo da medicação, modo de administração e também tolerância do paciente com aderência ao tratamento. Um exemplo são os pacientes com refluxo e com problemas renais que devem evitar os bifosfanatos.

Dos quatro estudos avaliados somente um apresentou uma indicação a favor da tecnologia devido aos resultados encontrados serem superiores em relação aos pacientes do grupo placebo, o desfecho analisado neste caso foi densidade óssea com valor de $p < 0,0001$. Também foi considerado fator determinante a boa adesão ao tratamento dos pacientes, enquanto os estudos restantes apresentaram uma indicação fraca a favor da mesma, uma vez que o efeito sobre a densidade óssea não foi estatisticamente significante quando comparado aos outros medicamentos, devendo ser realizada uma avaliação individualizada para cada paciente sobre qual das opções se adequa melhor as suas necessidades.

Uma observação importante é que o desfecho de densidade óssea, avaliado por Zhang *et al* (2012), é considerado um desfecho substituto mas é de extrema importância. Além disso, neste estudo os autores mostraram que o ácido zoledrônico foi comparado apenas ao placebo e o resultado da metanálise apresentou elevada heterogeneidade. Demais revisões

sistemáticas não avaliaram o desfecho densidade óssea, sendo que mais estudos são necessários para fortalecer a evidência de efeito do medicamento.

O custo elevado do medicamento deve ser levado em consideração para a tomada de decisão, devendo-se avaliar até que ponto, os possíveis benefícios em relação às outras opções terapêuticas justificam seu uso. Considerando a qualidade da evidencia apresentada e ponderando as vantagens e desvantagens relativas às características do medicamento, a força de recomendação deste PTC é fraca para o uso do ácido zoledrônico para o tratamento da osteoporose, devido à quantidade relativamente escassa de estudos e eficácia semelhante a outras opções já existentes.

REFERÊNCIAS

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). Consulta ao bulário eletrônico de 2013. Disponível em < http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/index.asp>. Acesso em: 22 de agosto de 2014.

ASSOCIAÇÃO MÉDICA BRASILEIRA E AGÊNCIA NACIONAL DE SAÚDE SUPLEMENTAR. Diretrizes Clínicas na Saúde Suplementar – Osteoporose: Tratamento, 2011.

BANDEIRA F, CARVALHO E. Prevalência de osteoporose e fraturas vertebrais em mulheres na pós-menopausa. Rev Bras Epidemiol. 2007; 10(1): 86-98

BLACK D, CUMMINGS S, KARPF D, CAULEY JA, THOMPSON DF, NEVITT MC, et al. Randomized trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. Fracture Intervention Trial Research Group. Lancet 1996; 348(9041):1535-4.

BRASIL. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para tratamento da osteoporose 2014. <http://www.brasilsus.com.br/images/stories/anexoportaria/anexo224sas14.pdf>. Acesso em: 28 de agosto de 2014.

BOLETIM BRASILEIRO DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE (BRATS). Eficácia e segurança do uso dos Bisfosfonatos por longo prazo para prevenção de fraturas osteoporóticas em mulheres na pós-menopausa. Ano VII nº 21| março de 2013. <http://200.214.130.94/rebrats/publicacoes/Brats21.pdf>. Acesso em: 20 de agosto de 2014

FLEISCH H. Development of bisphosphonates. Breast Cancer Res 2002;4:30-34.

GUYATT, G. H. *et al.* GRADE: going from evidence to recommendations. British Medical Journal, v. 336, n. 7652, p. 1049-1051, May 10 2008a. Disponível em: <Go to ISI>://WOS:000256103300027 >. Acesso: 20 de agosto de 2014.

_____. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. British Medical Journal, v. 336, n. 7654, p. 1170-1173, May 24 2008b. ISSN0959-535X. Disponível em: < <Go to ISI>://WOS:000256420900039 >. Acesso: 20 de agosto de 2014.

_____. GRADE: Incorporating considerations of resources use into grading recommendations. British Medical Journal, v. 336, n. 7650, p. 924-926, Apr 26 2008c. ISSN0959-8146. Disponível em: < <Go to ISI>://WOS:000255540900028 >. Acesso: 22 de agosto de 2014.

_____. GRADE: what is "quality of evidence" and why is it important to clinicians? British Medical Journal, v. 336, n. 7651, p. 995-999B, May 3 2008d. ISSN. Acesso: 20 de agosto de 2014.

HOPKINS et al. The relative efficacy of nine osteoporosis medications for reducing the rate of fractures in post-menopausal women. BMC Musculoskeletal Disorders 2011, 12:209.

JUN ZHANG et al. Efficacy of intravenous zoledronic acid in the prevention and treatment of osteoporosis: A meta-analysis. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine* (2012)743-748.

KANIS JA, BURLET N, COOPER C, DELMAS PD, REGINSTER JY, BORGSTROM F, et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int*. 2008; 19:399-428.

KANIS JA, ODEN A, JOHNNELL O, JONSSON B, DE LAET C, DAWSON A. The burden of osteoporotic fractures: a method for setting intervention thresholds. *Osteoporos Int*. 2001;12(5):417-27

KANIS, 2002 JA. Diagnosis of osteoporosis and assessment of fracture risk. *Lancet*. 2002; 359:1929-1936.

LANNA, CARLA M.M.; MONTENEGRO JR., RENAN M.; PAULA, FRANCISCO J.A. Fisiopatologia da osteoporose induzida por glicocorticóide. *ArqBrasEndocrinolMetab*, São Paulo, v. 47, n. 1, Feb. 2003. Available from http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S00047302003000100004&lng=en&nrm=iso. <http://dx.doi.org/10.1590/S000427302003000100004>. Acesso: 28 de agosto de 2014.

MOHAMMAD HASSAN MURAD, MATTHEW T. DRAKE, REBECCA J. MULLAN, KAREN F. MAUCK. *J Clin Endocrinol Metab*, June 2012, 97(6):1871–1880

MURAD et al. Comparative Effectiveness of Drug Treatments to Prevent Fragility Fractures: A Systematic review and Network Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab*, June 2012, 97(6):1871–1880.

RIZZOLI R, Bisphosphonates for post-menopausal osteoporosis: are they all the same? *Q J Med*, 2011; 104:281–300.

THE MERCK INDEX. AN ENCYCLOPAEDIA OF CHEMICALS, DRUGS AND BIOLOGICALS. 14. Auflage, 2006, S. 1753-1754, ISBN 978-0-911910-00-1.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Technical Report. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Series – 843, Geneva, 1994

ADENDO 1- RESULTADOS DAS REVISÕES SISTEMÁTICAS INCLUÍDAS

Tabela 1A. Resultados das revisões sistemáticas que avaliaram diretamente ácido zoledrônico vs. placebo

Estudo	Tipo de estudo/população	Desfechos	Resultados (IC 95%) e Valor p
Zhang et al. (2012)	Metanálise	Índice de densidade óssea	SMD = 2,98 (2,26 - 3,71); 0,0001
	Eficácia	Lesões Vertebrais	OR = 0,68 (0,58 - 0,80); 0,0001
	9 ECR (n =17.681)		
Ácido zoledrônico x placebo			
Limitações: Heterogeneidade entre os estudos.			

Tabela 2A. Resultados das revisões sistemáticas que compararam de forma indireta o ácido zoledrônico vs. placebo. *Continua.*

Estudo	Tipo de estudo/população	Desfechos	Resultados Odds ratio (IC 95%) e valor de p
Murad et al. (2011)	Metanálise	Lesões de quadril	Teriparitide: 0,42 (0,10 – 1,82); 0,24 Denosumabe: 0,50 (0,27 – 0,86); 0,03 Raloxifeno: 0,87 (0,63 – 1,22); 0,41 Risedronato: 0,48 (0,31 – 0,66); 0,00 Ibandronato: 0,49 (0,20 – 1,82); 0,01 Alendronato: 0,45 (0,27 – 0,68); 0,00 Vitamina D: 1,13 (0,95 – 1,34); 0,18
	Eficácia	Lesões Vertebrais	Vitamina D + cálcio: 0,81 (0,68 – 0,96); 0,02 Cálcio: 1,14 (0,82 – 1,59); 0,44
	116 Estudos (n =139647)		Teriparitide: 0,30 (0,16- 0,55); 0,00 Denosumabe: 0,33 (0,19 – 0,65); 0,00 Raloxifeno: 0,57 (0,39 – 0,83); 0,00 Risedronato: 0,46 (0,31 – 0,68); 0,00 Ibandronato: 0,62 (0,37 – 0,98); 0,04 Alendronato: 0,50 (0,33 – 0,79); 0,00 Vitamina D: 0,96 (0,59 – 1,58); 0,87 Vitamina D + cálcio: 0,99 (0,59 – 1,58); 0,95 Cálcio: 0,71 (0,45 – 1,12); 0,14

Tabela 2A. Resultados das revisões sistemáticas que compararam de forma indireta o ácido zoledrônico vs. placebo. *Continuação.*

Estudo	Tipo de estudo/população	Desfechos	Resultados Odds ratio (IC 95%) e Valor p
Murad et al. (2011)	Metanálise		Teriparitide: 0,50 (0,32 – 0,78); 0,00 Denosumabe: 0,74 (0,56 – 0,94); 0,03 Raloxifeno: 0,90 (0,76 – 1,03); 0,22 Risedronato: 0,68 (0,55 – 0,81); 0,00
	Eficácia 116 Estudos (n =139647)	Lesões não vertebrais	Ibandronato: 0,88 (0,43 – 1,64); 0,73 Alendronato: 0,78 (0,66 – 0,92); 0,00 Vitamina D: 1,01 (0,82 - 1,20); 0,93 Vitamina D + cálcio: 0,94 (0,84 - 1,02); 0,28 Cálcio: 1,00 (0,82 – 1,22); 1,00
Limitações: Comparação indireta			
Hopkins et al. (2011)	Metanálise		Denosumabe: 0,80 (0,67 – 0,96); 0,01 Alendronato: 0,80 (0,68 – 0,95); 0,009 Etidronato: 0,64 (0,31 – 1,32); 0,98 Ibandronato: 0,88 (0,71 - 1,10); 0,27 Raloxifeno: 0,91 (0,77 - 1,07); 0,24 Risedronato: 0,79 (0,69 – 0,89); 0,0002 Teriparitide: 0,62 (0,40 – 0,97); 0,04
	Eficácia 30 Estudos (n=59209)	Lesões Vertebrais	Denosumabe: 0,31 (0,24- 0,40); < 0,0001 Alendronato: 0,51 (0,40 - 0,63); <0,0001 Etidronato: 0,59 (0,32 - 1,10); 0,10 Ibandronato: 0,49 (0,33 – 0,73); 0,0005 Raloxifeno: 0,63 (0,50 - 0,78); <0,0001 Risedronato: 0,59 (0,47 - 0,75); <0,0001 Teriparitide: 0,31 (1,19 – 0,52); <0,00001
Limitações: Comparação indireta			
Estudo	Tipo de estudo/população	Desfechos	Resultados (IC 95%) e Valor p
Rizzoli (2011)	Eficácia		OR= 0.36 (0.18–0.75); 0,036
	8 ECR (n = 7345) Ácido zoledrônico x placebo	Fratura não Vertebral	
Limitações: Heterogeneidade entre os estudos.			

ADENDO 2 - CRITÉRIOS PARA A AVALIAÇÃO DA QUALIDADE

Quadro 4. Domínios para avaliar a qualidade e a força da evidência segundo o sistema GRADE

Domínio	Descrição	Pontuação
Qualidade da evidência		
Limitações dos estudos	<ul style="list-style-type: none"> Randomização inadequada da sequência de randomização e/ou falta de sigilo da lista de randomização; Ausência de cegamento de pacientes, profissionais de saúde e/ou avaliadores, em particular para desfechos definidos subjetivamente; Análise não segue o princípio de intenção de tratar; Perdas substanciais de seguimento – mais de 20%; Interrupção precoce por benefício. 	Se houver limitações, o estudo perde 1 ponto
Consistência dos resultados	<ul style="list-style-type: none"> As estimativas do efeito do tratamento não devem variar muito (heterogeneidade ou variabilidade nos resultados); Se existir heterogeneidade os investigadores devem ser capazes de identificar uma plausível explicação. 	Se os resultados forem consistentes, somar 1
Evidênciadireta/indireta	<ul style="list-style-type: none"> A evidência é indireta quando a questão sendo abordada não é respondida diretamente pelos estudos disponíveis seja por diferenças na população, nas intervenções, comparações ou desfechos. 	Se a evidência for direta, somar 1
Precisão	Há imprecisão quando: <ul style="list-style-type: none"> Poucos eventos clínicos são observados e os intervalos de confiança são largos; O intervalo de confiança engloba efeito em duas direções (efeito e não efeito). 	Se os resultados forem precisos, somar 1
Viés de publicação	Os principais itens a considerar quanto ao viés de publicação são: <ul style="list-style-type: none"> Gráfico de funil (<i>funnelplot</i>) e sua análise visual ou através de teste estatístico; Realização de buscas mais completas e exaustivas. 	Se ausente, ou provavelmente ausente, somar 1
Força da recomendação		
Balanco entre benefícios e malefícios	Quanto maior a diferença entre os efeitos desejáveis e indesejáveis, maior a probabilidade de que uma forte recomendação seja justificada. Quanto mais estreito o gradiente, maior a probabilidade de que uma recomendação fraca seja garantida.	
Qualidade da evidência	Quanto maior a qualidade da evidência, maior a probabilidade de que uma forte recomendação seja justificada.	
Valores e preferências	Os valores e as preferências dos pacientes, médicos ou sociedade variam, e quanto maior a incerteza nos valores e preferências, maior a probabilidade de que uma recomendação fraca seja feita.	
Custos	Quanto maior os custos de uma intervenção menor a probabilidade de que uma forte recomendação seja justificada.	

Representação da qualidade da evidência e força da recomendação

Qualidade da evidência			Força da recomendação		
Alta qualidade	++++	A	Forte a favor da tecnologia	↑↑	1
Moderada qualidade	+++	B	Forte contra a tecnologia	↓↓	1
Baixa qualidade	++	C	Fraca a favor da tecnologia	↑?	2
Muito baixa qualidade	+	D	Fraca contra a tecnologia	↓?	2