

Relatório de **recomendação**

Nº 741

M E D I C A M E N T O

Junho/2022

Ácido zoledrônico para pacientes com osteoporose com intolerância ou dificuldades de deglutição dos bisfosfonatos orais

Brasília – DF

2022

2022 Ministério da Saúde

Elaboração, distribuição e informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde

Coordenação-Geral de Gestão de Tecnologias em Saúde

Coordenação de Monitoramento e Avaliação de Tecnologias em Saúde

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

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-3466

Site: <http://conitec.gov.br/>

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração do Relatório

COORDENAÇÃO DE MONITORAMENTO E AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE – CMATS/DGITIS/SCTIE/MS

Elaboração de estudos

UNIDADE DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE – HOSPITAL ALEMÃO OSWALDO CRUZ (UATS/HAOC)

Jessica Yumi Matuoka

Wendel Mombaque dos Santos

Monitoramento do Horizonte Tecnológico

Laís Lessa Neiva Pantuzza – CMATS/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

Revisão

Paulo Henrique Ribeiro Fernandes Almeida – CMATS/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

Nathalia Siqueira Sardinha da Costa – CMATS/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

Daniel da Silva Pereira Curado – CMATS/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

Coordenação

Priscila Gebrim Louly - CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

Supervisão

Vania Cristina Canuto Santos - DGITIS/SCTIE/MS

Clementina Corah Lucas Prado - DGITIS/SCTIE/MS

MARCO LEGAL

A Lei nº 8.080/1990, em seu art. 19-Q, estabelece 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).

A análise da Comissão deve ser baseada em evidências científicas, publicadas na literatura, sobre eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, bem como a avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já incorporadas. É imprescindível que a tecnologia em saúde possua registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e, no caso de medicamentos, preço fixado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED).

Em seu art. 19-R, a legislação prevê que o processo administrativo deverá ser concluído em prazo não superior a 180 (cento e oitenta) dias, contado da data em que foi protocolado o pedido, admitida a sua prorrogação por 90 (noventa) dias corridos, quando as circunstâncias exigirem. Ou seja, a partir do momento em que o demandante protocola um pedido de análise para a Conitec, até a decisão final, o prazo máximo é de 270 (duzentos e setenta) dias.

A estrutura de funcionamento da Conitec é composta por Plenário e Secretaria-Executiva, definidas pelo Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, que regulamenta, também, suas competências, seu funcionamento e seu processo administrativo. A gestão e a coordenação das atividades da Conitec, bem como a emissão do relatório de recomendação sobre as tecnologias analisadas são de responsabilidade da Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS/SCTIE/MS).

O Plenário é composto por 13 (treze) membros: representantes de cada uma das 07 (sete) Secretarias do Ministério da Saúde – sendo o presidente do Plenário, o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) – e 01 (um) representante 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; e Conselho Federal de Medicina - CFM.

Todas as recomendações emitidas pelo Plenário são submetidas à consulta pública (CP) pelo prazo de 20 (vinte) dias, exceto em casos de urgência da matéria, quando a CP terá prazo de 10 (dez) dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e inseridas no relatório final da Conitec, que é encaminhado ao Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde para a tomada de decisão. O Secretário da SCTIE pode, ainda, solicitar a realização de audiência pública antes da sua decisão.

O Decreto nº 7.646/2011 estipulou o prazo de 180 (cento e oitenta) dias para a garantia da disponibilização das tecnologias incorporadas ao SUS e a efetivação de sua oferta à população brasileira.

AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

De acordo com o Decreto nº 9.795/2019, cabe ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS) subsidiar a Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) no que diz respeito à alteração ou exclusão de tecnologias de saúde no SUS; acompanhar, subsidiar e dar suporte às atividades e demandas da Conitec; realizar a gestão e a análise técnica dos processos submetidos à Conitec; definir critérios para a incorporação tecnológica com base em evidências de eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto

orçamentário; articular as ações do Ministério da Saúde referentes à incorporação de novas tecnologias com os diversos setores, governamentais e não governamentais, relacionadas com as prioridades do SUS; dentre outras atribuições.

O conceito de tecnologias em saúde abrange um conjunto de recursos que tem como finalidade a promoção da saúde, prevenção e tratamento de doenças, bem como a reabilitação das pessoas, incluindo medicamentos, produtos para a saúde, equipamentos, procedimentos e sistemas organizacionais e de suporte por meio dos quais a atenção e os cuidados com a saúde são prestados à população¹.

A demanda de incorporação tecnologia em saúde a ser avaliada pela Conitec, de acordo com o artigo art. 15, § 1º do Decreto nº 7.646/2011, deve apresentar número e validade do registro da tecnologia em saúde na Anvisa; evidência científica que demonstre que a tecnologia pautada é, no mínimo, tão eficaz e segura quanto aquelas disponíveis no SUS para determinada indicação; estudo de avaliação econômica comparando a tecnologia pautada com as tecnologias em saúde disponibilizadas no SUS; e preço fixado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), no caso de medicamentos.

Dessa forma, as demandas elegíveis para a avaliação pelo DGITIS são aquelas que constam no Decreto nº 7.646/2011 e devem ser baseadas nos estudos apresentados abaixo, que são avaliados criticamente quando submetidos como propostas de incorporação de tecnologias ao SUS.

Tipo de Estudo	Descrição
Revisão Sistemática com ou sem meta-análise	Estudo que avalia a eficácia, efetividade e segurança da tecnologia em saúde
Parecer Técnico-científico	Estudo que avalia a eficácia, efetividade e segurança da tecnologia em saúde
Avaliação econômica completa (estudos de custo-efetividade, custo-utilidade, custo-minimização e custo-benefício)	Estudo que avalia a eficiência da tecnologia em saúde, por meio de análise comparativa que pondera os custos dos recursos aplicados e os desfechos em termos de saúde
Análise de Impacto Orçamentário	Estudo que avalia o incremento ou redução no desembolso relacionado à incorporação da tecnologia em saúde
Monitoramento do Horizonte Tecnológico	a) Alertas: Estudos que avaliam uma tecnologia nova ou emergente para uma condição clínica. b) Informes: Estudos detalhados que apresentam o cenário de potenciais medicamentos em desenvolvimento clínico ou recém-registrados nas agências sanitárias do Brasil, Estados Unidos da América e Europa para uma condição clínica. c) Seções de MHT nos relatórios de recomendação: Estudos que apontam os medicamentos em desenvolvimento clínico ou recém-registrados nas agências sanitárias do Brasil, Estados Unidos da América e Europa para a condição clínica abordada nos relatórios de recomendação de medicamentos em análise pela Conitec.

As tecnologias a serem avaliadas devem ser relevantes para o cidadão e para o sistema de saúde. Destaca-se que não compete ao DGITIS a realização de estudos epidemiológicos primários, que objetivam avaliar a incidência e prevalência de determinada condição clínica; avaliação de desempenho de tecnologias; e estudos que visam a regulação sanitária ou precificação das tecnologias.

¹ BRASIL. Ministério da Saúde. Política Nacional de Gestão de Tecnologias em Saúde. Brasília: Ministério da Saúde, 2010

SUMÁRIO

1.	APRESENTAÇÃO	7
2.	CONFLITOS DE INTERESSE	7
3.	RESUMO EXECUTIVO	8
4.	INTRODUÇÃO	11
4.1.	Aspectos clínicos e epidemiológicos	11
4.2.	Diagnóstico	12
4.3.	fraturas osteoporóticas	13
4.4.	Tratamento recomendado não farmacológico	14
4.5.	Tratamento recomendado farmacológico	15
5.	FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA	16
5.1.	Preço da tecnologia	20
6.	EVIDÊNCIAS CLÍNICAS	20
6.1.	Efeitos desejáveis da tecnologia	20
6.1.1.	Fratura geral	21
6.1.2.	Fratura Vertebral	21
6.1.3.	Fratura não vertebral	21
6.2.	Efeitos indesejáveis da tecnologia	22
6.2.1.	Efeitos adversos	22
6.2.2.	Efeitos adversos grave	22
6.2.3.	Efeitos adversos gastrointestinais	22
6.3.	Qualidade geral das evidências	23
6.4.	Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis	23
7.	EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS	23
7.1.	Avaliação econômica	23
7.2.	Impacto orçamentário	25
8.	ACEITABILIDADE	26
9.	IMPLEMENTAÇÃO E VIABILIDADE	27

10. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO	27
11. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE AVALIAÇÃO TECNOLOGIA EM SAÚDE	29
12. CONSIDERAÇÕES FINAIS	30
13. PERSPECTIVA DO PACIENTE	31
14. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC	31
15. CONSULTA PÚBLICA	31
16. RECOMENDAÇÃO FINAL DA CONITEC	40
17. DECISÃO	41
18. REFERÊNCIAS	42
MATERIAL SUPLEMENTAR 1 - SÍNTESE DE EVIDÊNCIAS	51
MATERIAL SUPLEMENTAR 2 - AVALIAÇÃO ECONÔMICA	118
MATERIAL SUPLEMENTAR 3 – ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	135

1. APRESENTAÇÃO

Este relatório refere-se à avaliação de incorporação do ácido zoledrônico (ZOL) para pacientes com osteoporose com intolerância ou dificuldades de deglutição aos bisfosfonatos orais no Sistema Único de Saúde (SUS), demandada pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde do Ministério da Saúde (SCTIE/MS). Essa é uma demanda advinda do processo de atualização dos Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas de Osteoporose. Os estudos que compõem este relatório foram elaborados pela Unidade de Avaliação de Tecnologias em Saúde (UATS) do Hospital Alemão Oswaldo Cruz (HAOC) juntamente com a Secretaria-Executiva da Conitec, por meio da parceria com o Ministério Saúde via Programa de Apoio ao Desenvolvimento Institucional do SUS (PROADI-SUS). O objetivo do presente relatório é de avaliar a eficácia, segurança, custo-efetividade e o impacto orçamentário do ZOL para o tratamento de pacientes com osteoporose com intolerância ou dificuldades de deglutição dos bisfosfonatos orais na perspectiva do SUS.

2. CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declararam não ter conflitos de interesse com o assunto.

3. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Ácido zoledrônico (Aclasta®, Blaztere®, Densis®, Dronik®, Ledrozon®, Teoro®, Zobone®, Zodney®, Zolibbs®, Zometa®).

Indicação: Pacientes com osteoporose com intolerância ou dificuldade de deglutição dos bisfosfonatos orais (alendronato e risedronato).

Demandante: Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde do Ministério da Saúde (SCTIE/MS).

Introdução: 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 a fraturas, sendo a principal causa de fraturas para a população acima de 50 anos, assim como apresenta uma prevalência de 6% em homens e 24% em mulheres nesta faixa etária. A doença possui elevada morbimortalidade relacionada e nos pacientes com fratura osteoporótica recente são considerados de alto risco para novas fraturas. As fraturas osteoporóticas mais comuns ocorrem nas vértebras, rádio distal e fêmur proximal, ocasionando dor, incapacidade física, deformidades e promovem a deterioração da qualidade e expectativa de vida. Aproximadamente 75% das fraturas de quadril, coluna e antebraço distal ocorrem em pacientes com 65 anos ou mais. Uma perda de 10% de massa óssea nas vértebras pode dobrar o risco de fraturas vertebrais e, da mesma forma, uma perda de 10% de massa óssea no quadril pode resultar em um risco 2,5 vezes maior de fratura de quadril. O tratamento farmacológico com bisfosfonatos é um importante redutor de risco para fraturas, com um amplo benefício em relação aos riscos. Entretanto, os bisfosfonatos orais são conhecidos por causar efeitos adversos no trato gastrointestinal superior, e dificuldades em relação à adesão ao tratamento para pacientes que são intolerantes ou possuem algum tipo de dificuldade de deglutição, assim para esta subpopulação de pacientes, o uso de bisfosfonatos intravenosos estaria indicado. Como opções disponíveis no Sistema Único de Saúde (SUS), conforme PCDT vigente para osteoporose, além dos bisfosfonatos orais (alendronato e risedronato) é listado o uso de pamidronato, o qual é não aprovado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária para o tratamento de pacientes com osteoporose. Neste sentido, o ácido zoledrônico (ZOL) atende a todos os requisitos, tem potencial não inferioridade de efetividade frente aos bisfosfonatos orais, assim como substituir o uso do pamidronato. Assim, o objetivo do presente relatório é de avaliar a eficácia, segurança, custo-efetividade e o impacto orçamentário do ZOL para o tratamento de pacientes com osteoporose com intolerância ou dificuldades de deglutição dos bisfosfonatos orais na perspectiva do SUS.

Pergunta: O ZOL é mais eficaz, seguro e custo-efetivo, quando comparado ao uso de alendronato, risedronato, pamidronato ou placebo para o tratamento de pacientes com osteoporose em primeira linha?

Evidências científicas: A revisão sistemática identificou 2.533 registros depois de remoção de duplicidades, dos quais 2.409 foram considerados irrelevantes durante a triagem e 204 foram excluídos após leitura dos textos na íntegra e 70 estudos foram incluídos na análise final. Os 70 artigos eram provenientes de ECR, fase II ou III, e incluíram uma população total inicial de 49.527 participantes do sexo feminino e masculino. Os estudos apresentaram avaliação dos seguintes medicamentos: ácido zoledrônico, alendronato, risedronato, pamidronato ou placebo. A avaliação do risco de viés dos ECR foi conduzida utilizando-se os critérios de risco de viés sugeridos pela *Revised Cochrane risk of bias tool for randomized trials* (RoB 2.0). Avaliação da qualidade geral da evidência foi feita seguindo recomendações do webapp CINeMA (*Confidence In Network Meta-Analysis*). A apresentação dos resultados dos estudos foi realizada de forma descritiva e por meio *network meta-analysis* (NMA). O ZOL 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. O ZOL 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. O ZOL não possui diferença significativa para ocorrência de fraturas não vertebrais quando comparado aos demais tratamentos ou placebo. Ao considerar a obtenção do desfecho de densidade mineral óssea para coluna, a NMA demonstrou que o ZOL possui aumento de 4,646% (IC95%: 1,252 - 8,040) quando comparado ao placebo e não possui diferença significativa quando comparado aos demais tratamentos. Ao considerar a obtenção do desfecho de densidade mineral óssea para colo femoral, a NMA demonstrou que o ZOL possui aumento de 2,785% (IC95%: 0,086 - 5,484) quando comparado ao placebo e não possui diferença significativa quando comparado aos demais tratamentos. Ao

considerar a obtenção do desfecho de densidade mineral óssea para quadril total, a NMA demonstrou que o ZOL possui aumento de 3,730 % (IC95%: 1,244 - 6,216) quando comparado ao placebo e não possui diferença significativa quando comparado aos demais tratamentos. Ao considerar a obtenção do desfecho de densidade mineral óssea para trocanter, a NMA demonstrou que o ZOL não possui diferença significativa quando comparado aos demais tratamentos e ao placebo. O ZOL 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). O ZOL possui maior risco para a ocorrência de eventos adversos graves quando comparado ao alendronato 70 mg de uso semanal (RR: 1,577; IC95%: 1,020 – 2,438). O ZOL não possui maior risco para a ocorrência de eventos adversos gastrointestinais quando comparado aos demais tratamentos. Os dados completos dos resultados das NMA estão disponíveis no material suplementar 1. A avaliação do risco de viés (ROB v2) demonstrou que a principal limitação dos estudos incluídos foi o viés de seleção do resultado reportado, dados perdidos e mensuração do desfecho, no entanto o risco de viés geral é moderado e baixo. A análise do CINEMA demonstrou que a evidência da meta-análises em rede varia de muito baixa a moderada nos desfechos avaliados.

Avaliação econômica: A análise econômica foi realizada considerando pacientes com osteoporose em primeira linha de tratamento, localizados no Brasil sob a perspectiva do SUS. Foram utilizados como comparadores ZOL e bisfosfonatos orais (alendronato ou risedronato). O horizonte temporal considerou a sobrevivência da população, sendo considerada uma taxa de desconto de 5% para custo e efetividade. As medidas de efetividade foram eventos adversos, fraturas e *Quality-Adjusted Life Year* (QALY). A estimativa dos custos considerou medicamentos, acompanhamento médico e exames de diagnóstico por imagem, considerando a moeda Real (R\$). O modelo de análise escolhido foi a análise de Markov, com análise de sensibilidade determinística e probabilística. As premissas adotadas no modelo incluíram: os pacientes não serão submetidos a demais tratamentos adjuvantes; as probabilidades de acesso aos tratamentos são idênticas; não foi considerada a possibilidade de múltiplas fraturas ao longo de um ano. A análise de custo-efetividade, para anos de vida ajustado pela qualidade, demonstrou que ao comparar com os tratamentos atualmente disponíveis no SUS (alendronato ou risedronato), de uma forma geral, o ZOL possui efetividade similar e custo superior. Considerando os desfechos econômicos apresentados, foi verificado que ZOL apresenta um custo incremental de R\$ 2.651,94 e um QALY inferior de 0,31, resultando em razão de custo-efetividade incremental de R\$ - 9.266,97/QALY ganho.

Análise de impacto orçamentário (AIO): A AIO foi estimada com base em dados secundários do por meio do SABELS, de forma a prever a população elegível para o tratamento no período de 2022 a 2026 (2022 = 25.904; 2023 = 26.293; 2024 = 26.687; 2025 = 27.087; 2026 = 27.494 pacientes). A dinâmica de mercado considerou dois cenários diferentes, sendo a difusão conservadora (30% – 70%) a escolhida como modelo padrão para a análise. O horizonte temporal foi de 5 anos, considerando a perspectiva do SUS. O medicamento ZOL foi avaliado para incorporação, o qual foi comparado com alendronato, risedronato e pamidronato. O custo do tratamento foi baseado no menor preço do Banco de Preços em Saúde, para compras públicas administrativas, no período entre 25 de abril 2020 a 25 de novembro de 2021. A análise de sensibilidade foi univariada e considerou a alteração da população elegível, dinâmica de mercado e custo do tratamento. As suposições da análise compreenderam: os pacientes não serão submetidos a demais tratamentos adjuvantes; as probabilidades de acesso aos tratamentos são idênticas. As análises de sensibilidade adicionais, incluindo análises por cenários, estão disponíveis no relatório. A AIO demonstrou que com a incorporação do ZOL no cenário proposto, haveria custo adicional de R\$ 25.092.754 na difusão conservadora.

Recomendações internacionais: Uma agência internacional de ATS não recomenda o uso do ZOL (CADTH) e quatro recomendam o uso (NICE, PBAC, SIGN e SMC) em pacientes com intolerância ou impossibilidade de realizar o tratamento com bisfosfonatos orais.

Monitoramento do Horizonte Tecnológico: Foram detectadas duas tecnologias para compor o esquema terapêutico de pacientes com osteoporose e intolerância ou dificuldade de deglutição dos bisfosfonatos orais, tais como romosozumabe, com registro sanitário na Anvisa (2020) e no FDA (2019); e abaloparatide, sem registro na Anvisa, EMA e FDA.

Considerações finais: Os dados da NMA demonstraram que o ZOL possui efetividade superior ao placebo e não inferior aos bisfosfonatos de uso oral atualmente oferecidos pelo SUS, o alendronato e o risedronato. Assim como não apresentou alteração na ocorrência de eventos adversos. Mediante a análise de custo-efetividade foi verificado que promove melhor QALY quando comparado ao risedronato e pior QALY quando comparado ao alendronato, assim como possui custo

superior frente a estes medicamentos. O AIO no período de 5 anos é de aproximadamente R\$ 25.092.754. No entanto, deve ser levado em consideração a possibilidade de incorporação de um medicamento eficaz em reduzir fraturas osteoporóticas, uma condição associada a morbimortalidade relevante nesta população, de forma eficaz na parcela dos indivíduos com intolerância aos bisfosfonatos orais ou dificuldades de deglutição e que seja licenciado para tal junto à ANVISA, é um ganho que deve ser considerado, uma vez que fraturas osteoporóticas oneram o sistema de saúde por anos. Assim como pode haver melhora da adesão, uma vez que foram encontrados dados relativos à preferência dos pacientes em um estudo, no qual os pacientes preferiram o tratamento administrado uma vez ao ano em relação ao tratamento semanal.

Perspectiva do paciente: Para este tema, foi aberta a Chamada Pública nº 31/2021, entre 12 de fevereiro de 2021 e 5 de março de 2021, mas não houve inscritos.

Recomendação preliminar da Conitec: Os membros do Plenário da Conitec, em sua 106ª Reunião Ordinária, realizada no dia 10 de março de 2022, deliberaram por unanimidade que a matéria fosse disponibilizada em Consulta Pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação do ácido zoledrônico para o tratamento de pacientes com osteoporose com intolerância ou dificuldades de deglutição dos bisfosfonatos orais no SUS. Foram levados em consideração a ausência de critérios objetivos para definição de intolerância aos bisfosfonatos orais ou dificuldade de deglutição; a não superioridade do ácido zoledrônico em relação aos comparadores e seu custo elevado.

Consulta pública: Foram recebidas 35 contribuições, sendo 30 sobre experiência ou opinião e 5 técnico-científicas. A grande maioria das contribuições se manifestou a favor da incorporação do ácido zoledrônico. As contribuições técnico-científicas argumentaram, principalmente, quanto à ausência de critérios objetivos para definição de intolerância aos bisfosfonatos orais ou dificuldade de deglutição. Assim, foram apresentadas algumas sugestões por meio das contribuições. Em relação aos relatos de experiência ou opinião, os pontos mais citados nas foram: eficácia/eficiência do medicamento; alternativa para pacientes com algum tipo de intolerância aos bifosfonatos orais; possível aumento da adesão ao tratamento, devido ao conforto posológico com a aplicação intravenosa, que evita os efeitos adversos no trato gastrointestinal; falta de acesso pelo SUS; e o alto custo do medicamento. Ao final, o Plenário da Conitec entendeu que houve argumentação suficiente para passar a recomendar a incorporação do ácido zoledrônico.

Recomendação final da Conitec: O Plenário da Conitec, em sua 109ª Reunião Ordinária, no dia 9 de junho de 2022, deliberou por unanimidade recomendar a incorporação do ácido zoledrônico para o tratamento de pacientes com osteoporose com intolerância ou dificuldades de deglutição dos bisfosfonatos orais, conforme Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde. Os membros da Conitec consideraram a necessidade de uma alternativa farmacoterapêutica para os pacientes com intolerância aos bisfosfonatos orais ou com dificuldade de deglutição (no caso, o ácido zoledrônico); a importância da definição de critérios de inclusão específicos para o ácido zoledrônico no PCDT; e a possibilidade de monitorar o uso desta tecnologia devido a sua forma farmacêutica intravenosa e posologia, favorecendo o acompanhamento dos pacientes em centros de referência. Por fim, foi assinado o Registro de Deliberação nº 738/2022.

Decisão: Decisão de incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, o ácido zoledrônico para o tratamento de pacientes com osteoporose com intolerância ou dificuldades de deglutição dos bisfosfonatos orais, conforme Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde, de acordo com a Portaria nº 61, publicada no Diário Oficial da União nº 137, seção 1, página 102, em 21 de julho de 2022.

4. INTRODUÇÃO

4.1. 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 a fraturas ⁽¹⁾. A osteoporose é a principal causa de fraturas para a população acima de 50 anos, possui elevada morbimortalidade e afeta principalmente mulheres na pós menopausa e idosos. Muitas vezes assintomática, a osteoporose não apresenta manifestações clínicas específicas até que ocorra a primeira fratura ⁽²⁾. Pacientes com fratura osteoporótica recente são considerados de alto risco para novas fraturas, e é frequente que estes indivíduos não recebam orientação e tratamento após sofrê-la ^(1, 2).

Mundialmente, os custos diretos e indiretos da osteoporose são altos, e esforços são realizados no sentido de ampliar o tratamento e diminuir os custos da doença. O custo da doença superou 17 bilhões de dólares no ano de 2007 nos Estados Unidos, e estima-se que até 2025 os custos e as fraturas aumentem em 50% ⁽³⁾. Em Singapura, estima-se que de 2017 a 2035 a incidência de fraturas osteoporóticas tenha um aumento de 50% a 60%, e que ampliar as taxas de tratamento possam oferecer uma economia de 330,6 milhões de dólares ao sistema no período ⁽⁴⁾.

Mundialmente, uma em cada três mulheres e um em cada três homens acima de 50 anos de idade irão ter algum tipo de fratura osteoporótica ⁽⁶⁾. No geral, estima-se que 61% das fraturas ocorrem em mulheres, em uma taxa de 1,6 (mulher/homem). Estima-se que a osteoporose afeta cerca de 200 milhões de mulheres no mundo, sendo a causa de mais de 8,9 milhões de fraturas por ano. Aproximadamente 1/10 das mulheres afetadas têm cerca de 60 anos de idade, 1/5 tem 70 anos, 2/5 cerca de 80 anos e 2/3 estão na faixa de 90 anos de idade ⁽⁷⁾. Em 2010, estimou-se que 158 milhões de pessoas apresentavam alto risco de fratura. Considerando mudanças demográficas, espera-se que este número dobre até 2040. Até 2050, estima-se que a incidência de fraturas no quadril em homens cresça 310% e que o crescimento seja de 240% em mulheres, comparados aos índices de 1990 ⁽¹⁾.

No Brasil, estima-se que o custo anual da doença seja de 310 milhões de dólares, com 61% dos custos relacionados a perdas produtivas e 19% dos custos relacionados à hospitalização. Assim como será observado um aumento nos casos de fraturas relacionadas a osteoporose em 14% (471 mil fraturas), ficando na média de crescimento prevista para a América Latina (13,7 %) ⁽⁵⁾.

4.2. DIAGNÓSTICO²

De acordo com os Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da Osteoporose, o diagnóstico da dessa doença pode ser clínico, nos casos de indivíduos com fatores de risco que apresentam fratura osteoporótica. Também pode ser estabelecido com base na medida de baixa Densidade Mineral Óssea (DMO) por área pela técnica de absorciometria por raios-X com dupla energia (DXA)⁽⁸⁾. Os fatores de risco mais importantes relacionados à osteoporose e a fraturas na pós-menopausa são: idade, sexo feminino, etnia branca ou oriental, história prévia pessoal e familiar de fratura, baixa DMO do colo de fêmur, baixo índice de massa corporal, uso de glicocorticoide oral (dose $\geq 5,0$ mg/dia de prednisona por período superior a três meses), fatores ambientais, tabagismo, ingestão abusiva de bebidas alcoólicas (\geq três unidades ao dia), inatividade física e baixa ingestão dietética de cálcio. A baixa DMO, especialmente no colo femoral, é um forte preditor de fraturas. A cada redução de um desvio padrão na DMO, o risco de fratura aumenta de duas a três vezes⁽²⁾.

Devido à alta prevalência de causas secundárias de osteoporose, muitas vezes subclínicas, recomenda-se uma avaliação mínima com hemograma completo, cálcio, fósforo, fosfatase alcalina, função tireoidiana e dosagem da 25 (OH) vitamina D sérica, calciúria de 24 horas, radiografia simples lateral da coluna torácica e lombar, a medida da DMO na coluna lombar e fêmur proximal para todos os pacientes antes de se iniciar qualquer tratamento. Outros testes específicos devem ser feitos apenas em pacientes com suspeita clínica de doenças associadas, como as doenças gastrointestinais (síndrome de má absorção intestinal, doença inflamatória, doença celíaca), doenças endocrinológicas (hiperparatireoidismo primário, tireotoxicose, síndrome de Cushing, hipogonadismo e diabetes mellitus), reumatológicas, doenças pulmonares crônicas e outras⁽²⁾. Marcadores de remodelação óssea não são indicados rotineiramente na prática clínica para diagnóstico ou escolha da medicação a ser prescrita^(2, 8).

Embora a baixa DMO confira risco aumentado de fratura, a maioria das fraturas ocorre em mulheres na pós-menopausa e homens idosos sem um diagnóstico densitométrico de osteoporose⁽⁶⁾. O uso exclusivo da densitometria óssea identifica pacientes de alto risco, mas não têm sensibilidade adequada (deixam de caracterizar corretamente muitos dos que irão sofrer fraturas). Portanto, estratégias que levem em consideração fatores clínicos de risco podem adicionar informações sobre o risco individual de fratura, independentemente das medidas da DMO e, assim, melhor identificar o risco absoluto de fratura por osteoporose. Neste contexto, a ferramenta FRAX Brasil, um modelo de predição de fraturas específico do país pode ser de grande utilidade^(2, 6, 8).

² Conforme PCDT vigente para osteoporose

4.3. FRATURAS OSTEOPORÓTIICAS

As fraturas osteoporóticas mais comuns ocorrem nas vértebras, rádio distal e fêmur proximal, ocasionando dor, incapacidade física, deformidades e promovem a deterioração da qualidade e expectativa de vida. A maior parte das fraturas do antebraço (80%), úmero (75%), quadril (70%) e coluna vertebral (58%) ocorrem em mulheres. Aproximadamente 75% das fraturas de quadril, coluna e antebraço distal ocorrem em pacientes com 65 anos ou mais. Uma perda de 10% de massa óssea nas vértebras pode dobrar o risco de fraturas vertebrais e, da mesma forma, uma perda de 10% de massa óssea no quadril pode resultar em um risco 2,5 vezes maior de fratura de quadril ⁽²⁾.

A fratura do antebraço é um marcador precoce e sensível da fragilidade do esqueleto masculino. Em homens idosos, as fraturas do punho apresentam um risco absoluto maior de fratura de quadril do que as fraturas da coluna em comparação com as mulheres ⁽⁹⁾.

As fraturas de quadril são as mais graves, e aumentam a taxa de mortalidade de 12-20% nos dois anos seguintes à fratura. Entre 1990 e 2000, houve um aumento de quase 25% das fraturas de quadril em todo o mundo, concentradas na faixa etária de 75-79 anos, para ambos os sexos (para outras fraturas o maior número ocorre entre 50-59 anos, diminuindo com a idade) ⁽¹⁰⁾. De 5 a 10% dos pacientes apresentam fratura de quadril recorrente. Destes, 23% da recorrência ocorreu no ano seguinte à primeira fratura de quadril e 70% nos primeiros cinco anos ⁽¹¹⁾. Mais da metade dos pacientes que sobrevivem a uma fratura no quadril são incapazes de ter uma vida independente e muitas vezes há necessidade de institucionalização ⁽²⁾. As taxas de mortalidade são de até 20-24% no primeiro ano após a fratura de quadril, e o maior risco de morte pode persistir por 5 anos após a fratura. A perda de função e independência entre os sobreviventes é profunda, com 40% incapazes de andar independentemente, 60% necessitando de assistência um ano depois. Cerca de 33% ficam totalmente dependentes ou em uma casa de repouso no ano seguinte a uma fratura de quadril. Embora a prevalência geral de fraturas por fragilidade óssea seja maior em mulheres, os homens geralmente apresentam taxas de mortalidade maiores relacionadas a fraturas de quadril (duas vezes maior do que a de mulheres com idade semelhante, durante os primeiros seis meses), sendo uma redução na expectativa de vida e de mortalidade foi observada mesmo depois de considerar comorbidades, medicamentos e mudanças na mortalidade de fundo ⁽⁸⁾. Em mulheres, há relato de que mais de 55% das pacientes com fratura de quadril têm evidências de uma fratura vertebral anterior ⁽¹²⁾. No Brasil, estima-se que as fraturas de quadril aumentem 84% no período 2015-2040 ⁽¹³⁾.

Estima-se que haja uma fratura vertebral a cada 22 segundos no mundo, em pessoas acima de 50 anos da população geral. Este tipo de fratura está relacionado com dores nas costas, perda de altura, deformidade, depressão, perda de mobilidade e dependência, redução da função pulmonar e de qualidade de vida. O risco entre mulheres brancas

de 50 anos é de 16% de sofrer uma fratura vertebral durante o período de vida, enquanto o risco para um homem de mesma etnia e idade é de 5%. Uma mulher de 65 anos de idade com uma fratura vertebral tem 25% de chance de sofrer outra fratura em 5 anos, que pode ser reduzida pela metade com tratamento. As fraturas vertebrais estão associadas a um risco aumentado de fraturas vertebrais e não vertebrais adicionais. Estima-se que apenas um terço das fraturas vertebrais recebam atenção clínica e o subdiagnóstico da fratura vertebral é um problema mundial. A proporção de fraturas vertebrais que não são reconhecidas, durante a avaliação local de uma radiografia toracolombar lateral, chega a 46% na América Latina, 45% na América do Norte e 29% na Europa / África do Sul / Austrália. A incidência de fraturas vertebrais aumenta com a idade em ambos os sexos. A maioria dos estudos indica que a prevalência de fratura vertebral em homens é semelhante ou até maior do que aquela observada em mulheres com 50 ou 60 anos de idade. Fraturas vertebrais são associadas com um aumento de mortalidade (ajustada para a idade) de 8 vezes ⁽⁶⁾. O histórico prévio de fratura prévias está associado a um aumento de 86% no risco para novas fraturas, as quais não são unicamente explicadas pela DMO ⁽¹⁴⁾, principalmente nos dois primeiros anos após a fratura inicial ^(15, 16).

A *International Osteoporosis Foundation* aponta para o fato de que muitas mulheres que sofrem uma fratura por fragilidade óssea não são devidamente diagnosticadas e tratadas para provável osteoporose; e que grande maioria dos indivíduos de alto risco (possivelmente 80%), que já tiveram pelo menos uma fratura por osteoporose, não são identificados nem tratados ⁽⁶⁾.

4.4. TRATAMENTO RECOMENDADO NÃO FARMACOLOGICO

Segundo o PCDT vigente de osteoporose, do ano de 2014, o fato da osteoporose ser uma doença silenciosa é um fator que por si só pode interferir na adesão ao tratamento prescrito. Outros fatores, tais como efeitos adversos de medicamentos, multiplicidade de doenças coexistentes, condição socioeconômica e esquema posológico, também devem ser levados em consideração. Estratégias não medicamentosas possuem seu papel na prevenção e tratamento da osteoporose, pois são práticas simples e eficazes. A prática de exercício físico fortalece o sistema musculoesquelético e pode aumentar a densidade mineral óssea, atividades regulares, como caminhada, corrida e dança, geram fortalecimento muscular e reduzem os riscos de quedas e fraturas, e, portanto, são indicadas para pacientes em risco de osteoporose. É importante o acompanhamento com profissional de educação física para estabelecer limites e intensidade das atividades a serem realizadas ⁽⁸⁾.



4.5. TRATAMENTO RECOMENDADO FARMACOLOGICO

Vitamina D e cálcio

Vitamina D e cálcio são importantes fatores para a correta manutenção do sistema ósseo, e, portanto, apresentam papel fundamental na prevenção de sintomas relacionados à osteoporose e devem ser mantidos em quantidades mínimas através de uma alimentação equilibrada e exposição à luz solar. Os níveis aconselháveis para a vitamina D são de 800-1000 UI para adultos com 50 anos ou mais, enquanto para o cálcio é recomendado a ingestão de 1200-1500 mg. Em ambos os casos, as recomendações são para ingestão diária. Se não for possível a manutenção desses níveis através da alimentação, é indicada a reposição medicamentosa e acompanhamento ao longo do tratamento ⁽⁸⁾.

Bisfosfonatos

Entre os medicamentos que reduzem fraturas osteoporóticas, os bisfosfonatos são a classe com mais informações em termos de efetividade e segurança e são considerados a classe terapêutica de primeira escolha no tratamento da osteoporose ^(2, 8). A comparação entre o uso diário ou semanal de bisfosfonatos mostra maiores taxas de adesão e persistência de tratamento a favor do uso semanal ⁽⁸⁾.

A redução do risco absoluto de fraturas com o uso de bisfosfonatos depende do risco de base e do local da fratura (vertebral versus não vertebral e quadril) ⁽²⁾. Todos os bisfosfonatos apresentam eficácia na redução do risco de fraturas vertebrais ⁽⁸⁾. Os bisfosfonatos de administração oral alendronato e risedronato estão indicados para redução de fraturas vertebrais e de quadril em mulheres com osteoporose pós-menopausa. O ZOL está indicado para redução de fraturas vertebrais, não vertebrais e de quadril nesta mesma população ⁽²⁾.

Os pacientes em uso de bisfosfonatos devem estar plenos de cálcio e vitamina D. Avaliação da continuação do uso de bisfosfonatos após cinco anos tem sido proposta e deve levar em conta os riscos e benefícios para cada paciente ⁽²⁾. Os efeitos adversos gastrointestinais frequentes são similares para todos os bisfosfonatos orais e não diferem em incidência do grupo placebo. Fraturas atípicas do fêmur, apesar de raras, têm sido associadas a uso em longo prazo de bisfosfonatos. Portanto, sugere-se o tratamento por cinco anos, estendendo-se por mais cinco anos em pacientes com piora da massa óssea à DMO após o início do tratamento ou com escore T inferior a -3,5, avaliado pela densitometria óssea. Para evitar o risco de ulceração esofágica, é importante que seja observada a orientação de evitar o decúbito por até 30 minutos após ingestão do medicamento ⁽²⁾. Eventos adversos comuns envolvem alterações gastrointestinais, inclusive náusea e até esofagite, sintomas gripais, artralgias e mialgias leves. Em muitos pacientes, esses eventos podem

estar relacionados à baixa adesão ao tratamento e afetar a capacidade desses fármacos de reduzir o risco de fraturas ⁽²⁾. Pacientes com doenças esofagianas e gastrointestinais graves (hérnia de hiato, estenose, alterações da motilidade esofagiana, varizes esofagianas e doença de Crohn) devem ter seu uso restringido ou contraindicado. Os pacientes com disfunção renal com *clearance* de creatinina abaixo de 35mL/min também devem ter seu uso restrito ou contraindicado, especialmente os idosos e em uso de diuréticos. A hipocalcemia deve ser avaliada e corrigida antes do início do tratamento ⁽²⁾.

Pamidronato

No PCDT vigente o Pamidronato é indicado para o tratamento de osteoporose, no entanto o ácido zoledrônico (ZOL) e o ibandronato são os únicos bisfosfonatos aprovados para uso intravenoso para o tratamento da osteoporose pós-menopausa na dose de 5mg/ano e 3 mg a cada 3 meses, respectivamente. Adicionalmente, o ZOL e o pamidronato são indicados para o tratamento de condições associadas ao aumento da atividade osteoclástica, tais como a hipercalcemia induzida por tumor (HIT), outras condições associadas a tumores, e doença de Paget (osteíte necrosante) moderada a grave. Em ensaios clínicos controlados com placebo, com duração de três a quatro anos, os bisfosfonatos reduziram significativamente o risco de fraturas osteoporóticas ⁽⁸⁾.

Desta forma, a utilização do pamidronato pode ser considerado um uso off-label, uma vez que não possui indicação em bula para essa finalidade, assim é necessário a avaliação do ZOL como um substituto do pamidronato. Desta forma, há necessidade de avaliar a efetividade e segurança do ZOL frente aos bisfosfonatos orais disponíveis no SUS, avaliando a não inferioridade deste para possível incorporação.

5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

O ZOL é um amino bisfosfonatos com alta afinidade pelo osso mineralizado. Uma vez administrado de forma intravenosa por pelo menos 15 minutos, rapidamente age no osso, onde inibe a reabsorção óssea pelos osteoclastos através da inibição da ação da enzima farnesil pirofosfato sintase, na via do mevalonato. A duração longa da ação do medicamento é atribuída à alta afinidade pelo componente mineral ósseo ⁽¹⁷⁾. É um dos mais potentes inibidores da reabsorção óssea osteoclástica, com ação seletiva baseada na elevada afinidade por osso mineralizado. Além de ser um inibidor muito potente da reabsorção óssea, o ZOL também tem várias propriedades antitumorais que poderiam contribuir para a sua eficácia global no tratamento da doença óssea metastática.

Atualmente, os princípios ativos ácido zoledrônico e ácido zoledrônico monoidratado possuem 20 diferentes registros na Anvisa. Cada 4,26 mg de ácido zoledrônico monoidratado equivale a 4 mg de ácido zoledrônico anidro. As informações abaixo relatadas estão de acordo com o site da Agência, consultado em 23/12/2020.

Quadro 1. Ficha com a descrição técnica do medicamento ácido zoledrônico, com princípios ativos ácido zoledrônico e ácido zoledrônico monoidratado (registros válidos):

Tipo	Medicamento
Princípio ativo	Ácido zoledrônico: 09 registros ; Ácido Zoledrônico Monoidratado: 09 registros; Ácido Zoledrônico/ Ácido Zoledrônico Monoidratado: 02 registros
Classe terapêutica	Supressor da reabsorção óssea: 12; Antineoplásico: 05; Antineoplásico e supressor da reabsorção óssea: 03
Categoria Regulatória	Genérico: 11 (medicamento referência: Zometa= 06, Aclasta/Zometa= 02, e Blaztere= 03) Similar: 06 (medicamento referência: Zometa= 02, Aclasta= 01, Aclasta/Zometa=01 e Blaztere= 02); Novo: 03.
Nome comercial	Ácido zoledrônico (10 registros), Aclasta, Blaztere, Densis, Dronik, Ledrozon, Teoro, Zobone, Zodney, Zolibbs, Zometa
Número de registro	Ácido zoledrônico: 100431026, 146820032, 100470601, 100470600; 155620038, 116370129, 102980415, 155370073, 100410162, 188300060 Aclasta: 100681026 Blaztere: 110130284 Densis: 194270023 Dronik: 100431260 Ledrozon: 102980423 Teoro: 100330204 Zobone: 146820033 Zodney: 100470595 Zolibbs: 100330157 Zometa: 100680154
Apresentação	Pó liofilizado para solução injetável com 4 mg. Frasco ampola com 5 mL com concentração de 0,8 mg/mL. Frasco ampola com 5 mL com concentração de 0,04 mg/mL Frasco ou bolsa com 100 mL com concentração de 50 mcg/mL.
Detentor do registro	Ácido zoledrônico: Eurofarma Laboratórios S.A., Sun Farmacêutica Do Brasil Ltda, Sandoz Do Brasil Indústria Farmacêutica Ltda, Sandoz Do Brasil Indústria Farmacêutica Ltda; Antibióticos Do Brasil Ltda, Blau Farmacêutica S.A, Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda, Accord Farmacêutica Ltda, Fresenius Kabi Brasil Ltda, Mylan Laboratórios Ltda Aclasta: Novartis Biociencias S.A Blaztere: Glenmark Farmacêutica Ltda Densis: Momenta Farmacêutica Ltda Dronik: Eurofarma Laboratórios S.A. Ledrozon: Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda Teoro: Libbs Farmacêutica Ltda Zobone: Sun Farmacêutica Do Brasil Ltda Zodney: Sandoz Do Brasil Indústria Farmacêutica Ltda Zolibbs: Libbs Farmacêutica Ltda

	Zometa: Novartis Biociencias S.A.
Fabricante	<p>Ácido zoledrônico: <u>100431026:</u> Eurofarma Laboratórios S.A (Brasil) <u>146820032:</u> Sun Pharmaceutical Industries Ltd. (Índia) <u>100470601:</u> Fresenius Kabi Austria Gmbh (Áustria), Novartis Pharma Stein Ag (Suíça), Anovis Industrial Farmacêutica Ltda (Brasil) <u>100470600:</u> Fresenius Kabi Austria Gmbh (Áustria), Novartis Pharma Stein Ag (Suíça), Anovis Industrial Farmacêutica Ltda (Brasil)* <u>155620038:</u> Gland Pharma Limited (Índia) <u>116370129:</u> Blau Farmacêutica S.A. (Brasil) <u>102980415:</u> Ima S.A.I.C (Argentina) <u>155370073:</u> Intas Pharmaceuticals Limited (Índia) <u>100410162:</u> Fresenius Kabi Austria Gmbh (Áustria) <u>188300060:</u> Mylan Laboratories Limited [Otl] (Índia) Aclasta: Anovis Industrial Farmacêutica Ltda (Brasil)*; Novartis Pharma Stein Ag (Suíça); Fresenius Kabi Austria Gmbh (Áustria) Blaztere: Dr Reddy's Laboratories Ltd (Índia) Densis: Eurofarma Laboratorios S.A. (Brasil) Dronik: Eurofarma Laboratórios S.A (Brasil) Ledrozon: Ima S.A.I.C (Argentina) Teoro: Libbs Farmacêutica Ltda (Brasil) Zobone: Sun Pharmaceutical Industries Limited (Índia) Zodney: Novartis Pharma Stein Ag (Suíça); Anovis Industrial Farmacêutica Ltda (Brasil); . Fresenius Kabi Austria Gmbh (Áustria) Zolibbs: Libbs Farmacêutica Ltda (Brasil) Zometa: Fresenius Kabi Austria Gmbh (Áustria), Novartis Pharma Stein Ag (Suíça), Anovis Industrial Farmacêutica Ltda (Brasil)* *embalagem primária e/ou secundária</p>
Destinação	Comercial=09 Hospitalar=07 Comercial/Hospitalar=03 Não descrito=01
Indicação aprovada *	<ul style="list-style-type: none"> -Prevenção: de osteoporose em mulheres com osteopenia na pós-menopausa; de fraturas clínicas após fratura de quadril em homens e mulheres na pós-menopausa; -Tratamento: da osteoporose em mulheres na pós-menopausa para reduzir a incidência de fraturas do quadril, vertebrais e não vertebrais e para aumentar a densidade mineral óssea; para aumento densidade óssea em homens com osteoporose; e da doença de Paget do osso. -Tratamento e prevenção de osteoporose induzida por glicocorticoides. -Prevenção de eventos relacionados ao esqueleto, como fraturas de ordem patológica, compressão medular, radioterapia e cirurgia ortopédica ou hipercalcemia induzida por tumor, em pacientes com câncer metastático ósseo. -Tratamento da hipercalcemia induzida por tumor (HIT).
Indicação proposta	Pacientes com osteoporose com intolerância ou dificuldade de deglutição dos bisfosfonatos orais
Posologia e Forma de Administração*	Administração intravenosa por meio de uma via (equipo) com respiro, a uma velocidade constante em tempo de aplicação não menor que 15 minutos, através de uma linha de perfusão independente, em temperatura ambiente. Não deve ser misturado ou administrado intravenosamente com qualquer outra medicação, ou soluções de infusão contendo cátions bivalentes. Dose única anual de 5mg.

Patente

Quanto à propriedade intelectual dos produtos, após busca no INPI por ácido zoledrônico (denominação comum, segundo ANVISA), houve o retorno de três resultados. Destes, apenas dois são de interesse neste PTC. O processo de número PI 0616081-6 A2, corresponde ao Triidrato de ácido zoledrônico, processos para sua preparação, e conversão em monodrato de ácido zoledrônico, depositado pela Reddy's Laboratories Inc. (US)/Reddy's Laboratories Ltd. (IN) em 2006 e publicado em 2011. O registro de número PI 0613924-8 A2, corresponde à forma cristalina do ácido zoledrônico, processo para a obtenção deste e composição farmacêutica o compreendendo, depositada pela Gador S. A. (AR) em 2006 e publicada em 2012. Vale ressaltar que existe apenas medicamento similar para o Aclasta® no país (nome comercial Teoro®), e que outras composições como o Blaztere® e Zometa® possuem genéricos e similares, de acordo com a lei nº 9.787, de 10 de fevereiro de 1999.

Fonte: Bula dos medicamentos- ANVISA. * Itens descritos para os três medicamentos referência. *Doses devem ser ajustadas na presença de insuficiência renal leve a moderada com base no clearance de creatinina (CrCl).

Advertências e precauções: Todos os pacientes, incluindo pacientes com insuficiência renal leve a moderada, devem ser avaliados anteriormente à administração de ZOL para assegurar que estejam corretamente hidratados. Hidratação excessiva deve ser evitada em pacientes com risco de apresentar insuficiência cardíaca. Os parâmetros metabólicos padrões relacionados com a hipercalcemia, tais como os níveis séricos de cálcio corrigidos pela albumina, fosfato e magnésio, assim como a creatinina sérica, devem ser cuidadosamente monitorados após o início da terapêutica com ZOL. Caso ocorra hipocalcemia, hipofosfatemia ou hipomagnesemia, terapia suplementar de curto prazo poderá ser necessária. Pacientes com hipercalcemia não tratados, geralmente apresentam graus de insuficiência renal, portanto deve-se monitorar cuidadosamente a função renal. ZOL também não deve ser administrado juntamente com outros bisfosfonatos, uma vez que o efeito combinado destes agentes é desconhecido. Embora não observado em estudos clínicos com ZOL, foram relatados eventos de broncoconstrição em pacientes asmáticos sensíveis ao ácido acetilsalicílico recebendo bisfosfonatos

Gravidez: não deve ser usado durante a gravidez. Pode haver um risco de dano fetal (por exemplo, anormalidades esqueléticas entre outras) se a mulher engravidar durante a terapêutica com bifosfonatos. O impacto de variáveis sobre o risco, tais como, tempo entre interrupção do tratamento com bisfosfonatos e a concepção, o bisfosfonato em particular usado e via de administração, não foi estabelecido. Estudos em ratos mostraram efeitos toxicológicos na reprodução. O risco potencial em humanos é desconhecido.

Lactação: Não é conhecido se o ácido zoledrônico é excretado no leite humano, não deve ser utilizado em lactantes.

Reações adversas: comum: hipofosfatemia, aumento ureia e creatinina, insuficiência renal, hipertensão, Dor óssea, mialgia, artralgia, dor generalizada no corpo e rigidez, articularhiperidrose, náuseas, vômito, diminuição de apetite, constipação, conjuntivite, anemia, cefaleia, parestesia, distúrbios do sono, incomum: hipomagnesemia e hipocalemia, Insuficiência renal aguda, hematúria e proteinúria, hipotensão, osteonecrose da mandíbula, espasmos musculares,

prurido, rash, dispneia, tosse, náuseas, vômito, diminuição de apetite e constipação, visão turva, ansiedade, trombocitopenia, leucopenia, reação de hipersensibilidade, tontura, disgeusia, hipoestesia, hiperestesia, tremores rara: hipomagnesemia, hipocalcemia, síndrome de Fanconi adquirida, Bradicardia, arritmia cardíaca, doença intersticial pulmonar, uveíte, pancitopenia, angiodema, estado confusional, muito rara: convulsão, hipoestesia e tetania (secundária a hipocalcemia)

5.1. PREÇO DA TECNOLOGIA

Foram realizadas consultas nas plataformas de preços praticados em compras públicas pelo Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais (SIASG), via Banco de Preços em Saúde (BPS), e na Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED). Foram considerados os menores preços de compras públicas, praticados em pregões, e menores valores fornecidos na tabela CMED de 2021 dos diferentes fabricantes das tecnologias avaliadas (Quadro 2).

Quadro 2. Preços do medicamento ácido zoledrônico.

APRESENTAÇÃO	Preço unitário na base SIASG (compras públicas) *	Preço unitário Máximo de Venda ao Governo (PMVG) **
Ácido Zoledrônico 5 mg	548,00	1.903,13

6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

As evidências clínicas aqui reportadas são oriundas de 70 ensaios clínicos randomizados, para o tratamento de osteoporose em primeira linha ⁽¹⁸⁻⁸⁸⁾. Todos os desfechos avaliados a seguir podem ser considerados clinicamente relevantes para os pacientes e seus resultados foram sintetizados quantitativamente por meio de *network meta-analysis* (NMA) (Material Suplementar 1). Ressalta-se que não foram identificados estudos na literatura que comparassem o ZOL ao pamidronato intravenoso.

6.1. EFEITOS DESEJÁVEIS DA TECNOLOGIA

São efeitos desejáveis das tecnologias avaliadas: diminuição de fraturas osteoporóticas de qualquer natureza e densidade mineral óssea.

6.1.1.Fratura geral

O ZOL 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.

6.1.2.Fratura Vertebral

Ao considerar a NMA o ZOL 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.

6.1.3.Fratura não vertebral

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

6.1.4.Densidade mineral óssea – Coluna vertebral

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

6.1.5.Densidade mineral óssea – Colo femoral

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

6.1.6.Densidade mineral óssea – Quadril

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

6.1.7.Densidade mineral óssea – Trocanter

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

6.2. EFEITOS INDESEJÁVEIS DA TECNOLOGIA

São efeitos indesejáveis das tecnologias avaliadas: aparecimento de eventos adversos (EAs) relacionados ao tratamento.

6.2.1.Eventos adversos

Ao considerar a NMA o ZOL 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)

6.2.2.Eventos adversos graves

Ao considerar a NMA o ZOL 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).

6.2.3.Eventos adversos gastrointestinais

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

6.3. QUALIDADE GERAL DAS EVIDÊNCIAS

Na avaliação do risco de viés (ROB v2) demonstrou que a principal limitação dos estudos incluídos foi o viés de seleção do resultado reportado, dados perdidos e mensuração do desfecho, no entanto, o risco de viés geral variou entre moderado e baixo. A análise da qualidade da evidência por meio *do webapp Confidence In Network Meta-Analysis (CINeMA)* demonstrou que a evidência da meta-análises em rede variou de muito baixa a moderada nos desfechos avaliados. A avaliação completa da qualidade geral da evidência está disponível no material suplementar 1.

6.4. BALANÇO ENTRE EFEITOS DESEJÁVEIS E INDESEJÁVEIS

O tratamento com ZOL é benéfico em relação ao não-tratamento para a redução de fraturas osteoporóticas, e não apresenta diferenças significativas na eficácia em relação aos outros bisfosfonatos de uso oral. Ainda, um estudo evidenciou a preferência para o tratamento com ZOL em comparação com a utilização de outros bisfosfonatos orais, principalmente em função dos benefícios de um tratamento de administração anual para a qualidade de vida dos pacientes. Não foram identificados riscos que justifiquem o não tratamento com ZOL na impossibilidade de tratamento com os bisfosfonatos orais alendronato e risedronato. O risco aumentado para fibrilação atrial, tendo em vista os problemas oriundos do não tratamento da osteoporose não justifica uma mudança de conduta de tratamento. A alta incidência de EAs nos três primeiros dias está relacionada à via de administração, e segundo as bulas dos medicamentos pode ser reduzida com o uso de analgésicos de uso comum.

7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

7.1. AVALIAÇÃO ECONÔMICA

A análise de custo-efetividade foi realizada por meio de um modelo de transição de estados (Markov). A metodologia e resultados desta análise estão disponíveis no Material Suplementar 2.

A análise demonstrou que o tratamento baseado no alendronato 70 mg apresentou o menor custo (R\$ 932,64) e maior efetividade (QALY 4,11). Por sua vez, o tratamento baseado em ZOL apresentou o maior custo (R\$ 3,584,58) e risedronato a menor efetividade (QALY 3,80). O Quadro 3 demonstra a distribuição de cada tratamento considerando o seu custo e efetividade.

Quadro 3. Análise de custo-efetividade – QALY

Estratégia	Custo	Custo incremental	EF	EFI	RCEI	CE	Resultado
Alendronato	932,64		4,11			227,08	Não dominado
Risedronato	1.612,17	679,53	3,80	- 0,31	- 2.215,05	424,22	Dominado
Ácido zoledrônico	3.584,58	2.651,94	3,82	- 0,29	- 9.266,97	938,14	Dominado

Ef: efetividade; EFI: efetividade incremental; RCEI: razão custo-efetividade incremental; CE: custo-efetividade.

A análise do diagrama de tornado para efetividade demonstrou que o risco relativo de eventos adversos do alendronato e risedronato foram as variáveis que mais impactaram no modelo. A análise do diagrama de tornado para custo demonstrou que o custo, risco relatório de fratura e eventos adversos do alendronato foram as variáveis que mais impactaram no modelo.

A análise de sensibilidade probabilística demonstrou, após 10.000 alterações, que o tratamento baseado no alendronato 70 mg apresentou o menor custo (R\$ 1.390,61) e maior efetividade (QALY 4,04). Por sua vez, o tratamento baseado em ZOL apresentou o maior custo (R\$ 8.135,05) e risedronato a menor efetividade (QALY 3,79) (Quadro 4).

Quadro 4. Análise de custo-efetividade – QALY

Estratégia	Custo	Custo incremental	EF	EFI	RCEI	CE	Resultado
Alendronato	1.390,61		4,04			- 1.390,61	Não dominado
Risedronato	6.180,18	4.789,57	3,79	- 0,25	- 19.182,16	- 6.180,18	Dominado
Ácido zoledrônico	8.135,05	6.744,43	3,81	- 0,22	- 30.057,82	- 8.135,05	Dominado

Ef: efetividade; EFI: efetividade incremental; RCEI: razão custo-efetividade incremental; CE: custo-efetividade.

A análise de custo-efetividade por si só apresenta limitações, pois quase sempre inclui uma série de suposições, considerando que geralmente não é possível medir tudo o que é necessário para uma análise abrangente. Além disso, mesmo quando as medições estão disponíveis, elas podem não representar adequadamente os valores apropriados para a análise em questão. Assim, as análises de sensibilidade foram utilizadas para alterar variáveis de entrada para avaliar o efeito no custo e a efetividade.

De forma específica, as limitações incluíram que as medidas de efetividade foram oriundas da NMA e ajustadas para os ciclos do modelo para o período *lifetime*. Para minimizar essa limitação, a análise de sensibilidade foi realizada considerando a distribuição dos dados de piora e melhora clínica. O *utility* e chance de risco para mortalidade conforme classe funcional utilizado foi proveniente de outro estudo, considerando o contexto espanhol e assim podem divergir da

população brasileira. A utilização do menor custo para os medicamentos pode subestimar o valor da análise de custo-efetividade, não necessariamente representando valores de compra que poderão ser praticados, e interferiu na escolha da distribuição da análise de sensibilidade, podendo introduzir ainda mais incertezas ao modelo. Para minimizar essa limitação a análise de sensibilidade foi realizada considerando o intervalo do menor ao maior custo disponível. Adicionalmente, foi considerado que a população elegível era composta por pacientes com intolerância ao uso de bisfosfonatos orais (alendronato ou risedronato) e no modelo foi realizado a comparação com estes medicamentos, uma vez que o medicamento atualmente recomendado no PCDT e que não possui administração oral (pamidronato) não possui indicação em bula para seu uso em pacientes com osteoporose.

7.2. IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

A AIO foi realizada considerando a população com intolerância aos bisfosfonatos orais em primeira linha de tratamento, assim foi estimada a população elegível ao uso de ZOL. Após a incorporação do ZOL no cenário proposto, haveria custo adicional de R\$ 25.092.754 na difusão conservadora e de R\$ 156.263.002 na difusão otimista (Quadro 5).

Quadro 5. Análise de impacto orçamentário.

Tecnologias	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Total
Difusão conservadora						
Cenário Atual	430.566	659.557	891.987	1.127.900	1.367.350	4.477.361
Cenário Proposto	1.118.807	2.761.496	5.148.070	8.300.471	12.241.271	29.570.115
Impacto orçamentário	688.241	2.101.939	4.256.082	7.172.571	10.873.921	25.092.754
Difusão otimista						
Cenário Atual	430.566	659.557	891.987	1.127.900	1.367.350	4.477.361
Cenário Proposto	8.608.832	18.764.556	30.511.319	43.894.572	58.961.284	160.740.563
Impacto orçamentário	8.178.266	18.104.998	29.619.332	42.766.672	57.593.935	156.263.202

A análise do diagrama de tornado demonstrou que o *market share* pode levar a uma redução de R\$ 26 milhões no impacto orçamentário e o custo do tratamento pode levar a incremento de R\$ 93 milhões (Figura 2).

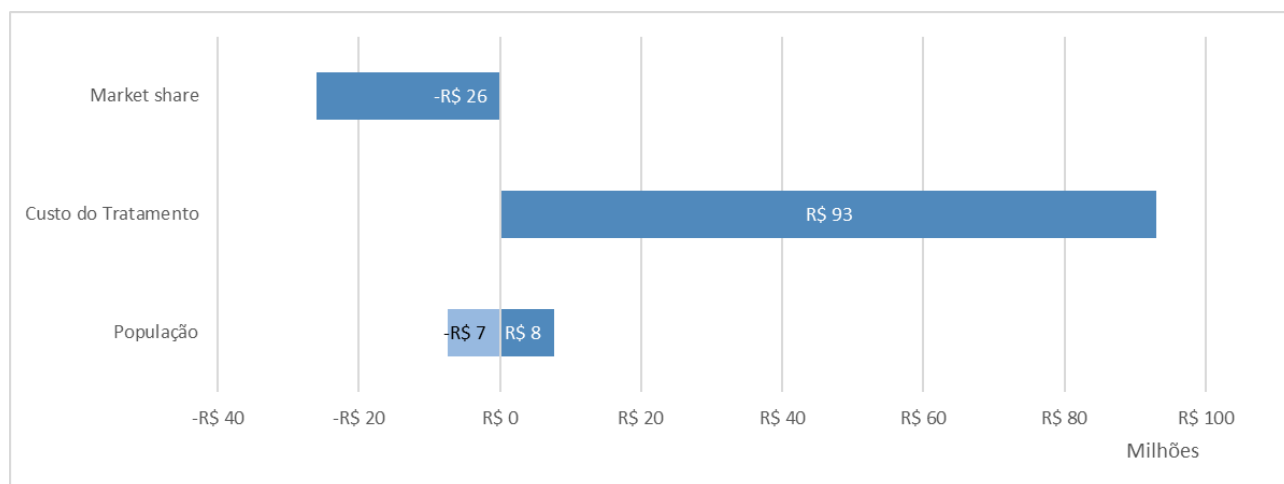


Figura 1. Diagrama de tornado da análise de impacto orçamentário.

A análise de impacto orçamentário avaliou os custos dos medicamentos com base nos custos dos medicamentos e não levou em consideração o custo de ressarcimento do SUS. Desta forma, esta análise foi realizada de forma conservadora, uma vez que os custos reais podem ser maiores que os apresentados.

As intervenções são baseadas nos dados disponíveis dos estudos de revisão sistemática e análise de custo-efetividade identificados neste dossiê. Os dados de sobrevida estimados foram utilizados para avaliação do período de tratamento e, desta forma, possuem impacto direto no custo total.

Há incertezas relacionadas as estimativas da população elegível, a qual foi baseada em dados epidemiológicos e pode representar subdimensionamento da população total que estaria elegível aos tratamentos apresentados. Considerando o contexto do SUS, mediante a disponibilidade dos respectivos medicamentos, há possibilidade de aumento da população elegível devido à demanda reprimida, e aumento dos custos do tratamento para as instituições prestadoras dos serviços, devido ao processo de aquisição dos medicamentos não ser centralizado e consequente custos apresentados.

8. ACEITABILIDADE

Tendo em vista as recomendações de agências de saúde internacionais e diretrizes terapêuticas publicadas, espera-se que a aceitabilidade entre médicos assistentes seja boa. Tendo em vista a menor frequência e o menor tempo das infusões requeridas para atingir o potencial terapêutico ótimo do medicamento para o tratamento de osteoporose

em relação à tecnologia atualmente disponível (pamidronato), espera-se que a aceitabilidade seja boa também por parte dos pacientes, com um potencial benefício de aumento à adesão do tratamento.

No contexto dos pacientes com intolerância ou impossibilidade de deglutição dos bisfosfonatos orais o ZOL possui aprovação na ANVISA específica para o tratamento de osteoporose na pós-menopausa, enquanto o pamidronato não possui indicação em bula para este tratamento. Desta forma, mediante a não recomendação do uso do pamidronato os pacientes com essas indicações não ficariam desassistidos de um medicamento para a primeira linha de tratamento caso o ZOL fosse incorporado.

9. IMPLEMENTAÇÃO E VIABILIDADE

Tendo em vista que o pamidronato para infusão intravenosa já é ofertado no SUS e as condutas de administração e acompanhamento do ZOL e do pamidronato são similares, em geral, as questões de implementação já estão definidas. Adicionalmente, o ZOL é aprovado pela ANVISA para a aplicação desejada (tratamento da osteoporose), possui registro ativo no órgão e conta com medicamentos similares e genéricos fabricados no Brasil.

10. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Para a elaboração desta seção, realizaram-se buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados ClinicalTrials.gov e Cortellis™, a fim de se localizar medicamentos potenciais para o tratamento de pacientes com osteoporose e intolerância ou dificuldades de deglutição dos bisfosfonatos orais. A busca foi realizada no dia 26 de outubro de 2021, utilizando-se as seguintes estratégias de busca: (i) ClinicalTrials: Recruiting, Not yet recruiting, Active, not recruiting, Completed, Enrolling by invitation Studies | Interventional Studies | **osteoporosis** | Phase 3, 4; e (ii) Cortellis: Current Development Status (Indication (**Osteoporosis**) Status (Launched or Registered or Pre-registration or Phase 3 Clinical)).

Foram considerados estudos clínicos de fases 3 ou 4 inscritos no ClinicalTrials, que testaram ou estão testando os medicamentos resultantes da busca supracitada. Ensaios clínicos que avaliaram terapias para o tratamento de pacientes com osteoporose secundária ao uso de medicamentos, doenças infecciosas ou genéticas, bem como aqueles realizados com ácido zoledrônico (tecnologia em avaliação neste relatório) foram excluídos. Os medicamentos com registro para a indicação clínica há mais de dois anos na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), ou há mais de cinco anos na

European Medicines Agency (EMA) ou na U.S. Food and Drug Administration (FDA) não foram considerados. Os dados da situação regulatória das tecnologias foram consultados nos sítios eletrônicos das referidas agências sanitárias.

Assim, no horizonte considerado nesta análise, detectaram-se **duas** tecnologias para compor o esquema terapêutico de pacientes com osteoporose e intolerância ou dificuldade de deglutição dos bisfosfonatos orais (Quadro 6).

Quadro 6: Medicamentos potenciais para o tratamento de pacientes com osteoporose e intolerância ou dificuldade de deglutição dos bisfosfonatos orais

Princípio ativo	Mecanismo de ação	Via de administração	Estudos de Eficácia	Aprovação para osteoporose
Romosozumabe	Inibidor de esclerostina	Subcutânea	Fase 3 ^a	ANVISA: 2020 FDA: 2019 EMA: Sem registro
Abaloparatide	Agonista do receptor 1 do hormônio da paratireóide	Subcutânea	Fase 3 ^b	ANVISA/EMA/ FDA: Sem registro

Fontes: Cortellis™ da Clarivate Analytics; www.clinicaltrials.gov; www.ema.europa.eu; anvisa.gov.br e www.fda.gov. Atualizado em outubro de 2021.

Legenda: Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária; EMA – European Medicines Agency; FDA – U.S. Food and Drug Administration

^a Completo

^b Ativo, não recrutando

Romosozumabe é um anticorpo humanizado neutralizante de esclerostina que estimula a formação óssea ⁽⁸⁹⁾. Possui registro na Anvisa e no FDA para o tratamento de osteoporose em mulheres na pós-menopausa com alto risco de fratura; ou pacientes que falharam ou são intolerantes a outra terapia de osteoporose disponível ⁽⁹⁰⁻⁹¹⁾. Na EMA, o registro é apenas para osteoporose grave em mulheres na pós-menopausa com alto risco de fratura, ou seja, não possui registro para pacientes intolerantes às terapias prévias. O medicamento é administrado por via subcutânea em uma dose mensal ⁽⁹⁰⁾.

Abaloparatide é um análogo do peptídeo relacionado ao hormônio da paratireóide (PTHrP) ⁽⁸⁹⁾. Desde 2017, possui registro no FDA para o tratamento de mulheres na pós-menopausa com osteoporose em alto risco de fratura. Porém, não possui registro no FDA para o tratamento de pacientes intolerantes às terapias prévias ⁽⁹¹⁾. Em 2018, o medicamento foi avaliado pela EMA, que negou a autorização para o tratamento de osteoporose em mulheres na pós-menopausa com alto risco de fratura ⁽⁹²⁾. O fabricante planeja submeter à EMA um novo pedido de avaliação ⁽⁸⁹⁾. Não possui registro na Anvisa para qualquer indicação ⁽⁹⁰⁾. Atualmente, está em fase 3 de desenvolvimento para o tratamento de homens com osteoporose, sendo administrado no ensaio clínico por via subcutânea diariamente ⁽⁹²⁾.

11. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE AVALIAÇÃO TECNOLOGIA EM SAÚDE

Foram avaliados os sítios eletrônicos das Agências Internacionais: *CADTH – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; IQWiG – Institute for Quality and Efficiency in Health Care; NICE – The National Institute for Health and Care Excellence; PBAC – Pharmaceutical Benefits Advisory Committee; SBU – Swedish Council on Health Technology Assessment; SIGN – Scottish Intercollegiate Guidelines Network; SMC – Scottish Medicine Consortium*. A busca pelas recomendações de outras agências de ATS objetivou a avaliação do uso de ZOL.

CADTH publicou em 2008 um documento não recomendando o uso do ZOL. Neste documento foi informado que não há evidências suficientes de que o ZOL oferece uma vantagem terapêutica sobre os bifosfonatos orais, incluindo o alendronato. O custo do ZOL é aproximadamente três vezes o do alendronato genérico. O Comitê considerou se o ZOL deveria ser listado para o tratamento de mulheres na pós-menopausa com evidência de intolerância, incapacidade de tomar ou resposta inadequada a um ensaio adequado de terapia com bifosfonatos orais. Como o ácido zoledrônico também é um agente bisfosfonato e não se mostrou mais eficaz ou seguro, ou para melhorar a adesão entre essas pacientes, o Comitê considerou que não havia evidências suficientes para recomendar a listagem neste subgrupo de pacientes.

IQWiG publicou em 2019 um documento informando que será realizada a avaliação de bifosfonatos, teriparatida e denosumabe para o tratamento de osteoporose, assim ainda não há recomendação vigente.

O NICE publicou em 2017 e atualizou em julho de 2019 um documento de recomendação no uso de bisfosfonatos para o tratamento de osteoporose - *Technology appraisal guidance* [TA464]. Neste documento, a custo-efetividade dos bisfosfonatos orais foi confirmada para pessoas que possuem pelo menos 1% de risco de fratura, e o uso de bisfosfonatos intravenosos (incluindo o ZOL) para os pacientes com pelo menos 10% de risco de fratura. O Comitê também considerou pessoas que não toleram o uso de bisfosfonatos orais e concordaram que para este grupo o uso de ZOL ou ibandronato também seria custo-efetivo.

A PBAC contempla ZOL nas formas 4 e 5 mg/100mL (bolsas de 100mL) e injeções de 4 e 5 mL, em *vials* de 5 mL. As condições para qual o subsídio é fornecido incluem a osteoporose induzida por corticosteroides em tratamento longo (pelo menos 3 meses), de alta dose (>7,5 mg/dia de prednisolona ou corticosteroide equivalente), com T-score de -1,5 ou menor; pacientes com 70 anos ou mais, com T-score de -3,0 ou menor; e pacientes com fratura osteoporótica de baixo impacto. Todas as categorias devem atender aos requisitos de não receberem outro medicamento subsidiado para a

osteoporose e não receberem mais que um tratamento subsidiado por ano. Não há indicação sobre intolerância a outros bisfosfonatos orais.

SBU possui recomendações do tratamento de pacientes com osteoporose, no entanto não há avaliação ou recomendação do uso de ZOL.

SIGN possui recomendações do tratamento de pacientes com osteoporose, no qual recomenda o uso de ZOL em pacientes que não podem ou não querem fazer tratamentos orais para osteoporose.

SMC possui recomendações para diferentes cenários de tratamento. O ZOL não é recomendado o tratamento de osteoporose em homens com risco aumentado de fratura, incluindo aqueles com fratura de quadril recente por baixo trauma. E é recomendado para o tratamento da osteoporose em mulheres pós-menopáusicas com risco aumentado de fraturas, sendo restrito ao uso em pacientes inadequados ou incapazes de tolerar as opções de tratamento oral para osteoporose.

12. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os dados da NMA demonstraram que o ZOL possui efetividade superior ao placebo e não inferior aos bisfosfonatos de uso oral atualmente oferecidos pelo SUS, o alendronato e o risedronato. Assim como não apresentou alteração na ocorrência de eventos adversos.

Mediante a análise de custo-efetividade foi verificado que promove melhor QALY quando comparado ao risedronato e pior QALY quando comparado ao alendronato, assim como possui custo superior frente a estes medicamentos. O AIO no período de 5 anos é de aproximadamente R\$ 25.092.754. No entanto, deve ser levado em consideração a possibilidade de incorporação de um medicamento eficaz em reduzir fraturas osteoporóticas, uma condição associada a morbimortalidade relevante nesta população, de forma eficaz na parcela dos indivíduos com intolerância aos bisfosfonatos orais ou dificuldades de deglutição e que seja licenciado para tal junto à ANVISA, é um ganho que deve ser considerado, uma vez que fraturas osteoporóticas oneram o sistema de saúde por anos. Assim como pode haver melhora da adesão, uma vez que foram encontrados dados relativos à preferência dos pacientes em um estudo, no qual os pacientes preferiram o tratamento administrado uma vez ao ano em relação ao tratamento semanal.

13.PERSPECTIVA DO PACIENTE

Para este tema, foi aberta a Chamada Pública nº 31/2021, entre 12 de fevereiro de 2021 e 5 de março de 2021, mas não houve inscritos.

14.RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Diante do exposto, os membros do Plenário da Conitec, em sua 106ª Reunião Ordinária, realizada no dia 10 de março de 2022, deliberaram por unanimidade que a matéria fosse disponibilizada em Consulta Pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação do ácido zoledrônico para o tratamento de pacientes com osteoporose com intolerância ou dificuldades de deglutição dos bisfosfonatos orais no SUS. Foram levados em consideração a ausência de critérios objetivos para definição de intolerância aos bisfosfonatos orais ou dificuldade de deglutição; a não superioridade do ácido zoledrônico em relação aos comparadores e seu custo elevado.

15.CONSULTA PÚBLICA

A Consulta Pública (CP) nº 16/2022 foi realizada entre os dias 04/04/2022 e 25/04/2022. Foram recebidas 35 contribuições, sendo 30 pelo formulário para contribuições sobre experiência ou opinião de pacientes, familiares, amigos ou cuidadores de pacientes, profissionais de saúde ou pessoas interessadas no tema e 5 pelo formulário para contribuições técnico-científicas. Foram consideradas apenas as contribuições encaminhadas no período estipulado e por meio do site da Conitec, em formulário próprio.

O formulário de experiência ou opinião é composto por duas partes, a primeira sobre as características do participante, e a segunda, sobre a contribuição propriamente dita, acerca do relatório em consulta, que está estruturada em três blocos de perguntas com o objetivo de conhecer a opinião do participante sobre: (1) a recomendação inicial da Conitec, (2) a experiência prévia com o medicamento em análise e (3) a experiência prévia com outros medicamentos para tratar a doença em questão.

O formulário de contribuições técnico-científicas é composto por duas partes, a primeira sobre as características do participante, e a segunda, sobre a contribuição propriamente dita, acerca do relatório em consulta, estruturada com uma pergunta sobre a qualidade do relatório e cinco blocos de perguntas sobre: (1) as evidências clínicas, (2) a avaliação econômica, (3) o impacto orçamentário, (4) a recomendação inicial da Conitec, e (5) outros aspectos além dos citados.

As características dos participantes foram quantificadas, agrupadas e estratificadas de acordo com os respectivos formulários. As contribuições foram quantitativamente e qualitativamente avaliadas, considerando as seguintes etapas: a) leitura de todas as contribuições, b) identificação e categorização das ideias centrais, e c) discussão acerca das contribuições. A seguir, é apresentado um resumo da análise das contribuições recebidas. O conteúdo integral das contribuições se encontra disponível na página da Conitec (<http://conitec.gov.br/index.php/consultas-publicas>).

15.1. CONTRIBUIÇÕES SOBRE EXPERIÊNCIA E OPINIÃO

Para a análise qualitativa das contribuições de experiência e opinião no contexto da CP nº 16/2022 foi utilizado o método de codificação e categorização temática, a partir dos conteúdos das perguntas abertas. Para desenvolver a parte operacional da análise foi utilizado o software NVivo.

15.1.1. PERFIL DOS PARTICIPANTES

Foram recebidas 30 contribuições de experiência e opinião, todas oriundas de pessoa física: profissionais de saúde (n=24), familiares, interessados no tema (n=05), amigos ou cuidadores de pacientes (n=01) (Quadro 7).

Quadro 1. Contribuições sobre experiência e opinião da CP nº 16/2022.

Características	Número absoluto	Porcentual
Pessoa física	30	100%
Familiar, amigo ou cuidador de paciente	1	3,33%
Profissional de saúde	24	80%
Interessado no tema	5	16,66%

Com relação às características demográficas relatadas pelos participantes, 66,66% (n=20) são do sexo feminino, predominantemente declarados de cor da pele branca (86,67%; n=26), nas faixas etárias de 25 a 39 anos (40,74%; n=11) e 40 a 59 anos (44,44%; n=12) e da região Sudeste (59,26%; n=16) (Quadro 8).

Quadro 8. Características demográficas relatadas pelos participantes da consulta pública nº 16/2022 por meio do formulário sobre experiência e opinião.

Características	Número absoluto	Porcentual
Sexo		
Feminino	20	66,66%
Masculino	10	33,33%
Cor ou etnia		
Amarelo	1	33,33%
Branco	26	86,67%
Indígena	0	-
Pardo	3	10%
Preto	0	-
Faixa etária		
menor 18	0	-
18 a 24	0	-
25 a 39	11	40,74%
40 a 59	12	44,44%
60 ou mais	4	14,81%
Regiões brasileiras/País estrangeiro		
Norte	0	-
Nordeste	1	3,7%
Sul	9	33,33%
Sudeste	16	59,26%
Centro-oeste	1	3,7%
País estrangeiro	0	-

15.1.2. ANÁLISE DAS CONTRIBUIÇÕES

A maioria dos respondentes (n=28; 93%) discordou da recomendação preliminar da Conitec, que foi desfavorável à incorporação, 3% (1 respondente) concordou e 3% (1 respondente) não tem opinião formada.

As contribuições de experiência e opinião dos participantes da Consulta Pública se distribuem em três eixos temáticos, relacionados a questões do formulário, a saber:

- 1) Opiniões sobre a incorporação da tecnologia em avaliação;
- 2) Experiência com a tecnologia em avaliação;
 - 2.1) Resultados positivos e facilidades;
 - 2.2) Resultados negativos e dificuldades;
- 3) Experiência com outras tecnologias;
 - 3.1) Resultados positivos;
 - 3.2) Resultados negativos.

Eixo 1 - Opiniões sobre a incorporação da tecnologia em avaliação

Em relação ao primeiro eixo, pela recorrência, destacaram-se menções a eficácia/eficiência (comodidade posológica, diminuição de efeitos colaterais adversos, ganho de massa óssea e prevenção de fraturas) e ao fato do medicamento representar uma alternativa para pacientes com algum tipo de intolerância, problemas no trato gastrointestinal ou dificuldades de deglutição. Outro aspecto proeminente foi a comodidade posológica representada pelo uso intravenoso, 1 vez por ano, entendida como aspecto favorecedor da adesão ao tratamento. Também foram mencionados aspectos como a diminuição dos efeitos colaterais/adversos e do ácido zoledrônico representar mais uma opção de tratamento, no SUS, para pacientes com intolerância aos bifosfonatos orais. Também houve menção à proteção contra fraturas (Quadro 9).

Quadro 9. Eixo 1 - Opiniões sobre a incorporação da tecnologia avaliada.

Menções eficácia/eficiência tecnologia	à da	Trechos
		<i>“O uso intravenoso (dos bifosfonatos) pode diminuir efeitos colaterais e aumentar eficácia” (Interessado no tema)</i>
		<i>“Eficácia no ganho de densidade mineral óssea e prevenção de fraturas” (Profissional de saúde)</i>
		<i>“Intolerância gastrointestinal aos bifosfonatos orais é uma contra-indicação e compromete a eficácia do tratamento” (Profissional de saúde)</i>
		<i>“Tem potencial de não inferioridade e efetividade frente aos bifosfonatos orais, além de ser um substituto direto para o pamidronato, medicação sem registro na Anvisa para tratamento de Osteoporose e constante em P CDT” (Interessado no tema)</i>
		<i>“Posologia e eficácia excelentes” (Profissional de saúde)</i>
Representa uma alternativa para pacientes com algum tipo de intolerância/ Problemas no trato gastrointestinal/ Dificuldades de deglutição		Trechos
		<i>“Para os pacientes que têm doenças gastroesofágicas, o SUS não concede um tratamento que seja eficaz no ganho de DMO e na redução do risco de fratura com segurança! Por isso, as terapias injetáveis para osteoporose devem ser incorporadas” (Interessado no tema)</i>
		<i>“Fundamental ter a alternativa para pacientes com comprometimento da deglutição uma vez que NÃO existem outros medicamentos disponíveis no SUS (com comprovação de eficácia no tratamento da Osteoporose - caso da calcitonina e do pamidronato) para pacientes com este perfil” (Profissional de saúde)</i>
		<i>“Alternativa aos bifosfonatos orais quando há efeitos adversos GI” (Profissional de saúde)</i>

	<i>"Medicação de extrema importância naqueles pacientes que apresentam intolerância gastrointestinal às medicações orais"</i> (Profissional de saúde)
Comodidade posológica, que favorece a adesão ao tratamento.	Trechos
	<i>"O AZ está associado a maior aderência, o que afeta a prevenção de fraturas (a intolerância aos BF orais é uma causa de baixa aderência e falha ao tratamento/fraturas)"</i> (Profissional de saúde)
	<i>"Medicação com ótima adesão (uma infusão por ano)"</i> (Profissional de saúde)
	<i>"Menos de 20% dos pacientes que necessitam fazer uso de tratamento para osteoporose mantém o mesmo após de 01 ano, o que justifica a demanda por medicação que apresente melhor aderência assim como eficácia"</i> (Profissional de saúde)
	<i>"Com os injetáveis, melhor a aderência com consequente melhor resultado em relação ao ganho da DMO e redução do risco de fraturas"</i> (Profissional de saúde)

Eixo 2 - Experiência com a tecnologia em avaliação

Em relação ao âmbito dos resultados positivos e facilidades, destacaram-se menções, pela recorrência, ao aumento da adesão ao tratamento, especialmente por conta do conforto posológico oferecido pela aplicação venosa (1 vez ao ano, sem repercussões gastrointestinais), alusões à eficácia do medicamento, além da redução do risco de fratura, ganho de massa óssea, diminuição dos efeitos adversos/colaterais e redução da mortalidade (Quadro 10).

Quadro 10. Eixo 2 - Resultados positivos e facilidades da tecnologia em avaliação

Conforto posológico/ Adesão/ Eficácia	Trechos
	<i>"Sobretudo eficácia e comodidade posológica (o que aumenta a adesão ao tratamento)"</i> (Profissional de saúde)
	<i>"Bom resultado de eficácia e aderência ao tratamento em relação aos bifosfonatos orais"</i> (Profissional de saúde)
	<i>"Única infusão anual, o que aumenta a aderência"</i> (Profissional de saúde)
	<i>"Os estudos mostraram eficácia anti-fratura e facilidade da posologia, que melhora muito a aderência ao tratamento"</i> (Profissional de saúde)
	<i>"Maior aderência ao tratamento (a prevenção de fraturas depende da aderência)"</i> (Profissional de saúde)
Redução do risco de fratura/ Ganho de massa óssea	Trechos
	<i>"Ganho de densidade mineral óssea e prevenção de fraturas"</i> (Profissional de saúde)
	<i>"Prevenção de fraturas, maior aderência ao tratamento (a prevenção de fraturas depende da aderência). Redução de mortalidade após fratura de fêmur"</i> (Profissional de saúde)
	<i>"Ganho de massa óssea e redução do risco de fraturas, além de diminuir o risco da mortalidade pós fratura de fêmur"</i> (Profissional de saúde)

No âmbito dos resultados negativos e dificuldades com a tecnologia em avaliação, destacaram-se, pela recorrência, menções à falta de acesso pelo SUS e ao alto custo do medicamento. Também foram mencionados efeitos adversos (Quadro 11).

Quadro 11. Eixo 2 - Resultados negativos e dificuldades da tecnologia em avaliação

Dificuldade: Acesso/ Alto custo	Trechos
	<i>"Indisponibilidade no SUS"</i> (Profissional de saúde)
	<i>"Alto custo, não acessível para grande parcela da população"</i> (Profissional de saúde)
Dificuldade: Efeitos colaterais/ adversos	Trechos
	<i>"Raros casos de fratura atípica e osteonecrose de mandíbula"</i> (Profissional de saúde)
	<i>"10% dos pacientes apresentam efeitos colaterais como artralgia, febre, rash cutâneo que melhora em até 72 horas"</i> (Profissional de saúde)
	<i>"Raramente reação febril"</i> (Profissional de saúde)

Eixo 3 - Experiência com outras tecnologias

Em relação ao terceiro eixo temático, sobre a experiência com outras tecnologias, os medicamentos que apareceram com mais recorrência foram os bifosfonatos, denosumabe, pamidronato, entre outros, conforme a nuvem de palavras abaixo:



Figura 2. Experiência com outros medicamentos.

Fonte: Conitec, CP 16/22.

Com relação aos efeitos positivos com outros medicamentos, foi mencionado a melhora na densidade mineral óssea, com redução no risco de fraturas. Também foram mencionadas a importância da adesão para a boa resposta ao tratamento.

Quadro 12. Eixo 3 - Resultados positivos outras tecnologias

	Trechos
Melhora na densidade mineral óssea, com redução no risco de fraturas	<i>“É ótimo o denosumabe, o risco de fratura diminui”</i> (Profissional de saúde)
	<i>“Teriparatida: ganho de massa óssea em coluna”</i> (Profissional de saúde)
	<i>“Bifosfonatos orais: eficazes desde que o paciente use regularmente (se não conseguir tomar por intolerância não vai prevenir fratura)”</i> (Profissional de saúde)

Em termos de resultados negativos, obtiveram destaque, por conta da recorrência, menções a efeitos adversos, especialmente no sistema gastrointestinal (no caso dos bifosfonatos orais). A dificuldade de adesão também foi apontada, além da limitação de uso (dos bifosfonatos orais) para alguns perfis (pessoas com insuficiência renal crônica ou problemas gastrointestinais, por exemplo) (Quadro 13).

Quadro 13. Eixo 3 - Resultados negativos de outras tecnologias

Efeitos colaterais / adversos Dificuldade de adesão	Trechos
Bifosfonatos orais	<i>“Dificuldade em pacientes com desabsorção e intolerância do trato gastrointestinal”</i> (Profissional de saúde)
	<i>“Intolerância no caso dos medicamentos orais”</i> (Profissional de saúde)
	<i>“Com os bifosfonatos orais pode haver paraefeitos GI, tais como esofagite erosiva”</i> (Profissional de saúde)
	<i>“Má adesão terapêutica aos bifosfonatos orais”</i> (Profissional de saúde)
	<i>“LIMITAÇÃO PARA GRAU DE IRC (insuficiência renal crônica)”</i> (Profissional de saúde)
Denosumabe	<i>“A parada do denosumabe é também acompanhada de perda de densidade óssea e fraturas vertebrais”</i> (Profissional de saúde)
	<i>“O denosumabe tem o inconveniente de não poder ser retirado sem cuidados e critérios bem avaliados”</i> (Profissional de saúde)

15.2. CONTRIBUIÇÕES TÉCNICO-CIENTÍFICAS
15.2.1. PERFIL DOS PARTICIPANTES

Foram recebidas 5 contribuições pelo formulário técnico-científico por meio da CP nº 16/2022, sendo todas de pessoas físicas e profissionais da saúde (Quadro 14).

Quadro 14. Contribuições técnico-científica da CP nº 16/2022.

Características	Número absoluto	Porcentual	
Pessoa física	5		
Paciente		0	-
Familiar, amigo ou cuidador de paciente		0	-
Profissional de saúde		5	100,0
Interessado no tema		0	-

Com relação às características demográficas relatadas pelos participantes, 80% são do sexo masculino, predominantemente declarado de cor da pele branca (40%) ou pardo (40%), na faixa etária de 25 a 39 anos (80%) e da região Sudeste (80%) (Quadro 15).

Quadro 15. Características demográficas relatadas pelos participantes da CP nº 16/2022 por meio do formulário técnico-científico.

Características	Número absoluto	Porcentual	
Sexo			
Feminino		1	20,0
Masculino		4	80,0
Cor ou etnia			
Amarelo		1	20,0
Branco		2	40,0
Indígena		0	-
Pardo		2	40,0
Preto		0	-
Faixa etária			
menor 18		0	-
18 a 24		0	-
25 a 39		4	80,0
40 a 59		1	20,0
60 ou mais		0	-
Regiões brasileiras/País estrangeiro			
Norte		0	-
Nordeste		0	-
Sul		1	20,0
Sudeste		4	80,0
Centro-oeste		0	-
País estrangeiro		0	-

15.2.2. ANÁLISE DAS CONTRIBUIÇÕES

Todas as contribuições técnico-científicas discordam da recomendação preliminar da Conitec, que foi desfavorável à incorporação do ácido zoledrônico para o tratamento de pacientes com osteoporose com intolerância ou dificuldades de deglutição dos bisfosfonatos orais no SUS. As contribuições apresentadas não alteram as evidências clínicas, avaliação econômica e impacto orçamentário. No entanto, apresentam considerações quanto a ausência de critérios objetivos para definição de intolerância aos bisfosfonatos orais ou dificuldade de deglutição.

“Portanto, esta Comissão de Especialistas em Osteometabolismo sugere que o Ácido Zoledrônico seja implementado no SUS nas seguintes indicações:

A) Doença de Paget do osso;

B) Osteoporose pós-menopausa ou osteoporose em homens e:

- 1. Pós-operatório tardio de cirurgias gastroesofágicas*
- 2. Presença de varizes gástricas ou esofágicas;*
- 3. Disfagia ou distúrbios de motilidade esofágica documentada por exame de imagem (videodeglutograma, manometria esofágica, esofagograma baritado – EED);*
- 4. Intolerância a bisfosfonatos orais documentada por Endoscopia Digestiva Alta (esofagite, gastrite, bulboduodenite).”*

Profissional da saúde

“Terapia de primeira linha:

Mantida com os bisfosfonatos orais (alendronato e risedronato), medicação de baixo custo e eficaz. Reforçando que o seu uso não é recomendado em pacientes com insuficiência renal (Clearance de creatinina < de 30mL/min) ou intolerância gástrica e esofágica ao produto.

A incorporação do ácido zoledrônico como opção endovenosa 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 na presença de falha ou intolerância ou contraindicação para BF via oral.”

Profissional da saúde



“Sugerimos as seguintes indicações:

1. *Pacientes com doenças esofageanas e gastrointestinais graves, como a hérnia de hiato, estenose esofágica, alterações da motilidade do esôfago, varizes esofageanas e doença de Crohn.*
2. *Intolerância a bisfosfonatos orais”*

Profissional da saúde

“Pacientes com problemas de deglutição ou doenças esofágicas graves como megaesôfago, acalasia, varizes de esôfago, úlcera péptica ativa e que tenham osteoporose, não podem receber bisfosfonatos orais. A via de administração tem de ser parenteral (ácido zoledrônico)”

Profissional da saúde

Frente aos comentários apresentados não foram realizadas alterações no conteúdo do presente relatório. Entretanto, estas foram consideradas para auxiliar na discussão sobre critérios objetivos para definição de intolerância aos bisfosfonatos orais ou dificuldade de deglutição.

15.3. AVALIAÇÃO GLOBAL DAS CONTRIBUIÇÕES

Após apreciação das contribuições recebidas na Consulta Pública e da apresentação do especialista convidado, o Plenário da Conitec entendeu que houve argumentação suficiente para mudança de entendimento acerca de sua recomendação preliminar. Dessa forma, a Comissão passou a considerar a incorporação do ácido zoledrônico para esta população proposta.

16.RECOMENDAÇÃO FINAL DA CONITEC

Pelo exposto, o Plenário da Conitec, em sua 109ª Reunião Ordinária, no dia 9 de junho de 2022, deliberou por unanimidade recomendar a incorporação do ácido zoledrônico para o tratamento de pacientes com osteoporose com

intolerância ou dificuldades de deglutição dos bisfosfonatos orais, conforme Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde. Os membros da Conitec consideraram a necessidade de uma alternativa farmacoterapêutica para os pacientes com intolerância aos bisfosfonatos orais ou com dificuldade de deglutição (no caso, o ácido zoledrônico); a importância da definição de critérios de inclusão específicos para o ácido zoledrônico no PCDT; e a possibilidade de monitorar o uso desta tecnologia devido a sua forma farmacêutica intravenosa e posologia, favorecendo o acompanhamento dos pacientes em centros de referência. Por fim, foi assinado o Registro de Deliberação nº 738/2022.

17.DECISÃO

PORTARIA SCTIE/MS Nº 61, DE 19 DE JULHO DE 2022

Decisão de incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, o ácido zoledrônico para o tratamento de pacientes com osteoporose com intolerância ou dificuldades de deglutição dos bisfosfonatos orais, conforme Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde.

Ref.: 25000.008229/2022-37, 0027875802.

A SECRETÁRIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso de suas atribuições legais, e nos termos dos arts. 20 e 23 do Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve:

Art. 1º Incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, o ácido zoledrônico para o tratamento de pacientes com osteoporose com intolerância ou dificuldades de deglutição dos bisfosfonatos orais, conforme Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde.

Art. 2º Conforme determina o art. 25 do Decreto nº 7.646/2011, as áreas técnicas terão o prazo máximo de 180 (cento e oitenta) dias para efetivar a oferta no SUS.

Art. 3º O relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde - Conitec sobre essa tecnologia estará disponível no endereço eletrônico: <http://conitec.gov.br/>. Art. 4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

SANDRA DE CASTRO BARROS

18.REFERÊNCIAS

1. Compston JE, McClung MR, Leslie WD. Osteoporosis. *The Lancet*. 2019;393(10169):364-76.
2. Radominski SC, Bernardo W, Paula APd, Albergaria BH, Moreira C, Fernandes CE, et al. Diretrizes brasileiras para o diagnóstico e tratamento da osteoporose em mulheres na pós-menopausa. *Revista Brasileira de Reumatologia*. 2017;57:452-66.
3. Burge R, Dawson-Hughes B, Solomon DH, Wong JB, King A, Tosteson A. Incidence and economic burden of osteoporosis-related fractures in the United States, 2005-2025. *J Bone Miner Res*. 2007;22(3):465-75.
4. Chandran M, Lau TC, Gagnon-Arpin I, Dobrescu A, Li W, Leung MYM, et al. The health and economic burden of osteoporotic fractures in Singapore and the potential impact of increasing treatment rates through more pharmacological options. *Arch Osteoporos*. 2019;14(1):114.
5. Aziziyeh R, Amin M, Habib M, Garcia Perlaza J, Szafranski K, McTavish RK, et al. The burden of osteoporosis in four Latin American countries: Brazil, Mexico, Colombia, and Argentina. *Journal of medical economics*. 2019;22(7):638-44.
6. Brandi ML, Piscitelli P. Epidemiology of osteoporosis and fragility fractures. *Osteoporosis and Bone Densitometry Measurements*: Springer; 2013. p. 1-4.
7. Kanis J. Assessment of osteoporosis at the primary health-care level. Technical Report. <http://www.shef.ac.uk/FRAX>. 2008.
8. Brasil. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Osteoporose. 2014.
9. Haentjens P, Johnell O, Kanis JA, Bouillon R, Cooper C, Lamraski G, et al. Evidence from data searches and life-table analyses for gender-related differences in absolute risk of hip fracture after Colles' or spine fracture: Colles' fracture as an early and sensitive marker of skeletal fragility in white men. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2004;19(12):1933-44.
10. Johnell O, Kanis J. An estimate of the worldwide prevalence, mortality and disability associated with hip fracture. *Osteoporosis international*. 2004;15(11):897-902.
11. Melton Lr, Kearns AE, Atkinson EJ, Bolander ME, Achenbach SJ, Huddleston JM, et al. Secular trends in hip fracture incidence and recurrence. *Osteoporosis International*. 2009;20(5):687-94.
12. Gonnelli S, Caffarelli C, Maggi S, Rossi S, Siviero P, Gandolini G, et al. The assessment of vertebral fractures in elderly women with recent hip fractures: the BREAK Study. *Osteoporosis International*. 2013;24(4):1151-9.

13. Zanchetta J. Auditoria Regional da América Latina—Epidemiologia, custos e ônus da osteoporose em 2012. International Osteoporosis Foundation—Latin America Buenos Aires [acesso em 29 de março de 2019] Disponível em: www.iofbonehealth.org/datapublications/regional-audits/latin-america-regional-audit.
14. Kanis J, Johnell O, De Laet C, Johansson H, Odén A, Delmas P, et al. A meta-analysis of previous fracture and subsequent fracture risk. *Bone*. 2004;35(2):375-82.
15. Kanis JA, Johansson H, Odén A, Harvey NC, Gudnason V, Sanders KM, et al. Characteristics of recurrent fractures. *Osteoporosis International*. 2018;29(8):1747-57.
16. Johansson H, Siggeirsdóttir K, Harvey NC, Odén A, Gudnason V, McCloskey E, et al. Imminent risk of fracture after fracture. *Osteoporosis International*. 2017;28(3):775-80.
17. Lewiecki EM. Intravenous zoledronic acid for the treatment of osteoporosis: The evidence of its therapeutic effect. *Core evidence*. 2009;4:13.
18. Adachi JD, Faraawi RY, O'Mahony MF, Nayar A, Massaad R, Evans JK, et al. Upper gastrointestinal tolerability of alendronate sodium monohydrate 10 mg once daily in postmenopausal women: a 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled, exploratory study. *Clin Ther*. 2009;31(8):1747-53.
19. Adami S, Baroni MC, Brogгинi M, Carratelli L, Caruso I, Gnessi L, et al. Treatment of postmenopausal osteoporosis with continuous daily oral alendronate in comparison with either placebo or intranasal salmon calcitonin. *Osteoporos Int*. 1993;3 Suppl 3:S21-7.
20. Adami S, Passeri M, Ortolani S, Brogгинi M, Carratelli L, Caruso I, et al. Effects of oral alendronate and intranasal salmon calcitonin on bone mass and biochemical markers of bone turnover in postmenopausal women with osteoporosis. *Bone*. 1995;17(4):383-90.
21. Ascott-Evans BH, Guanabens N, Kivinen S, Stuckey BGA, Magaril CH, Vandormael K, et al. Alendronate prevents loss of bone density associated with discontinuation of hormone replacement therapy: A randomized controlled trial. *Archives of Internal Medicine*. 2003;163(7):789-94.
22. Bai H, Jing D, Guo A, Yin S. Randomized controlled trial of zoledronic acid for treatment of osteoporosis in women. *J Int Med Res*. 2013;41(3):697-704.
23. Bauer DC, Black D, Ensrud K, Thompson D, Hochberg M, Nevitt M, et al. Upper gastrointestinal tract safety profile of alendronate: the fracture intervention trial. *Archives of internal medicine*. 2000;160(4):517-25.
24. Bell NH, Bilezikian JP, Bone lii HG, Kaur A, Maragoto A, Santora AC. Alendronate increases bone mass and reduces bone markers in postmenopausal African-American women. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2002;87(6):2792-7.

25. Black DM, Reid IR, Cauley JA, Cosman F, Leung PC, Lakatos P, et al. The effect of 6 versus 9 years of zoledronic acid treatment in osteoporosis: a randomized second extension to the HORIZON-Pivotal Fracture Trial (PFT). *J Bone Miner Res.* 2015;30(5):934-44.
26. Bone HG, Greenspan SL, McKeever C, Bell N, Davidson M, Downs RW, et al. Alendronate and estrogen effects in postmenopausal women with low bone mineral density. Alendronate/Estrogen Study Group. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism.* 2000;85(2):720-6.
27. Bonnick S, Saag KG, Kiel DP, McClung M, Hochberg M, Burnett SM, et al. Comparison of weekly treatment of postmenopausal osteoporosis with alendronate versus risedronate over two years. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism.* 2006;91(7):2631-7.
28. Bonnick S, Broy S, Kaiser F, Teutsch C, Rosenberg E, DeLuca P, et al. Treatment with alendronate plus calcium, alendronate alone, or calcium alone for postmenopausal low bone mineral density. *Current Medical Research and Opinion.* 2007;23(6):1341-9.
29. Boonen S, Orwoll ES, Wenderoth D, Stoner KJ, Eusebio R, Delmas PD. Once-weekly risedronate in men with osteoporosis: Results of a 2-Year, placebo-controlled, double-blind, multicenter study. *Journal of Bone and Mineral Research.* 2009;24(4):719-25.
30. Boonen S, Reginster JY, Kaufman JM, Lippuner K, Zanchetta J, Langdahl B, et al. Fracture risk and zoledronic acid therapy in men with osteoporosis. *New England Journal of Medicine.* 2012;367(18):1714-23.
31. Boutsen Y, Jamart J, Esselinckx W, Devogelaer JP. Primary prevention of glucocorticoid-induced osteoporosis with intravenous pamidronate and calcium: a prospective controlled 1-year study comparing a single infusion, an infusion given once every 3 months, and calcium alone. *J Bone Miner Res.* 2001;16(1):104-12.
32. Brumsen C, Papapoulos SE, Lips P, Geelhoed-Duijvestijn PH, Hamdy NA, Landman JO, et al. Daily oral pamidronate in women and men with osteoporosis: a 3-year randomized placebo-controlled clinical trial with a 2-year open extension. *J Bone Miner Res.* 2002;17(6):1057-64.
33. Chao M, Hua Q, Yingfeng Z, Guang W, Shufeng S, Yuzhen D, et al. Study on the role of zoledronic acid in treatment of postmenopausal osteoporosis women. *Pak J Med Sci.* 2013;29(6):1381-4.
34. Chesnut Iii CH, McClung MR, Ensrud KE, Bell NH, Genant HK, Harris ST, et al. Alendronate treatment of the postmenopausal osteoporotic woman: Effect of multiple dosages on bone mass and bone remodeling. *American Journal of Medicine.* 1995;99(2):144-52.
35. Chevrel G, Schott AM, Fontanges E, Charrin JE, Lina-Granade G, Duboeuf F, et al. Effects of oral alendronate on BMD in adult patients with osteogenesis imperfecta: A 3-year randomized placebo-controlled trial. *Journal of Bone and Mineral Research.* 2006;21(2):300-6.

36. Clemmesen B, Ravn P, Zegels B, Taquet AN, Christiansen C, Reginster JY. A 2-year phase II study with 1-year of follow-up of risedronate (NE-58095) in postmenopausal osteoporosis. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. 1997;7(5):488-95.
37. Cryer B, Binkley N, Simonelli C, Lewiecki EM, Lanza F, Chen E, et al. A randomized, placebo-controlled, 6-month study of once-weekly alendronate oral solution for postmenopausal osteoporosis. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2005;3(3):127-36.
38. Devogelaer JP, Broll H, Correa-Rotter R, Cumming DC, De Deuxchaisnes CN, Geusens P, et al. Oral alendronate induces progressive increases in bone mass of the spine, hip, and total body over 3 years in postmenopausal women with osteoporosis. *Bone*. 1996;18(2):141-50.
39. Downs Jr RW, Bell NH, Ettinger MP, Walsh BW, Favus MJ, Mako B, et al. Comparison of alendronate and intranasal calcitonin for treatment of osteoporosis in postmenopausal women. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2000;85(5):1783-8.
40. Eastell R, Nagase S, Ohyama M, Small M, Sawyer J, Boonen S, et al. Safety and efficacy of the cathepsin K inhibitor ONO-5334 in postmenopausal osteoporosis: The OCEAN study. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2011;26(6):1303-12.
41. Eisman JA, Rizzoli R, Roman-Ivorra J, Lipschitz S, Verbruggen N, Gaines KA, et al. Upper gastrointestinal and overall tolerability of alendronate once weekly in patients with osteoporosis: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Current medical research and opinion*. 2004;20(5):699-705.
42. 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. *Lancet*. 1996;348(9041):1535-41.
43. Cummings SR, Black DM, Thompson DE, Applegate WB, Barrett-Connor E, Musliner TA, et al. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures. Results from the fracture intervention trial. *Journal of the American Medical Association*. 1998;280(24):2077-82.
44. Fogelman I, Ribot C, Smith R, Ethgen D, Sod E, Reginster JY. Risedronate reverses bone loss in postmenopausal women with low bone mass: results from a multinational, double-blind, placebo-controlled trial. BMD-MN Study Group. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2000;85(5):1895-900.
45. Pols HA, Felsenberg D, Hanley DA, Stepan J, Munoz-Torres M, Wilkin TJ, et al. Multinational, placebo-controlled, randomized trial of the effects of alendronate on bone density and fracture risk in postmenopausal women with low bone mass: results of the FOSIT study. Fosamax International Trial Study Group. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. 1999;9(5):461-8.

46. Greenspan SL, Parker RA, Ferguson L, Rosen HN, Maitland-Ramsey L, Karpf DB. Early changes in biochemical markers of bone turnover predict the long-term response to alendronate therapy in representative elderly women: A randomized clinical trial. *Journal of Bone and Mineral Research*. 1998;13(9):1431-8.
47. Greenspan SL, Schneider DL, McClung MR, Miller PD, Schnitzer TJ, Bonin R, et al. Alendronate improves bone mineral density in elderly women with osteoporosis residing in long-term care facilities: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Annals of Internal Medicine*. 2002;136(10):742-6.
48. Greenspan SL, Resnick NM, Parker RA. Combination Therapy with Hormone Replacement and Alendronate for Prevention of Bone Loss in Elderly Women: A Randomized Controlled Trial. *Journal of the American Medical Association*. 2003;289(19):2525-33.
49. Greenspan SL, Perera S, Ferchak MA, Nace DA, Resnick NM. Efficacy and safety of single-dose zoledronic acid for osteoporosis in frail elderly women: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med*. 2015;175(6):913-21.
50. McClung MR, Geusens P, Miller PD, Zippel H, Bensen WG, Roux C, et al. Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. Hip Intervention Program Study Group. *The New England journal of medicine*. 2001;344(5):333-40.
51. Black DM, Delmas PD, Eastell R, Reid IR, Boonen S, Cauley JA, et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *New England Journal of Medicine*. 2007;356(18):1809-22.
52. Boonen S, Black DM, Colon-Emeric CS, Eastell R, Magaziner JS, Eriksen EF, et al. Efficacy and safety of a once-yearly intravenous zoledronic acid 5 mg for fracture prevention in elderly postmenopausal women with osteoporosis aged 75 and older. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2010;58(2):292-9.
53. Hosking D, Adami S, Felsenberg D, Andia JC, Valimaki M, Benhamou L, et al. Comparison of change in bone resorption and bone mineral density with once-weekly alendronate and daily risedronate: A randomised, placebo-controlled study. *Current Medical Research and Opinion*. 2003;19(5):383-94.
54. Huang TW, Wang CJ, Shih HN, Chang Y, Huang KC, Peng KT, et al. Bone turnover and periprosthetic bone loss after cementless total hip arthroplasty can be restored by zoledronic acid: a prospective, randomized, open-label, controlled trial. *BMC musculoskeletal disorders*. 2017;18(1):209.
55. Hwang JS, Chin LS, Chen JF, Yang TS, Chen PQ, Tsai KS, et al. The effects of intravenous zoledronic acid in Chinese women with postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Metab*. 2011;29(3):328-33.
56. Ilter E, Karalok H, Tufekci EC, Batur O. Efficacy and acceptability of risedronate 5 mg daily compared with 35 mg once weekly for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Climacteric*. 2006;9(2):129-34.

57. Ito M, Sone T, Shiraki M, Tanaka S, Irie C, Ota Y, et al. The effect of once-yearly zoledronic acid on hip structural and biomechanical properties derived using computed tomography (CT) in Japanese women with osteoporosis. *Bone*. 2018;106:179-86.
58. Johnell O, Scheele WH, Lu Y, Reginster JY, Need AG, Seeman E. Additive effects of raloxifene and alendronate on bone density and biochemical markers of bone remodeling in postmenopausal women with osteoporosis. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2002;87(3):985-92.
59. Kalder M, Kyvernitakis I, Albert US, Baier-Ebert M, Hadji P. Effects of zoledronic acid versus placebo on bone mineral density and bone texture analysis assessed by the trabecular bone score in premenopausal women with breast cancer treatment-induced bone loss: results of the ProBONE II substudy. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. 2015;26(1):353-60.
60. Kung AW, Yeung SS, Chu LW. The efficacy and tolerability of alendronate in postmenopausal osteoporotic Chinese women: a randomized placebo-controlled study. *Calcif Tissue Int*. 2000;67(4):286-90.
61. Lau EMC, Woo J, Chan YH, Griffith J. Alendronate prevents bone loss in Chinese women with osteoporosis. *Bone*. 2000;27(5):677-80.
62. Lems WF, Lodder MC, Lips P, Bijlsma JWJ, Geusens P, Schrameijer N, et al. Positive effect of alendronate on bone mineral density and markers of bone turnover in patients with rheumatoid arthritis on chronic treatment with low-dose prednisone: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Osteoporosis International*. 2006;17(5):716-23.
63. Leung JYY, Ho AYY, Ip TP, Lee G, Kung AWC. The efficacy and tolerability of risedronate on bone mineral density and bone turnover markers in osteoporotic Chinese women: a randomized placebo-controlled study. *Bone*. 2005;36(2):358-64.
64. Lewiecki EM, Miller PD, McClung MR, Cohen SB, Bolognese MA, Liu Y, et al. Two-year treatment with denosumab (AMG 162) in a randomized phase 2 study of postmenopausal women with low BMD. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2007;22(12):1832-41.
65. Liang BC, Shi ZY, Wang B, Wu P, Kong LC, Yao JL, et al. Intravenous Zoledronic Acid 5 mg on Bone Turnover Markers and Bone Mineral Density in East China Subjects with Newly Diagnosed Osteoporosis: A 24-month Clinical Study. *Orthopaedic surgery*. 2017;9(1):103-9.
66. Lindsay R, Cosman F, Lobo RA, Walsh BW, Harris ST, Reagan JE, et al. Addition of alendronate to ongoing hormone replacement therapy in the treatment of osteoporosis: A randomized, controlled clinical trial. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 1999;84(9):3076-81.
67. McClung M, Clemmesen B, Daifotis A, Gilchrist NL, Eisman J, Weinstein RS, et al. Alendronate prevents postmenopausal bone loss in women without osteoporosis. A double-blind, randomized, controlled trial. Alendronate Osteoporosis Prevention Study Group. *Ann Intern Med*. 1998;128(4):253-61.

68. McClung MR, Michael Lewiecki E, Cohen SB, Bolognese MA, Woodson GC, Moffett AH, et al. Denosumab in postmenopausal women with low bone mineral density. *New England Journal of Medicine*. 2006;354(8):821-31.
69. McClung M, Recker R, Miller P, Fiske D, Minkoff J, Kriegman A, et al. Intravenous zoledronic acid 5 mg in the treatment of postmenopausal women with low bone density previously treated with alendronate. *Bone*. 2007;41(1):122-8.
70. McClung M, Miller P, Recknor C, Mesenbrink P, Bucci-Rechtweg C, Benhamou CL. Zoledronic acid for the prevention of bone loss in postmenopausal women with low bone mass: A randomized controlled trial. *Obstetrics and Gynecology*. 2009;114(5):999-1007.
71. Miller PD, Schnitzer T, Emkey R, Orwoll E, Rosen C, Ettinger M, et al. Weekly oral alendronic acid in male osteoporosis. *Clinical Drug Investigation*. 2004;24(6):333-41.
72. Murphy MG, Weiss S, McClung M, Schnitzer T, Cerchio K, Connor J, et al. Effect of alendronate and MK-677 (a growth hormone secretagogue), individually and in combination, on markers of bone turnover and bone mineral density in postmenopausal osteoporotic women. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2001;86(3):1116-25.
73. Nakamura T, Fukunaga M, Nakano T, Kishimoto H, Ito M, Hagino H, et al. Efficacy and safety of once-yearly zoledronic acid in Japanese patients with primary osteoporosis: two-year results from a randomized placebo-controlled double-blind study (ZOledroNate treatment in Efficacy to osteoporosis; ZONE study). *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. 2017;28(1):389-98.
74. Orwoll E, Ettinger M, Weiss S, Miller P, Kendler D, Graham J, et al. Alendronate for the treatment of osteoporosis in men. *New England Journal of Medicine*. 2000;343(9):604-10.
75. Orwoll ES, Binkley NC, Lewiecki EM, Gruntmanis U, Fries MA, Dasic G. Efficacy and safety of monthly ibandronate in men with low bone density. *Bone*. 2010;46(4):970-6.
76. Paggiosi MA, Peel N, McCloskey E, Walsh JS, Eastell R. Comparison of the effects of three oral bisphosphonate therapies on the peripheral skeleton in postmenopausal osteoporosis: the TRIO study. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. 2014;25(12):2729-41.
77. Palomba S, Orio Jr F, Colao A, Carlo CD, Sena T, Lombardi G, et al. Effect of estrogen replacement plus low-dose alendronate treatment on bone density in surgically postmenopausal women with osteoporosis. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2002;87(4):1502-8.
78. Reid IR, Wattie DJ, Evans MC, Gamble GD, Stapleton JP, Cornish J. Continuous therapy with pamidronate, a potent bisphosphonate, in postmenopausal osteoporosis. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1994;79(6):1595-9.

79. Reid IR, Brown JP, Burckhardt P, Horowitz Z, Richardson P, Trechsel U, et al. Intravenous zoledronic acid in postmenopausal women with low bone mineral density. *The New England journal of medicine*. 2002;346(9):653-61.
80. Reid DM, Hosking D, Kendler D, Brandi ML, Wark JD, Marques-Neto JF, et al. A comparison of the effect of alendronate and risedronate on bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis: 24-month results from FACTS-International. *International journal of clinical practice*. 2008;62(4):575-84.
81. Rosen CJ, Hochberg MC, Bonnick SL, McClung M, Miller P, Broy S, et al. Treatment with once-weekly alendronate 70 mg compared with once-weekly risedronate 35 mg in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized double-blind study. *J Bone Miner Res*. 2005;20(1):141-51.
82. Saag KG, Emkey R, Schnitzer TJ, Brown JP, Hawkins F, Goemaere S, et al. Alendronate for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. Glucocorticoid-Induced Osteoporosis Intervention Study Group. *The New England journal of medicine*. 1998;339(5):292-9.
83. Saag K, Lindsay R, Kriegman A, Beamer E, Zhou W. A single zoledronic acid infusion reduces bone resorption markers more rapidly than weekly oral alendronate in postmenopausal women with low bone mineral density. *Bone*. 2007;40(5):1238-43.
84. Shiraki M, Fukunaga M, Kushida K, Kishimoto H, Taketani Y, Minaguchi H, et al. A double-blind dose-ranging study of risedronate in Japanese patients with osteoporosis (a study by the Risedronate Late Phase II Research Group). *Osteoporosis International*. 2003;14(3):225-34.
85. Stoch SA, Saag KG, Greenwald M, Sebba AI, Cohen S, Verbruggen N, et al. Once-weekly oral alendronate 70 mg in patients with glucocorticoid-induced bone loss: A 12-month randomized, placebo-controlled clinical trial. *Journal of Rheumatology*. 2009;36(8):1705-14.
86. Tucci JR, Tonino RP, Emkey RD, Peverly CA, Kher U, Santora AC, 2nd. Effect of three years of oral alendronate treatment in postmenopausal women with osteoporosis. *The American journal of medicine*. 1996;101(5):488-501.
87. Reginster J, Minne HW, Sorensen OH, Hooper M, Roux C, Brandi ML, et al. Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy (VERT) Study Group. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. 2000;11(1):83-91.
88. Harris ST, Watts NB, Genant HK, McKeever CD, Hangartner T, Keller M, et al. Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. Vertebral Efficacy With Risedronate Therapy (VERT) Study Group. *Jama*. 1999;282(14):1344-52.
89. Página Inicial do Cortellis [Internet]. Acessado em outubro de 2021. Disponível em: <https://www.cortellis.com/intelligence/home.do>.

90. Página Inicial da Anvisa - Anvisa [Internet]. Acessado em outubro de 2021. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/>.

91. Página Inicial do FDA – Food & Drug Administration [Internet]. Acessado em outubro de 2021. Disponível em: www.fda.gov.

92. Página Inicial da EMA – European Medicines Agency [Internet]. Acessado em outubro de 2021. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines>.

93. Página Inicial do ClinicalTrials – [Internet]. Acessado em outubro de 2021. Disponível em: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/home>.

Parecer Técnico-Científico

**Ácido zoledrônico para pacientes com osteoporose com intolerância ou dificuldades de
deglutição dos bisfosfonatos orais**

Brasília - DF

Novembro de 2021

1. APRESENTAÇÃO

Este documento se refere à avaliação do ácido zoledrônico (ZOL) para o tratamento de pacientes com osteoporose no Sistema Único de Saúde (SUS), demandada pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde do Ministério da Saúde (SCTIE/MS). Este parecer técnico-científico (PTC) foi elaborado pelo Hospital Alemão Oswaldo Cruz (HAOC) juntamente com a Secretaria-Executiva da Conitec, com o objetivo de avaliar a eficácia e a segurança do ZOL para o tratamento de pacientes com osteoporose com intolerância ou dificuldades de deglutição dos bisfosfonatos orais. A necessidade desta avaliação surgiu do processo de atualização do Protocolo Clínico de Diretrizes Terapêuticas (PCDT) de Osteoporose.

2. DECLARAÇÃO DE CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não haver nenhum potencial conflito de interesse nos envolvidos na elaboração do presente PTC.

3. RESUMO EXECUTIVO

Pergunta: O ácido zoledrônico é mais eficaz, seguro e custo-efetivo, quando comparado ao uso de alendronato, risedronato, pamidronato ou placebo para o tratamento de pacientes com osteoporose em primeira linha?

População-alvo: Pacientes com osteoporose com intolerância ou dificuldade de deglutição dos bisfosfonatos orais

Tecnologia: Ácido zoledrônico (ZOL)

Comparador: Alendronato, risedronato, pamidronato ou placebo

Processo de busca e análise de evidências científicas: A revisão sistemática identificou 2.533 registros depois de remoção de duplicidades, dos quais 2.409 foram considerados irrelevantes durante a triagem e 204 foram excluídos após leitura dos textos na íntegra e 70 estudos foram incluídos na análise final. Os 70 artigos eram provenientes de ECR, fase II ou III, e incluíram uma população total inicial de 49.527 participantes do sexo feminino e masculino. Os estudos apresentaram avaliação dos seguintes medicamentos: ZOL, alendronato, risedronato, pamidronato ou placebo. A avaliação do risco de viés dos ECR foi conduzida utilizando-se os critérios de risco de viés sugeridos pela *Revised Cochrane risk of bias tool for randomized trials* (RoB 2.0). Avaliação da qualidade geral da evidência foi feita seguindo recomendações do *webapp CINeMA* (*Confidence in network meta-analysis*). A apresentação dos resultados dos estudos foi realizada de forma descritiva e por meio *Network Meta-Analysis* (NMA).

Síntese das evidências: O ZOL 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. O ZOL 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. O ZOL não possui diferença significativa para ocorrência de fraturas não vertebrais quando comparado aos demais tratamentos ou placebo. Ao considerar a obtenção do desfecho de densidade mineral óssea para coluna, a NMA demonstrou que o ZOL 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. Ao considerar a obtenção do desfecho de densidade mineral óssea para colo femoral, a NMA demonstrou que o ZOL possui aumento de 2,785% (IC95%: 0,086 - 5,484) quando comparado ao placebo e não possui diferença significativa quando comparado aos demais tratamentos. Ao considerar a obtenção do desfecho de densidade mineral óssea para quadril total, a NMA demonstrou que o ZOL possui aumento de 3,730 % (IC95%: 1,244 - 6,216) quando comparado ao placebo e não possui diferença significativa quando comparado aos demais tratamentos. Ao considerar a obtenção do desfecho de densidade mineral óssea para trocanter, a NMA demonstrou que o ZOL não possui diferença significativa quando comparado aos demais tratamentos e ao placebo. O ZOL 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). O ZOL possui maior risco para a ocorrência de eventos adversos grave quando comparado ao alendronato 70 mg de uso semanal (RR: 1,577; IC95%: 1,020 – 2,438). o

ZOL não possui maior risco para a ocorrência de eventos adversos gastrointestinais quando comparado aos demais tratamentos

Qualidade da evidência: Na avaliação do risco de viés (ROB v2) demonstrou que a principal limitação dos estudos incluídos foi o viés de seleção do resultado reportado, dados perdidos e mensuração do desfecho, no entanto o risco de viés geral é moderado á baixo. A análise do CINeMA demonstrou que a evidência da meta-análises em rede é muito baixa a moderada nos desfechos avaliados

4. CONTEXTO

4.1. OBJETIVO DO PARECER

Este parecer técnico-científico (PTC) visa analisar as evidências científicas disponíveis sobre a eficácia e segurança do medicamento ácido zoledrônico (ZOL) em pacientes com osteoporose com intolerância ou dificuldade de deglutição dos bisfosfonatos orais em comparação ao alendronato, risedronato, pamidronato ou placebo visando avaliar sua incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS).

4.2. MOTIVAÇÃO PARA A ELABORAÇÃO DO PARECER TÉCNICO-CIENTÍFICO

A solicitação para a realização deste PTC surgiu durante o processo de revisão e atualização do Protocolo Clínico de Diretrizes Terapêuticas (PCDT) de osteoporose. Em reunião de escopo em que participaram especialistas médicos, metodologistas e representantes do comitê gestor, foram priorizadas três perguntas de pesquisa, sendo uma delas referente à avaliação do ácido zoledrônico para o tratamento de pacientes com osteoporose com intolerância aos bisfosfonatos orais ou dificuldade de deglutição³. Discutiui-se que a opção intravenosa de tratamento para esses pacientes é o pamidronato, o qual não possui indicação em bula para o tratamento da osteoporose (uso off-label). Assim, seria necessária a avaliação de outro bisfosfonato intravenoso com aprovação pela Anvisa, sendo o ZOL a opção disponível.

5. MÉTODO

5.1. PERGUNTA DE PESQUISA

O presente relatório de recomendação segue às recomendações preconizadas pelo Ministério da Saúde^(1, 2), os quais dispõem sobre as boas práticas para elaboração de PTC, apresentação do documento principal e análise de qualidade de evidência e força de recomendação.

³ Por se tratar de uma avaliação com os medicamentos atualmente disponíveis em primeira linha no PCDT de osteoporose, foi realizada uma revisão visando a não inferioridade do ZOL frente aos bisfosfonatos (alendronato e risedronato), assim como para o pamidronato (mesmo que não haja indicação em bula para osteoporose).

Para avaliar o uso do ZOL nos pacientes em questão, elaborou-se a seguinte pergunta de pesquisa: o ZOL é mais eficaz, seguro e custo-efetivo, quando comparado ao uso de alendronato, risedronato, pamidronato ou placebo para o tratamento de pacientes com osteoporose em primeira linha?

Quadro 1. Pergunta PICO (paciente, intervenção, comparação e outcomes) estruturada e elaborada pela SE da Conitec.

População	Pacientes com osteoporose em primeira linha de tratamento
Intervenção (tecnologia)	Ácido zoledrônico
Comparação	Alendronato, risedronato ou pamidronato Placebo
Desfechos (Outcomes)	Primários Qualquer fratura osteoporótica Secundários Eventos adversos graves e não graves Densidade mineral óssea
Tipo de estudo	Ensaio clínico randomizado

5.2. POPULAÇÃO

Foram considerados como critérios de elegibilidade estudos com pacientes com osteoporose. Houve restrição a pacientes com osteoporose secundária ao uso de medicamentos, doenças infecciosas ou genéticas, assim como participantes receberam ZOL previamente, em ambos os braços do estudo, por possível efeito residual.

5.3. INTERVENÇÃO

O ZOL foi considerado como intervenção por ser um medicamento de administração via endovenosa e possuir indicação em bula para o tratamento de osteoporose. A avaliação do ZOL foi indicada devido ao medicamento atualmente listado no PCDT de osteoporose de via endovenosa (pamidronato) não possui indicação em bula para esta finalidade.

5.4. COMPARADORES

Os medicamentos comparadores foram os atualmente disponíveis no SUS (alendronato, risedronato ou pamidronato) para o tratamento de osteoporose conforme PCDT vigente. Foram incluídos estudos em que o comparador foi o placebo na possibilidade de realização de análises indiretas.

5.5. DESFECHOS

Foram considerados como desfechos primários a ocorrência de fraturas osteoporóticas. E como desfechos secundários foram considerados eventos adversos e densidade mineral óssea.

5.6. TIPOS DE ESTUDO

Foram incluídos artigos baseados em ensaios clínicos randomizados (ECR). Revisões sistemáticas com ou sem meta-análises serviram para consulta manual dos ECR contidos nestas. Os estudos deveriam possuir ao menor um ano de acompanhamento, uma vez que o ZOL possui administração anual.

5.7. TERMOS DE BUSCA E BASES DE DADOS

Com base na pergunta PICOS estruturada acima, foi realizada uma busca em 10 de setembro de 2021. As seguintes plataformas de busca foram utilizadas: PUBMED (via Medline) 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 contemplaram descritores, palavras-chave e sinônimos para população, intervenção, estruturadas segundo linguagem das respectivas bases de dados, quando disponíveis conforme demonstra o Quadro 2.

Na busca pela melhor evidência disponível, os autores deste PTC estabeleceram previamente que para os ECRs selecionados após a leitura dinâmica haveria checagem de referências com as revisões sistemáticas com meta-análise selecionadas. Se o ECR estivesse incluído na revisão sistemática, após checagem dos desfechos coletados, ele seria excluído. Caso ele não estivesse incluído na revisão sistemática, ou no caso de a revisão sistemática não contivesse os desfechos do ECR que são de interesse deste PTC, o estudo original seria incluído na análise para a coleta dos desfechos de interesse.

Quadro 2. Estratégia de busca nas plataformas consultadas.

Fonte de dados	Estratégia de busca	Estudos acessados
PubMed/Embase	((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	1.587

	trial[Publication Type]) OR (randomized[Title/Abstract]) OR (randomly[Title/Abstract]) OR (trial[Title/Abstract]))	
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

5.8. ELEGIBILIDADE E TRIAGEM

As etapas de busca, seleção dos estudos e extração de dados foram realizadas por um pesquisador. Em caso de dúvidas, um segundo pesquisador foi consultado. Após a seleção dos estudos nas bases de dados, as referências dos estudos selecionados foram checadas para potenciais estudos não captados pelos termos de busca utilizados ou pelas bases consultadas.

Os artigos acessados na busca foram incluídos no software Endnote X9, após foi automatizado o processo de atualização dos dados oriundos das referências. Assim foi realizada a avaliação de duplicatas entre as bases de dados acessadas.

5.9. RISCO DE VIÉS E AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA

A avaliação do risco de viés dos ECR foi conduzida utilizando-se os critérios de risco de viés sugeridos pela *Revised Cochrane risk of bias tool for randomized trials* (RoB 2.0) ⁽³⁾. Avaliação da qualidade geral da evidência foi feita seguindo recomendações do webapp CINeMA (*Confidence in network meta-analysis*) ^(4, 5). A avaliação segue uma estrutura metodológica descrita que considera seis domínios: viés dentro do estudo, viés de relato, indireto, imprecisão, heterogeneidade e incoerência. A chave para a metodologia CINeMA é a matriz de contribuição, que mostra com quanta informação cada estudo contribui para os resultados da NMA. Na etapa de configuração, os usuários carregam seus dados, produzem gráficos de rede para cada desfecho de interesse e definem a análise e a medida de efeito. O conjunto de dados deve incluir avaliações do risco de viés no nível do estudo e julgamentos sobre a interferência deste na análise em rede. CINeMA utiliza o pacote *netmeta* do software R[®] para estimar os efeitos relativos e a heterogeneidade. Os usuários são então orientados por uma avaliação sistemática dos seis domínios previamente apresentados e, desta forma, os revisores avaliam o nível de preocupação para cada efeito de tratamento relativo da NMA como dando origem a "nenhuma preocupação", "algumas preocupações" ou "grandes preocupações" em cada um dos seis domínios, que são resumidos graficamente na página do relatório para todas as estimativas de efeito. Por fim, os julgamentos nos domínios são resumidos em uma única classificação de confiança ("alto", "moderado", "baixo" ou "muito baixo") ^(4, 5).

5.10. ANÁLISE DE DADOS

A apresentação dos resultados dos estudos foi realizada por meio de *Network Meta-analysis* (NMA), a qual combina estimativas diretas e indiretas em uma rede de intervenções em uma única análise. Termos sinônimos, usados com menos frequência, são comparações de tratamentos mistos e meta-análises de tratamentos múltiplos. Esse tipo de análise possui como vantagem a exploração de todas as evidências diretas e indiretas disponíveis. Além disso, a meta-análise em rede pode fornecer informações para comparações entre pares de intervenções que nunca foram avaliadas em estudos randomizados individuais. A comparação simultânea de todas as intervenções de interesse na mesma análise permite a estimativa de sua classificação relativa para um determinado resultado. ^(4, 5)

A decisão de usar um modelo de efeitos fixos ou randômicos é complexa e muitas vezes subjetiva, no entanto, existem critérios que podem orientar as decisões sobre qual modelo usar. A decisão do modelo deve considerar em primeiro lugar o objetivo da inferência estatística ao decidir qual modelo estatístico é o mais apropriado para selecionar: 1) existe a intenção de generalizar os resultados além dos estudos incluídos (inferência de generalização)? Se a resposta for 'sim', então o modelo de efeitos aleatórios é o modelo estatístico apropriado; 2) existe a intenção de aplicar os resultados apenas aos estudos incluídos (sem generalizações)? Se a resposta for 'sim', então o modelo de efeitos fixos é o modelo estatístico apropriado. Assumimos que os dados do presente estudo possam generalizar as conclusões além dos estudos reais incluídos na NMA, assim, o modelo padrão para meta-análise em revisões deve ser o modelo de efeitos aleatórios. No entanto, todos os critérios de decisão devem ser considerados e o modelo estatístico usado deve ser apropriado a partir desta perspectiva multicritério ⁽⁶⁾.

O segundo critério a considerar refere-se diretamente ao número de estudos incluídos na meta-análise. O modelo de efeitos fixos é o modelo apropriado quando o número de estudos é pequeno. Os modelos de efeitos aleatórios são apropriados quando o número de estudos é grande o suficiente, ou seja, estudos suficientes para apoiar inferências de generalização além dos estudos incluídos. Foi sugerido que o modelo de efeitos fixos deve ser usado quando o número de estudos incluídos for inferior a cinco ⁽⁶⁾.

O terceiro critério a considerar refere-se à heterogeneidade estatística. O modelo de efeito fixo assume que todos os estudos incluídos em uma meta-análise estão estimando um único tamanho de efeito subjacente verdadeiro. Se houver heterogeneidade estatística entre os tamanhos de efeito, o modelo de efeitos fixos não é apropriado. O modelo de efeitos aleatórios deve ser considerado quando não se pode presumir que existe uma verdadeira homogeneidade ⁽⁶⁾.

O quarto critério se refere à probabilidade de um tamanho de efeito comum. Em modelos de efeitos fixos, assumimos que existe um tamanho de efeito comum. Um modelo de efeitos aleatórios assume que cada estudo estima

um efeito real subjacente diferente, e esses efeitos têm uma distribuição (geralmente uma distribuição normal). O modelo de efeitos fixos deve ser usado apenas se for razoável supor que todos os estudos compartilham o mesmo, um tamanho de efeito comum. Se não for razoável supor que existe um tamanho de efeito comum, o modelo de efeitos aleatórios deve ser usado. Se os estudos forem heterogêneos do ponto de vista clínico e metodológico, é provavelmente irracional supor que eles compartilham um tamanho de efeito comum. Outro critério refere-se à heterogeneidade dos tamanhos das amostras dos estudos incluídos. O modelo de efeitos fixos é preferível quando um estudo é muito maior (e presumivelmente mais confiável) do que um ou mais estudos menores ⁽⁶⁾. Desta forma, no presente relatório foram considerados os respectivos critérios apresentados e análise foi realizada considerando efeitos aleatórios.

Foi realizada a análise frequentista dos dados, a qual considera que os parâmetros desconhecidos são fixos, somente os dados conhecidos são aleatórios. A análise é baseada nas informações contidas na amostra dos dados e conclusões do tipo verdadeira ou falsa são obtidas para enfatizar a frequência ou proporção dos dados amostrais, estando baseada em testes de hipóteses, significância e intervalos de confiança bem estabelecidos. ⁽⁷⁾ Não foram utilizadas tabelas de classificação (*surface under the cumulative ranking curve*) para listar a probabilidade de cada tratamento ser superior aos demais, pois medidas de classificação podem fornecer compreensão enganosa dos resultados. As medidas de classificação não devem ser interpretadas de forma única, mas examinadas ao longo dos efeitos dos tratamentos e respectivos intervalos de confiança. Adicionalmente, se a intervenção A tem melhor classificação que a intervenção B mas o efeito relativo não é grande e não mostra nenhuma diferença clínica importante, não pode ser inferido com certeza que o tratamento A é melhor que o tratamento B ⁽⁸⁾.

A transitividade foi considerada para a realização da análise, uma vez que comparações indiretas podem sofrer os vieses dos estudos incluídos. A validade de uma comparação indireta requer que os diferentes conjuntos de ensaios clínicos randomizados sejam semelhantes, em média, em todos os fatores importantes além da comparação de intervenção que está sendo feita ⁽⁹⁻¹²⁾. Os estudos que comparam diferentes intervenções podem diferir em uma ampla gama de características. Às vezes, essas características estão associadas ao efeito de uma intervenção. Referimo-nos a essas características como modificadores de efeito; são os aspectos da diversidade que induzem a heterogeneidade nas metanálises de pares. Se os ensaios randomizados A versus B e A versus C diferirem em relação aos seus modificadores de efeito, então não seria apropriado fazer uma comparação indireta ⁽⁹⁻¹³⁾.

A transitividade requer que a intervenção A seja semelhante quando aparece nos estudos A versus B e A versus C no que diz respeito às características (modificadores de efeito) que podem afetar os dois efeitos relativos. ⁽⁹⁻¹³⁾ A transitividade requer que todas as intervenções concorrentes de uma revisão sistemática sejam randomizáveis em conjunto. Ou seja, podemos imaginar todas as intervenções sendo comparadas simultaneamente em um único ensaio

randomizado de múltiplos braços. Outra maneira de notar isso é que, em qualquer ensaio específico, as intervenções "ausentes" (aquelas não incluídas no ensaio) podem ser consideradas ausentes por razões não relacionadas aos seus efeitos⁽⁹⁻¹³⁾.

6. RESULTADOS

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 1.

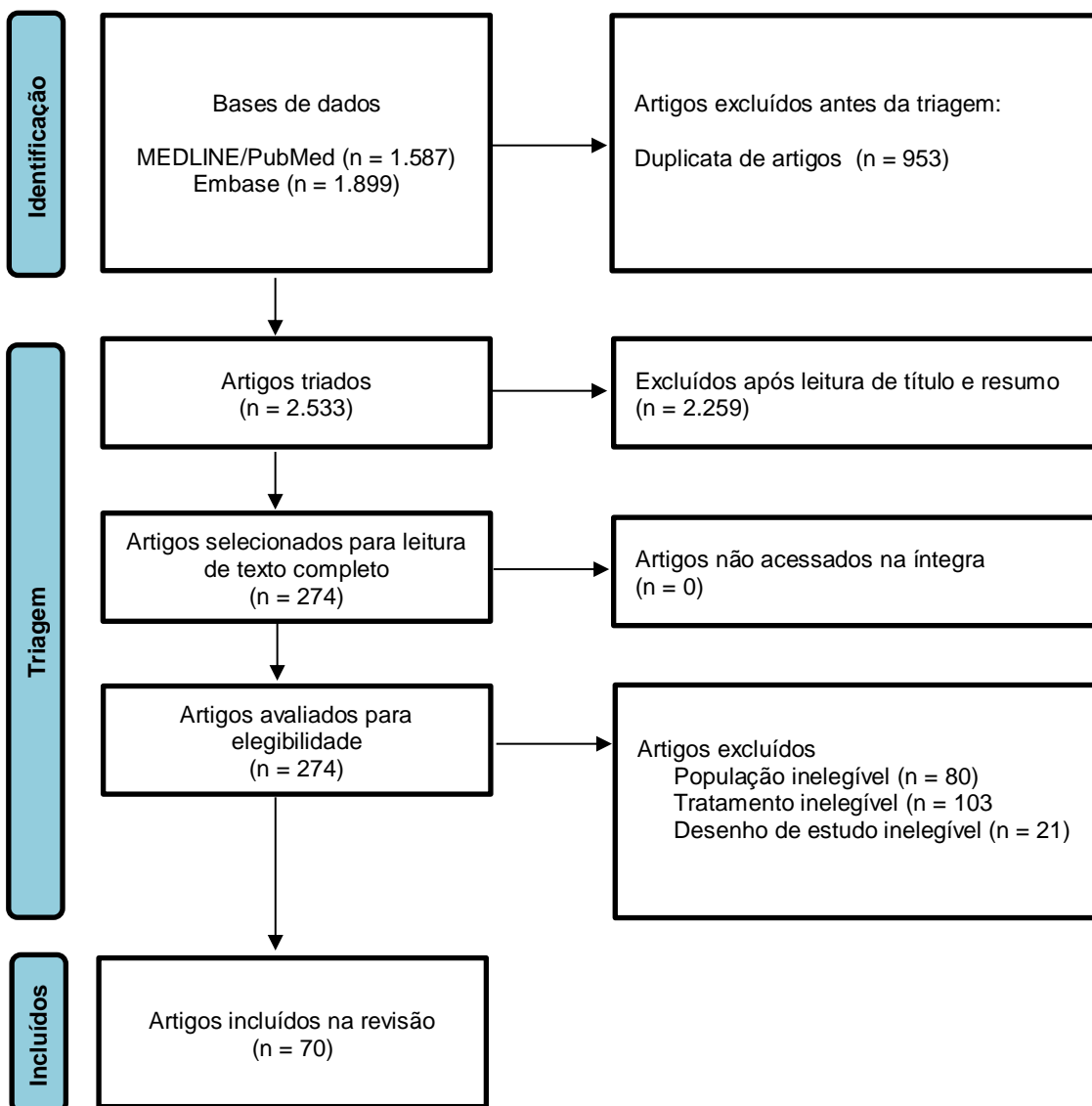


Figura 1. Fluxograma da seleção dos estudos.

6.1. DESCRIÇÃO DOS ESTUDOS

Os 70 artigos incluídos foram publicados entre 1993 e 2018, totalizando 49.527 participantes com predominância do sexo feminino. Foram avaliados ácido zoledrônico, alendronato, pamidronato e risedronato em estudos com período mínimo de acompanhamento de um ano.

Adachi 2009⁽¹⁴⁾ é um ECR que comparou alendronato 10 mg e placebo. A população foi composta por 438 participantes do sexo feminino, com idade média de 65 anos. Foram avaliados os desfechos de evento adversos.

Adami 1993⁽¹⁵⁾ é um ECR que comparou alendronato 10 mg, alendronato 20 mg e placebo. A população foi composta por 211 participantes do sexo feminino, com idade média de 70 anos. Foram avaliados os desfechos densidade mineral óssea e eventos adversos.

Adami 1995⁽¹⁶⁾ é um ECR que comparou alendronato 10 mg, alendronato 20 mg, calcitonina e placebo. A população foi composta por 286 participantes do sexo feminino, com idade média de 59 anos. Foram avaliados os desfechos densidade mineral óssea e eventos adversos.

Ascott-Evans 2003⁽¹⁷⁾ é um ECR que comparou alendronato 10 mg e placebo. A população foi composta por 144 participantes do sexo feminino, com idade média de 57 anos. Foram avaliados os desfechos densidade mineral óssea.

Bai 2013⁽¹⁸⁾ é um ECR que comparou ácido zoledrônico 5 mg e placebo. A população foi composta por 483 participantes do sexo feminino, com idade média de 56 anos. Foram avaliados os desfechos densidade mineral óssea, eventos adversos e fraturas.

Bauer 2000⁽¹⁹⁾ é um ECR que comparou alendronato 10 mg e placebo. A população foi composta por 6459 participantes do sexo feminino, com idade média de 68 anos. Foram avaliados os desfechos eventos adversos.

Bell 2002⁽²⁰⁾ é um ECR que comparou alendronato 10 mg e placebo. A população foi composta por 65 participantes do sexo feminino, com idade média de 66 anos. Foram avaliados os desfechos densidade mineral óssea, eventos adversos e fraturas.

Black 2015⁽²¹⁾ é um ECR que comparou ácido zoledrônico e placebo. A população foi composta por 190 participantes do sexo feminino, com idade média de 78 anos. Foram avaliados os desfechos densidade mineral óssea, eventos adversos e fraturas.

Bone 2000⁽²²⁾ é um ECR que comparou que comparou alendronato 10 mg e placebo. A população foi composta por 142 participantes do sexo feminino, com idade média de 61 anos. Foram avaliados os desfechos densidade mineral óssea, eventos adversos e fraturas.

Bonnick 2006⁽²³⁾ é um ECR que comparou que comparou alendronato 10 mg e risedronato. A população foi composta por 750 participantes do sexo feminino, com idade média de 64 anos. Foram avaliados os desfechos densidade mineral óssea, eventos adversos e fraturas.

Bonnick 2007⁽²⁴⁾ é um ECR que comparou que comparou alendronato 10 mg e risedronato. A população foi composta por 419 participantes do sexo feminino, com idade média de 62 anos. Foram avaliados os desfechos eventos adversos e fraturas.

Boonen 2009⁽²⁵⁾ é um ECR que comparou risedronato e placebo. A população foi composta por 284 participantes do sexo masculino, com idade média de 61 anos. Foram avaliados os desfechos densidade mineral óssea, eventos adversos e fraturas.

Boonen 2012⁽²⁶⁾ é um ECR que comparou ácido zoledrônico 5 mg e placebo. A população foi composta por 1.199 participantes do sexo masculino, com idade média de 66 anos. Foram avaliados os desfechos eventos adversos e fraturas.

Boutsen 2001⁽²⁷⁾ é um ECR que comparou pamidronato e placebo. A população foi composta por 27 participantes predominantemente do sexo feminino, com idade média de 57 anos. Foram avaliados os desfechos densidade mineral óssea e eventos adversos.

Brumsen 2002⁽²⁸⁾ é um ECR que comparou pamidronato oral e placebo. A população foi composta por 78 participantes predominantemente do sexo feminino, com idade média de 55 anos. Foram avaliados os desfechos densidade mineral óssea e fraturas.

Chao 2013⁽²⁹⁾ é um ECR que comparou ácido zoledrônico e placebo. A população foi composta por 660 participantes do sexo feminino, com idade média de 55 anos. Foram avaliados os desfechos densidade mineral óssea, eventos adversos e fraturas.

Chesnut 1995⁽³⁰⁾ é um ECR que comparou alendronato 10 mg, 20 mg, 40 mg e placebo. A população foi composta por 125 participantes do sexo feminino, com idade média de 63 anos. Foram avaliados os desfechos densidade mineral óssea, eventos adversos e fraturas.

Chevrel 2006⁽³¹⁾ é um ECR que comparou alendronato 10 mg e placebo. A população foi composta por 64 participantes, com idade média de 36 anos. Foram avaliados os desfechos densidade mineral óssea, eventos adversos e fraturas.

Clemmesen 1997⁽³²⁾ é um ECR que comparou risedronato e placebo. A população foi composta por 132 participantes com idade média de 68 anos. Foram avaliados os desfechos densidade mineral óssea, eventos adversos e fraturas.

Cryer 2005⁽³³⁾ é um ECR que comparou alendronato 10 mg e placebo. A população foi composta por 454 participantes, com idade média de 65 anos. Foram avaliados os desfechos eventos adversos.

Devogelaer 1996⁽³⁴⁾ é um ECR que comparou alendronato 10 mg, 20 mg e placebo. A população foi composta por 412 participantes, com idade média de 63 anos. Foram avaliados os desfechos densidade mineral óssea e eventos adversos.

Downs 2000⁽³⁵⁾ é um ECR que comparou alendronato 10 mg, calcitonina e placebo. A população foi composta por 299 participantes, com idade média de 64 anos. Foram avaliados os desfechos eventos adversos e fraturas.

Eastell 2011⁽³⁶⁾ é um ECR que comparou alendronato 70 mg e placebo. A população foi composta por 114 participantes com idade média de 65 anos. Foram avaliados os desfechos eventos adversos.

Eisman 2004⁽³⁷⁾ é um ECR que comparou alendronato 10 mg e placebo. A população foi composta por 449 participantes, com idade média de 63 anos. Foram avaliados os desfechos eventos adversos.

FIT I 1996⁽³⁸⁾ é um ECR que comparou alendronato 10 mg e placebo. A população foi composta por 2027 participantes, com idade média de 71 anos. Foram avaliados os desfechos densidade mineral óssea, eventos adversos e fraturas.

FIT II 1998⁽³⁹⁾ é um ECR que comparou alendronato 20 mg e placebo. A população foi composta por 4432 participantes, com idade média de 67 anos. Foram avaliados os desfechos densidade mineral óssea, eventos adversos e fraturas.

Fogelman 2000⁽⁴⁰⁾ é um ECR que comparou risedronato e placebo. A população foi composta por 541 participantes, com idade média de 65 anos. Foram avaliados os desfechos densidade mineral óssea, eventos adversos e fraturas.

FOSIT 1999⁽⁴¹⁾ é um ECR que comparou alendronato 10 mg e placebo. A população foi composta por 1908 participantes, com idade média de 62 anos. Foram avaliados os desfechos densidade mineral óssea, eventos adversos e fraturas.

Greenspan 1998⁽⁴²⁾ é um ECR que comparou alendronato 10 mg e placebo. A população foi composta por 120 participantes, com idade média de 70 anos. Foram avaliados os desfechos densidade mineral óssea e fraturas.

Greenspan 2002⁽⁴³⁾ é um ECR que comparou alendronato 10 mg e placebo. A população foi composta por 327 participantes, com idade média de 72 anos. Foram avaliados os desfechos densidade mineral óssea, eventos adversos e fraturas.

Greenspan 2003⁽⁴⁴⁾ é um ECR que comparou alendronato 10 mg e placebo. A população foi composta por 187 participantes, com idade média de 72 anos. Foram avaliados os desfechos densidade mineral óssea, eventos adversos e fraturas.

Greenspan et al 2015⁽⁴⁵⁾ é um ECR que comparou ácido zoledrónico e placebo. A população foi composta por 181 participantes, com idade média de 85 anos. Foram avaliados os desfechos densidade mineral óssea, eventos adversos e fraturas.

HIP 2001⁽⁴⁶⁾ é um ECR que comparou risedronato e placebo. A população foi composta por 5445 participantes, com idade média de 74 anos. Foram avaliados os desfechos de fraturas.

HORIZON-PFT^(47, 48) é um ECR que comparou ácido zoledrônico e placebo. A população foi composta por 7736 participantes, com idade média de 71 anos. Foram avaliados os desfechos densidade mineral óssea, eventos adversos e fraturas.

Hosking 2003⁽⁴⁹⁾ é um ECR que comparou alendronato 70 mg, risedronato e placebo. A população foi composta por 549 participantes, com idade média de 69 anos. Foram avaliados os desfechos densidade mineral óssea, eventos adversos e fraturas.

Huang 2017⁽⁵⁰⁾ é um ECR que comparou ácido zoledrônico 5 mg e placebo. A população foi composta por 54 participantes, com idade média de 60 anos. Foram avaliados os desfechos de fraturas.

Hwang et al 2011⁽⁵¹⁾ é um ECR que comparou ácido zoledrônico 5 mg e placebo. A população foi composta por 323 participantes, com idade média de 73 anos. Foram avaliados os desfechos densidade eventos adversos e fraturas.

Ilter 2006⁽⁵²⁾ é um ECR que comparou risedronato e placebo. A população foi composta por 123 participantes, com idade média de 55 anos. Foram avaliados os desfechos eventos adversos e fraturas.

Ito 2018⁽⁵³⁾ é um ECR que comparou ácido zoledrônico 5mg e placebo. A população foi composta por 102 participantes, com idade média de 72 anos. Foram avaliados os desfechos de densidade mineral óssea.

Johnnell 2002⁽⁵⁴⁾ é um ECR que comparou alendronato 10 mg e placebo. A população foi composta por 165 participantes, com idade média de 63 anos. Foram avaliados os desfechos densidade mineral óssea e eventos adversos.

Kalder 2015⁽⁵⁵⁾ é um ECR que comparou ácido zoledrônico 5 mg e placebo. A população foi composta por 70 participantes, com idade média de 43 anos. Foram avaliados os desfechos de densidade mineral óssea.

Kung 2000⁽⁵⁶⁾ é um ECR que comparou alendronato 10 mg e placebo. A população foi composta por 70 participantes, com idade média de 64 anos. Foram avaliados os desfechos densidade mineral óssea e eventos adversos.

Lau 2000⁽⁵⁷⁾ é um ECR que comparou alendronato 10 mg e placebo. A população foi composta por 78 participantes, com idade média de 74 anos. Foram avaliados os desfechos densidade mineral óssea e eventos adversos.

Lems 2006⁽⁵⁸⁾ é um ECR que comparou alendronato 10 mg e placebo. A população foi composta por 163 participantes, com idade média de 61 anos. Foram avaliados os desfechos densidade mineral óssea, eventos adversos e fraturas.

Leung 2005⁽⁵⁹⁾ é um ECR que comparou risedronato e placebo. A população foi composta por 65 participantes, com idade média de 67 anos. Foram avaliados os desfechos densidade mineral óssea e eventos adversos.

Lewiecki 2007⁽⁶⁰⁾ é um ECR que comparou alendronato 10 mg e placebo. A população foi composta por 93 participantes, com idade média de 62 anos. Foram avaliados os desfechos de eventos adversos.

Liang 2017⁽⁶¹⁾ é um ECR que comparou ácido zoledrônico 5 mg e placebo. A população foi composta por 250 participantes, com idade média de 57 anos. Foram avaliados os desfechos de densidade mineral óssea.

Lindsay 1999⁽⁶²⁾ é um ECR que comparou alendronato 10 mg e placebo. A população foi composta por 428 participantes, com idade média de 61 anos. Foram avaliados os desfechos eventos adversos e fraturas.

McClung 1998⁽⁶³⁾ é um ECR que comparou alendronato 1mg, 10 mg, 20 mg e placebo. A população foi composta por 359 participantes, com idade média de 52 anos. Foram avaliados os desfechos densidade mineral óssea e eventos adversos.

McClung 2006⁽⁶⁴⁾ é um ECR que comparou alendronato 70 mg, denosumabe e placebo. A população foi composta por 406 participantes, com idade média de 71 anos. Foram avaliados os desfechos eventos adversos e fraturas.

McClung 2007⁽⁶⁵⁾ é um ECR que comparou ácido zoledrônico 5 mg e placebo. A população foi composta por 225 participantes, com idade média de 71 anos. Foram avaliados os desfechos densidade mineral óssea e eventos adversos.

McClung 2009⁽⁶⁶⁾ é um ECR que comparou ácido zoledrônico 5 mg e placebo. A população foi composta por 383 participantes, com idade média de 68 anos. Foram avaliados os desfechos densidade mineral óssea e eventos adversos.

Milller 2004⁽⁶⁷⁾ é um ECR que comparou alendronato 70 mg e placebo. A população foi composta por 167 participantes, com idade média de 66 anos. Foram avaliados os desfechos densidade mineral óssea, eventos adversos e fraturas.

Murphy 2001⁽⁶⁸⁾ é um ECR que comparou alendronato 10 mg e placebo. A população foi composta por 145 participantes, com idade média de 71 anos. Foram avaliados os desfechos densidade mineral óssea.

Nakamura2017⁽⁶⁹⁾ é um ECR que comparou ácido zoledrônico 5 mg e placebo. A população foi composta por 661 participantes, com idade média de 74 anos. Foram avaliados os desfechos densidade mineral óssea, eventos adversos e fraturas.

Orwoll 2000⁽⁷⁰⁾ é um ECR que comparou alendronato 10 mg e placebo. A população foi composta por 241 participantes, com idade média de 63 anos. Foram avaliados os desfechos densidade mineral óssea, eventos adversos e fraturas.

Orwoll 2010⁽⁷¹⁾ é um ECR que comparou alendronato 10 mg e placebo. A população foi composta por 132 participantes, com idade média de 64 anos. Foram avaliados os desfechos densidade mineral óssea, eventos adversos e fraturas.

Paggiosi 2014⁽⁷²⁾ é um ECR que comparou alendronato 10 mg e risedronato. A população foi composta por 115 participantes. Foram avaliados os desfechos de densidade mineral óssea.

Palomba 2002⁽⁷³⁾ é um ECR que comparou alendronato 10 mg e placebo. A população foi composta por 85 participantes, com idade média de 62 anos. Foram avaliados os desfechos de eventos adversos.

Reid 1994⁽⁷⁴⁾ é um ECR que comparou pamidronato oral e placebo. A população foi composta por 48 participantes, com idade média de 66 anos. Foram avaliados os desfechos densidade mineral óssea, eventos adversos e fraturas.

Reid 2002⁽⁷⁵⁾ é um ECR que comparou alendronato 10 mg e placebo. A população foi composta por 936 participantes, com idade média de 64 anos. Foram avaliados os desfechos densidade mineral óssea e eventos adversos.

Reid 2008⁽⁷⁶⁾ é um ECR que comparou alendronato 70 mg e placebo. A população foi composta por 798 participantes, com idade média de 64 anos. Foram avaliados os desfechos de densidade mineral óssea.

Rosen 2005⁽⁷⁷⁾ é um ECR que comparou alendronato 10 mg e placebo. A população foi composta por 1053 participantes, com idade média de 64 anos. Foram avaliados os desfechos densidade mineral óssea e eventos adversos.

Saag 1998⁽⁷⁸⁾ é um ECR que comparou alendronato 10 mg e placebo. A população foi composta por 316 participantes, com idade média de 54 anos. Foram avaliados os desfechos densidade mineral óssea, eventos adversos e fraturas.

Saag 2007⁽⁷⁹⁾ é um ECR que comparou ácido zoledrônico 5 mg e placebo. A população foi composta por 128 participantes, com idade média de 71 anos. Foram avaliados os desfechos densidade mineral óssea, eventos adversos e fraturas.

Shiraki 2003⁽⁸⁰⁾ é um ECR que comparou risedronato e placebo. A população foi composta por 90 participantes, com idade média de 60 anos. Foram avaliados os desfechos densidade mineral óssea e eventos adversos.

Stoch 2009⁽⁸¹⁾ é um ECR que comparou alendronato 70 mg e placebo. A população foi composta por 173 participantes, com idade média de 54 anos. Foram avaliados os desfechos densidade mineral óssea e eventos adversos.

Tucci 1996⁽⁸²⁾ é um ECR que comparou alendronato 10 mg ou 20 mg e placebo. A população foi composta por 380 participantes, com idade média de 64 anos. Foram avaliados os desfechos densidade mineral óssea e eventos adversos.

VERT-MN 2000⁽⁸³⁾ é um ECR que comparou risedronato e placebo. A população foi composta por 1226 participantes, com idade média de 71 anos. Foram avaliados os desfechos de fraturas.

VERT-NA⁽⁸⁴⁾ é um ECR que comparou risedronato e placebo. A população foi composta por 2458 participantes, com idade média de 69 anos. Foram avaliados os desfechos densidade mineral óssea, eventos adversos e fraturas.

6.2. AVALIAÇÃO DOS ESTUDOS SELECIONADOS

De modo geral, os estudos apresentaram algumas preocupações. No total 15 estudos apresentaram baixo viés global, 30 algumas preocupações e 25 de alto risco de viés, sendo que os principais motivos para redução foram randomização, desvio das intervenções pretendidas, dados perdido e mensuração do desfecho.

Quadro 4. Sumário da avaliação do risco de viés dos ECR através da ferramenta Rob2.

Estudo	Randomização	Desvio das intervenções pretendidas	Dados perdidos	Mensuração do desfecho	Seleção do resultado reportado	Viés global
Adachi 2009 ⁽¹⁴⁾	+	+	?	+	+	?
Adami 1993 ⁽¹⁵⁾	+	+	+	?	+	?
Adami 1995 ⁽¹⁶⁾	-	+	+	+	+	-
Ascott-Evans 2003 ⁽¹⁷⁾	+	?	+	+	?	?
Bai 2013 ⁽¹⁸⁾	-	-	-	?	-	-
Bauer 2000 ⁽¹⁹⁾	+	+	+	+	+	+
Bell 2002 ⁽²⁰⁾	+	?	+	+	+	?
Black 2015 ⁽²¹⁾	+	+	?	+	?	?
Bone 2000 ⁽²²⁾	-	+	+	?	+	-
Bonnick 2006 ⁽²³⁾	+	+	-	+	+	-
Bonnick 2007 ⁽²⁴⁾	+	+	-	+	?	-
Boonen 2009 ⁽²⁵⁾	?	?	+	?	+	?
Boonen 2012 ⁽²⁶⁾	+	?	?	?	+	?
BOUTSEN 2001 ⁽²⁷⁾	-	+	+	+	-	-
Brumsen 2002 ⁽²⁸⁾	+	+	?	+	+	?
Chao 2013 ⁽²⁹⁾	+	-	-	-	-	-
Chesnut 1995 ⁽³⁰⁾	-	+	+	?	+	-
Chevrel 2006 ⁽³¹⁾	+	-	+	+	+	-
Clemmesen 1997 ⁽³²⁾	-	+	?	+	+	-
Cryer 2005 ⁽³³⁾	+	+	-	+	+	-
Devogelaer 1996 ⁽³⁴⁾	-	+	+	?	+	-
Downs 2000 ⁽³⁵⁾	-	?	?	+	+	-
Eastell 2011 ⁽³⁶⁾	-	?	+	+	+	-
Eisman 2004 ⁽³⁷⁾	+	+	+	+	+	?
FIT I 1996 ⁽³⁸⁾	+	+	+	+	+	+
FIT II 1998 ⁽³⁹⁾	+	+	+	+	+	+
Fogelman 2000 ⁽⁴⁰⁾	+	+	-	+	+	-
FOSIT 1999 ⁽⁴¹⁾	-	+	+	+	+	-
Greenspan 1998 ⁽⁴²⁾	-	+	+	?	?	-
Greenspan 2002 ⁽⁴³⁾	+	+	+	?	?	?
Greenspan 2003 ⁽⁴⁴⁾	+	+	+	+	+	+
Greenspan et al 2015 ⁽⁴⁵⁾	+	+	+	+	+	+
HIP 2001 ⁽⁴⁶⁾	+	+	?	+	+	?
HORIZON-PFT ^(47, 48)	+	+	+	+	+	+
Hosking 2003 ⁽⁴⁹⁾	+	+	?	+	+	?
Huang 2017 ⁽⁵⁰⁾	+	?	?	+	?	?
Hwang et al 2011 ⁽⁵¹⁾	+	+	+	+	-	-
Ilter 2006 ⁽⁵²⁾	-	+	-	+	+	+
Ito 2018 ⁽⁵³⁾	+	+	+	+	?	?
Johnnell 2002 ⁽⁵⁴⁾	+	+	+	+	+	+
Kalder 2015 ⁽⁵⁵⁾	+	+	+	+	+	+
Kung 2000 ⁽⁵⁶⁾	+	?	+	+	+	?
Lau 2000 ⁽⁵⁷⁾	+	+	?	+	+	?
Lems 2006 ⁽⁵⁸⁾	-	?	+	+	+	-
Leung 2005 ⁽⁵⁹⁾	+	?	+	+	+	?
Lewiecki 2007 ⁽⁶⁰⁾	+	+	-	+	+	-
Liang 2017 ⁽⁶¹⁾	+	+	-	+	+	-

Estudo	Randomização	Desvio das intervenções pretendidas	Dados perdidos	Mensuração do desfecho	Seleção do resultado reportado	Viés global
Lindsay 1999 ⁽⁶²⁾	+	?	?	+	?	?
McClung 1998 ⁽⁶³⁾	+	?	?	+	+	?
McClung 2006 ⁽⁶⁴⁾	+	+	?	+	+	+
McClung 2007 ⁽⁶⁵⁾	+	+	+	+	+	+
McClung 2009 ⁽⁶⁶⁾	+	+	+	+	+	+
Miller 2004 ⁽⁶⁷⁾	+	+	-	+	+	-
Murphy 2001 ⁽⁶⁸⁾	+	?	?	+	+	?
Nakamura2017 ⁽⁶⁹⁾	+	?	+	+	+	?
Orwoll 2000 ⁽⁷⁰⁾	+	?	+	+	?	?
Orwoll 2010 ⁽⁷¹⁾	+	?	+	+	+	?
Paggiosi 2014 ⁽⁷²⁾	+	+	-	+	+	-
Palomba 2002 ⁽⁷³⁾	+	?	+	+	?	?
Reid 1994 ⁽⁷⁴⁾	+	+	?	+	?	?
Reid 2002 ⁽⁷⁵⁾	+	+	+	+	+	+
Reid 2008 ⁽⁷⁶⁾	+	+	?	+	+	?
Rosen 2005 ⁽⁷⁷⁾	+	?	-	+	?	-
Saag 1998 ⁽⁷⁸⁾	?	+	+	+	?	?
Saag 2007 ⁽⁷⁹⁾	+	?	+	+	?	?
Shiraki 2003 ⁽⁸⁰⁾	+	?	+	+	?	?
Stoch 2009 ⁽⁸¹⁾	+	?	+	+	?	?
Tucci 1996 ⁽⁸²⁾	-	+	+	?	+	-
VERT-MN 2000 ⁽⁸³⁾	-	+	+	+	?	?
VERT-NA 1999 ⁽⁸⁴⁾	+	+	+	+	+	+

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

6.3. SÍNTESE DOS RESULTADOS

6.3.1. Fratura geral

A NMA foi composta por 36 estudos, os quais totalizaram 32.901 participantes. A Figura 2 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 5). Estes resultados foram apresentados usando uma matriz chamada tabela de classificação (ou *league table*), a qual contém todas as 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.

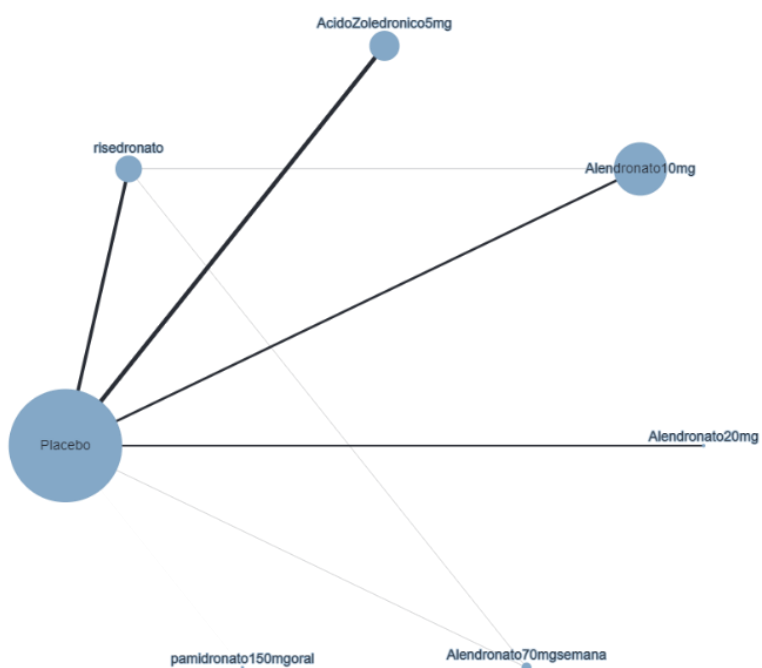


Figura 2. NMA para fratura geral em pacientes com osteoporose.

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 5. League table para fratura geral em pacientes com osteoporose.

AcidoZoledronico5mg	1.008 (0.703, 1.444)	0.873 (0.488, 1.562)	0.899 (0.352, 2.294)	2.287 (0.785, 6.662)	0.762 (0.584, 0.995)	1.362 (0.943, 1.968)
0.992 (0.693, 1.422)	Alendronato10mg	0.866 (0.489, 1.534)	0.893 (0.354, 2.253)	2.270 (0.784, 6.575)	0.757 (0.594, 0.964)	1.352 (0.976, 1.872)
1.146 (0.640, 2.050)	1.154 (0.652, 2.044)	Alendronato20mg	1.030 (0.365, 2.904)	2.620 (0.823, 8.338)	0.873 (0.521, 1.465)	1.560 (0.877, 2.777)
1.112 (0.436, 2.837)	1.120 (0.444, 2.828)	0.971 (0.344, 2.737)	Alendronato70mgsemana	2.543 (0.646, 10.015)	0.848 (0.345, 2.081)	1.514 (0.615, 3.731)
0.437 (0.150, 1.274)	0.441 (0.152, 1.276)	0.382 (0.120, 1.215)	0.393 (0.100, 1.548)	pamidronato150mgoral	0.333 (0.118, 0.939)	0.595 (0.205, 1.729)
1.312 (1.005, 1.712)	1.322 (1.037, 1.684)	1.145 (0.682, 1.921)	1.180 (0.481, 2.895)	3.000 (1.065, 8.449)	Placebo	1.786 (1.385, 2.303)
0.734 (0.508, 1.061)	0.740 (0.534, 1.024)	0.641 (0.360, 1.141)	0.660 (0.268, 1.627)	1.679 (0.578, 4.878)	0.560 (0.434, 0.722)	risedronato

6.3.2. Fratura vertebral

A NMA foi composta por 16 estudos, os quais totalizaram 23.816 participantes. A Figura 3 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 6).

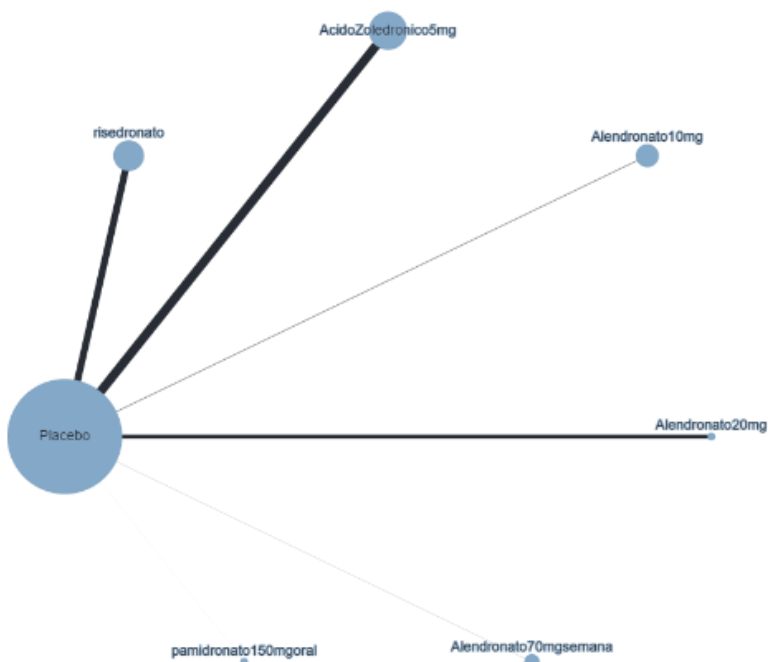


Figura 3. NMA para fratura vertebral em pacientes com osteoporose.

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 6. League table fratura vertebral em pacientes com osteoporose.

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

6.3.3. Fatura não vertebral

A NMA foi composta por 15 estudos, os quais totalizaram 23.773 participantes. A Figura 4 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 7).

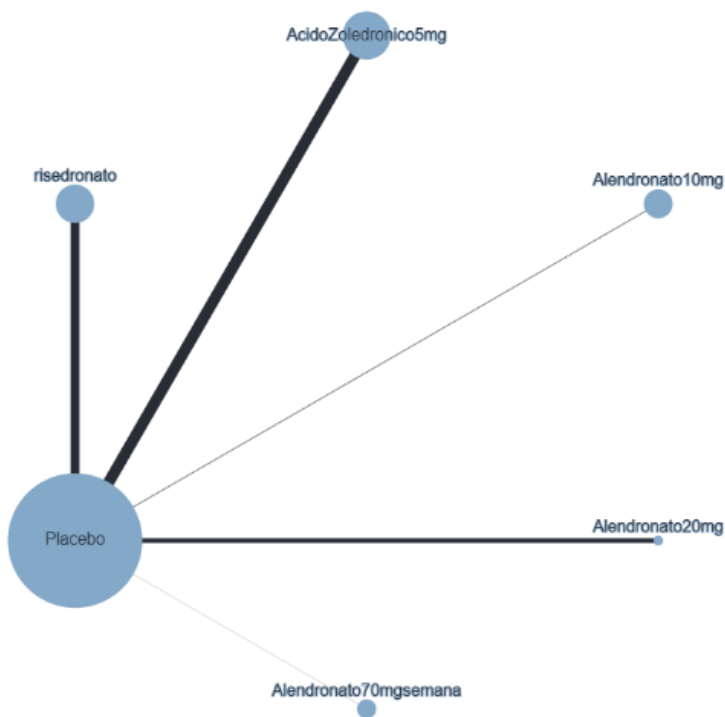


Figura 4. NMA para fratura vertebral em pacientes com osteoporose.

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

Quadro 7. League table fratura não vertebral em pacientes com osteoporose.

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

6.3.4. Densidade mineral óssea – Coluna vertebral

A NMA foi composta por 48 estudos, os quais totalizaram 28.897 participantes. A Figura 5 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 8).

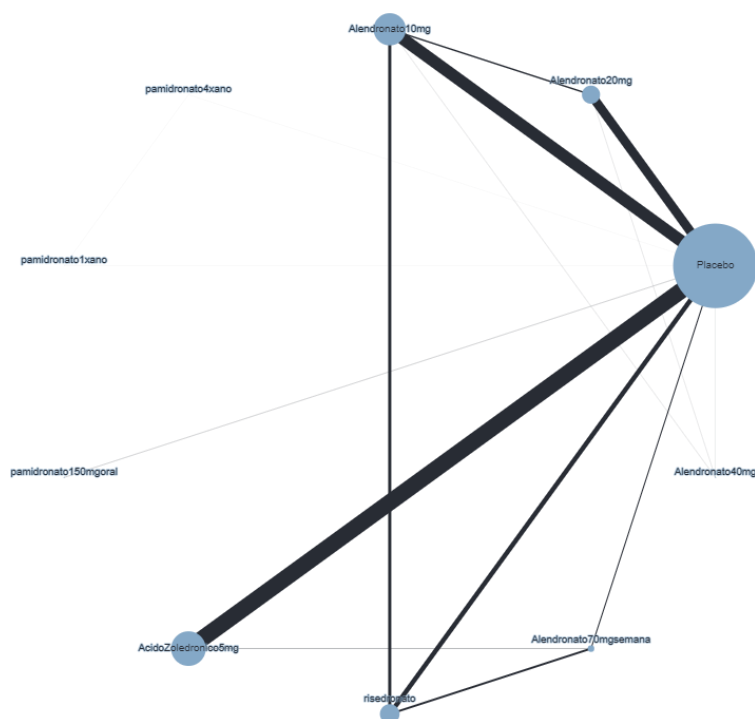


Figura 5. NMA para densidade mineral óssea na coluna vertebral em pacientes com osteoporose.

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

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

6.3.5. Densidade mineral óssea – Colo femoral

A NMA foi composta por 39 estudos, os quais totalizaram 23.451 participantes. A Figura 6 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 8).

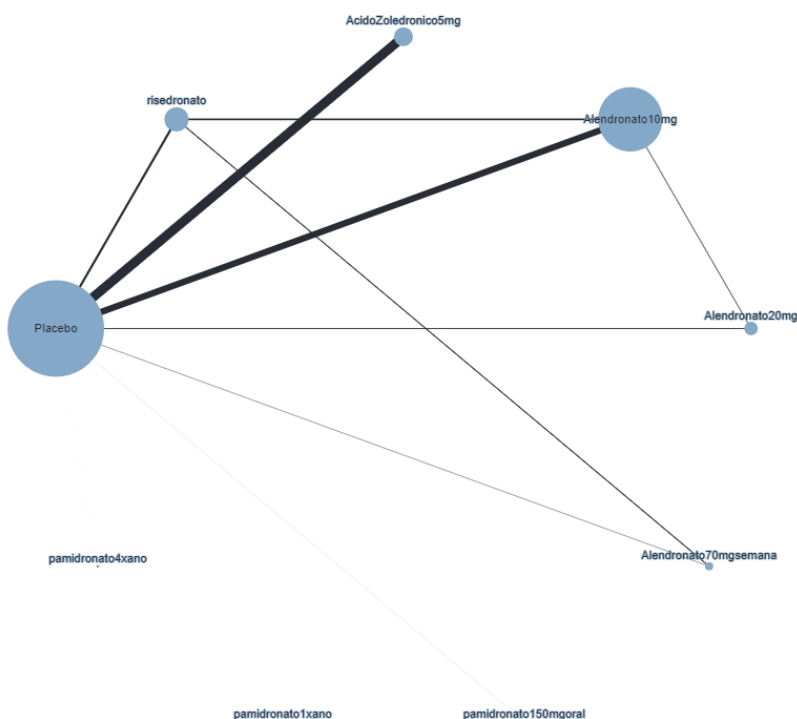


Figura 6. NMA para densidade mineral óssea no colo femoral em pacientes com osteoporose.

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 8. League table densidade mineral óssea do colo femoral em pacientes com osteoporose.

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

6.3.6. Densidade mineral óssea – Quadril

A NMA foi composta por 32 estudos, os quais totalizaram 24.434 participantes. A Figura 7 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 9).

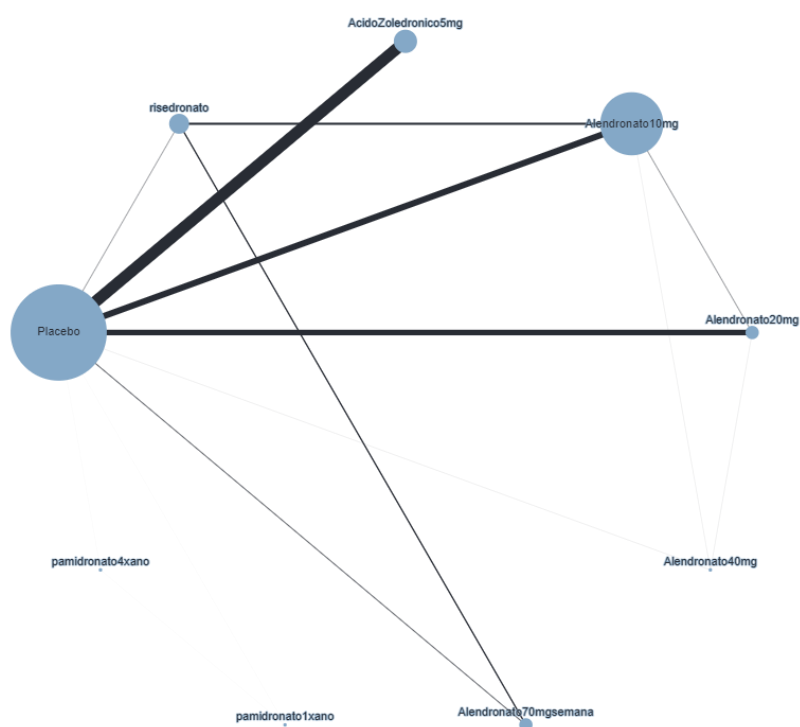


Figura 7. NMA para densidade mineral óssea no quadril em pacientes com osteoporose.

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 9. League table densidade mineral óssea do quadril em pacientes com osteoporose.

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

6.3.7. Densidade mineral óssea – Trocanter

A NMA foi composta por 32 estudos, os quais totalizaram 18.888 participantes. A Figura 8 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 10).

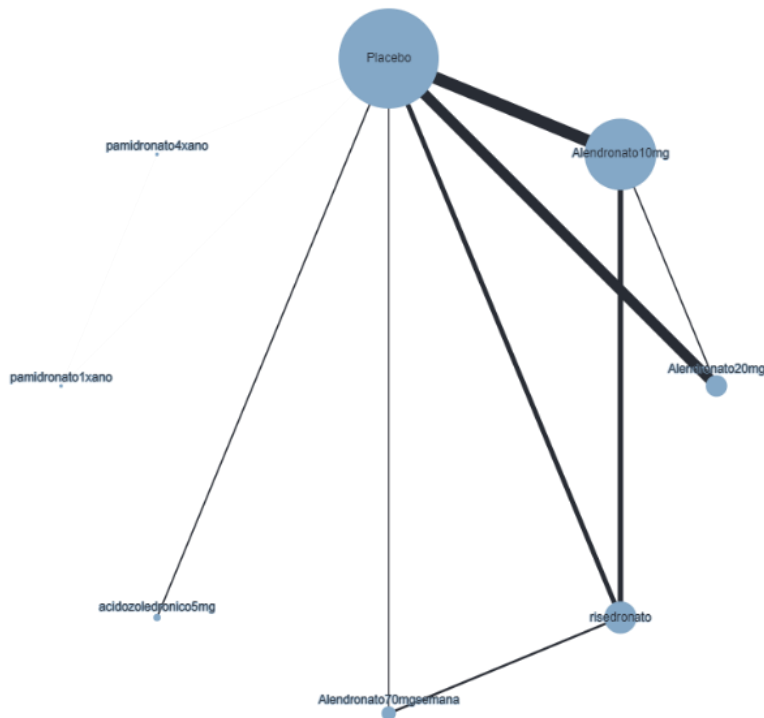


Figura 8. NMA para densidade mineral óssea no trocanter em pacientes com osteoporose.

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 ao demais tratamentos e ao placebo.

Quadro 10. *League table* densidade mineral óssea do trocanter em pacientes com osteoporose.

acidozoledronico5mg	0.791 (-7.340, 8.922)	0.939 (-7.798, 9.677)	1.438 (-8.006, 10.882)	1.725 (-12.332, 15.782)	-1.975 (-16.338, 12.388)	4.525 (-3.192, 12.242)	2.081 (-6.524, 10.686)
-0.791 (-8.922, 7.340)	Alendronato10mg	0.148 (-4.053, 4.348)	0.647 (-5.222, 6.516)	0.934 (-11.092, 12.959)	-2.766 (-15.147, 9.614)	3.734 (1.173, 6.294)	1.290 (-2.774, 5.354)
-0.939 (-9.677, 7.798)	-0.148 (-4.348, 4.053)	Alendronato20mg	0.499 (-6.258, 7.256)	0.786 (-11.658, 13.229)	-2.914 (-15.701, 9.873)	3.586 (-0.511, 7.683)	1.142 (-4.271, 6.556)
-1.438 (-10.882, 8.006)	-0.647 (-6.516, 5.222)	-0.499 (-7.256, 6.258)	Alendronato70mgsemana	0.287 (-12.662, 13.236)	-3.413 (-16.693, 9.867)	3.087 (-2.357, 8.530)	0.643 (-5.099, 6.386)
-1.725 (-15.782, 12.332)	-0.934 (-12.959, 11.092)	-0.786 (-13.229, 11.658)	-0.287 (-13.236, 12.662)	pamidronato1xano	-3.700 (-15.713, 8.313)	2.800 (-8.950, 14.550)	0.356 (-11.994, 12.707)
1.975 (-12.388, 16.338)	2.766 (-9.614, 15.147)	2.914 (-9.873, 15.701)	3.413 (-9.867, 16.693)	3.700 (-8.313, 15.713)	pamidronato4xano	6.500 (-5.613, 18.613)	4.056 (-8.641, 16.753)
-4.525 (-12.242, 3.192)	-3.734 (-6.294, -1.173)	-3.586 (-7.683, 0.511)	-3.087 (-8.530, 2.357)	-2.800 (-14.550, 8.950)	-6.500 (-18.613, 5.613)	Placebo	-2.444 (-6.250, 1.363)
-2.081 (-10.686, 6.524)	-1.290 (-5.354, 2.774)	-1.142 (-6.556, 4.271)	-0.643 (-6.386, 5.099)	-0.356 (-12.707, 11.994)	-4.056 (-16.753, 8.641)	2.444 (-1.363, 6.250)	risedronato

6.3.8. Evento adverso

A NMA foi composta por 46 estudos, os quais totalizaram 23.605 participantes. A Figura 9 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 11).

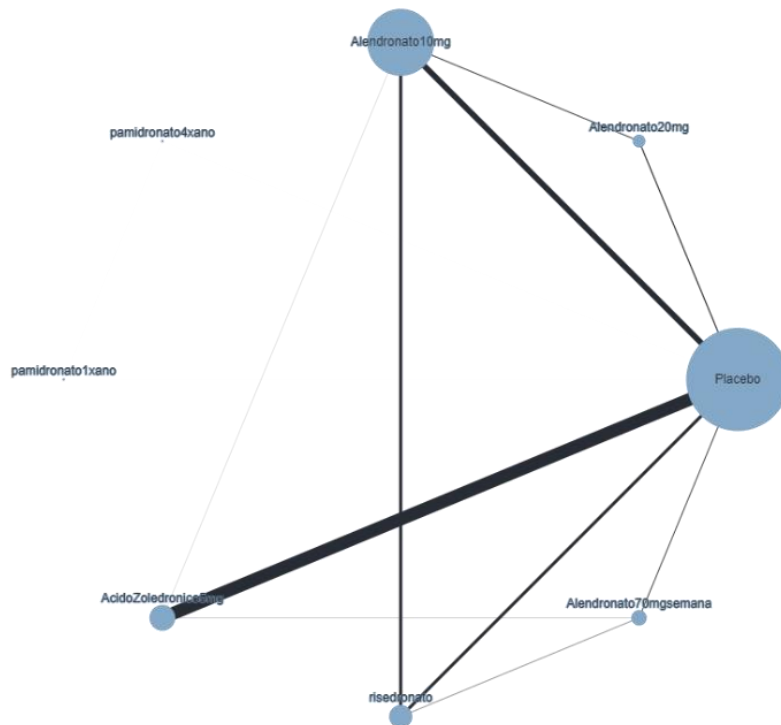


Figura 9. NMA para evento adverso em pacientes com osteoporose.

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 11. *League table* de eventos adversos em pacientes com osteoporose.

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

6.3.9. Evento adverso grave

A NMA foi composta por 39 estudos, os quais totalizaram 26.296 participantes. A Figura 10 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 12).

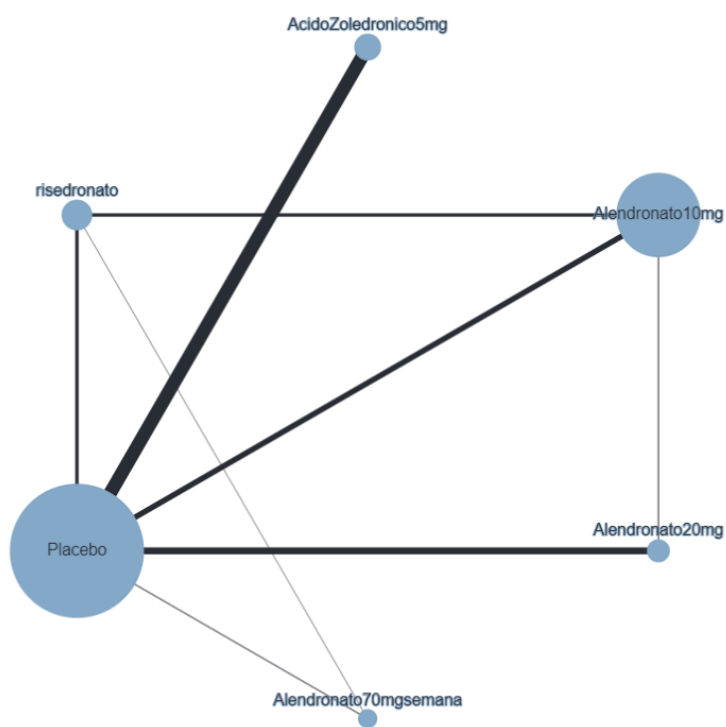


Figura 10. NMA para evento adverso grave em pacientes com osteoporose.

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

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

6.3.10. Evento adverso gastrointestinal

A NMA foi composta por 39 estudos, os quais totalizaram 26.413 participantes. A Figura 11 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 13).

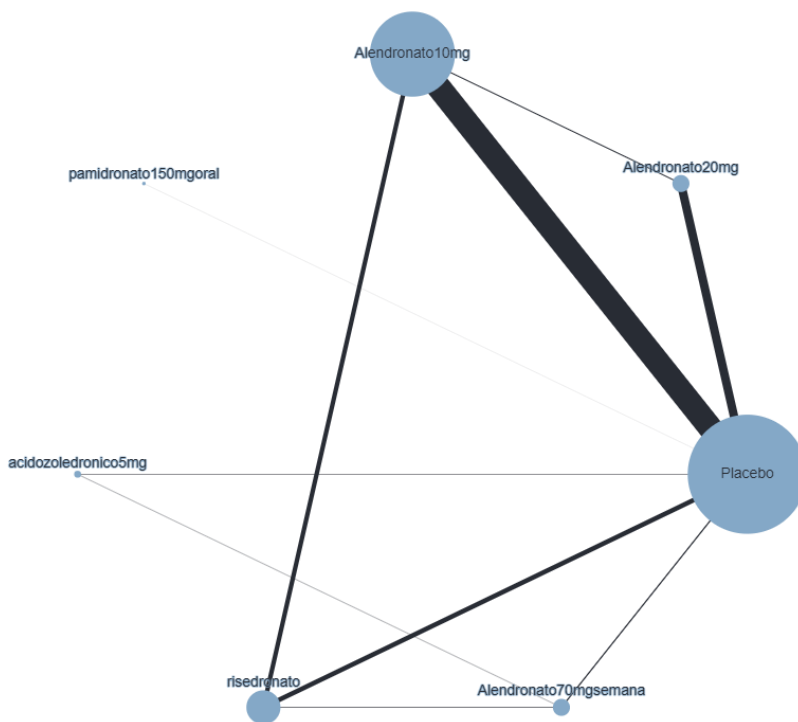


Figura 11. NMA para evento adverso gastrointestinal em pacientes com osteoporose.

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

Quadro 13. *League table* de evento adverso gastrointestinal em pacientes com osteoporose.

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

7. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA

7.1. FRATURA GERAL

Sete estudos incluídos apresentam baixo risco de viés, 15 risco intermediário e 14 apresentaram alto risco de viés, conforme apresentado anteriormente por meio da análise pelo ROB v2.0. A imprecisão dos resultados foi apresentada levando em consideração a confiabilidade do dado apresentado. Desta forma foram avaliados como sem preocupações quando o intervalo de confiança dos efeitos se mantém em um único lado da linha de não efeito ou não ultrapassa a área de equivalência, indicando que estes efeitos ocorrem em uma única direção. Ao contrário, a classificação “maiores preocupações” é dada quando o intervalo de confiança do resultado é largo se estende além da linha de não efeito e da área de equivalência, indicando que os efeitos ocorreram em ambas as direções (risco e proteção) e assim a análise de imprecisão indica se o resultado manterá seu efeito de aumento ou redução do desfecho. A heterogeneidade demonstrou que o valor estimado da variância entre os estudos para a meta-análise da rede é 0,61, demonstrando pouca variabilidade entre os estudos que não pode ser explicada pelo acaso. A incoerência demonstrou χ^2 de 5,42 com 3 graus de liberdade ($p = 0,143$), demonstrando que variação nas estimativas de efeito não são significantes. As comparações das intervenções que envolveram ácido zoledrônico apresentaram nível de confiança baixo e moderado, devido às preocupações frente a imprecisão e viés dos estudos (Quadro 14).

Quadro 14. Avaliação geral da evidência – fratura geral.

Comparações	n	Viés do estudo	Viés de publicação	Indirectness	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

Comparações	n	Viés do estudo	Viés de publicação	Indirectness	Imprecisão	Heterogeneidade	Incoerência	Avaliação Final
Ácido Zoledrônico 5 mg oral Pamidronato 150 mg oral	- 0	AP	BR	NP	GP	NP	NP	Baixo
Ácido Zoledrônico 5 mg oral 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 semana Alendronato 70 mg semana	- 0	AP	BR	NP	GP	NP	NP	Baixo
Alendronato 10 mg semana pamidronato 150 mg oral	- 0	AP	BR	NP	GP	NP	NP	Baixo
Alendronato 20 mg semana Alendronato 70 mg semana	- 0	AP	BR	NP	GP	NP	NP	Baixo
Alendronato 20 mg semana 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
Pamidronato 150 mg oral risedronato	- 0	AP	BR	NP	GP	NP	NP	Baixo

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

7.2. FRATURA VERTEBRAL

Cinco estudos incluídos apresentam baixo risco de viés, seis risco intermediário e cinco apresentaram alto risco de viés, conforme apresentado anteriormente por meio da análise pelo ROB v2.0. A imprecisão dos resultados foi apresentada levando em consideração a confiabilidade do dado apresentado. Desta forma, foram avaliados como sem preocupações quando o intervalo de confiança dos efeitos se mantém em um único lado da linha de não efeito ou não ultrapassa a área de equivalência, indicando que estes efeitos ocorrem em uma única direção. Ao contrário, a classificação “maiores preocupações” é dada quando o intervalo de confiança do resultado é largo se estende além da linha de não efeito e da área de equivalência, indicando que os efeitos ocorreram em ambas as direções (risco e proteção) e assim a análise de imprecisão indica se o resultado manterá seu efeito de aumento ou redução do desfecho. A heterogeneidade demonstrou que o valor estimado da variância entre os estudos para a meta-análise da rede é 0,68, demonstrando pouca variabilidade entre os estudos que não pode ser explicada pelo acaso. A incoerência demonstrou χ^2 de 0,00 com nenhum grau de liberdade ($p =$ não estimado), demonstrando que variação nas estimativas de efeito são significantes. As comparações das intervenções que envolveram ácido zoledrônico apresentaram nível de confiança muito baixo, devido as preocupações frente a imprecisão e viés dos estudos (Quadro 15).

Quadro 15. Avaliação geral da evidência – fratura vertebral.

Comparações	n	Viés do estudo	Viés de publicação	Indirectness	Imprecisão	Heterogeneidade	Incoerência	Avaliação final
Alendronato10mg - Placebo	3	GP	BR	NP	GP	NP	GP	Muito baixo
Alendronato20mg - Placebo	1	NP	BR	NP	GP	NP	GP	Muito baixo
Alendronato70mgsemana - Placebo	2	AP	BR	NP	GP	NP	GP	Muito baixo
pamidronato150mgoral - Placebo	1	AP	BR	NP	GP	NP	GP	Muito baixo
Placebo - risedronato	4	AP	BR	NP	NP	NP	GP	Baixo
AcidoZoledronico5mg Alendronato10mg	- 0	AP	BR	NP	NP	GP	GP	Muito baixo
AcidoZoledronico5mg Alendronato20mg	- 0	NP	BR	NP	GP	NP	GP	Muito baixo
AcidoZoledronico5mg Alendronato70mgsemana	- 0	AP	BR	NP	GP	NP	GP	Muito baixo
AcidoZoledronico5mg pamidronato150mgoral	- 0	AP	BR	NP	GP	NP	GP	Muito baixo
AcidoZoledronico5mg - risedronato	0	AP	BR	NP	GP	NP	GP	Muito baixo
Alendronato10mg - Alendronato20mg	0	AP	BR	NP	GP	NP	GP	Muito baixo
Alendronato10mg Alendronato70mgsemana	- 0	GP	BR	NP	GP	NP	GP	Muito baixo
Alendronato10mg pamidronato150mgoral	- 0	AP	BR	NP	GP	NP	GP	Muito baixo
Alendronato10mg - risedronato	0	AP	BR	NP	NP	GP	GP	Muito baixo
Alendronato20mg Alendronato70mgsemana	- 0	AP	BR	NP	GP	NP	GP	Muito baixo
Alendronato20mg pamidronato150mgoral	- 0	AP	BR	NP	GP	NP	GP	Muito baixo
Alendronato20mg - risedronato	0	AP	BR	NP	GP	NP	GP	Muito baixo
Alendronato70mgsemana pamidronato150mgoral	- 0	AP	BR	NP	GP	NP	GP	Muito baixo
Alendronato70mgsemana risedronato	- 0	AP	BR	NP	GP	NP	GP	Muito baixo
pamidronato150mgoral - risedronato	0	AP	BR	NP	GP	NP	GP	Muito baixo

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

7.3. FRATURA NÃO VERTEBRAL

Cinco estudos incluídos apresentam baixo risco de viés, cinco risco intermediário e cinco apresentaram alto risco de viés, conforme apresentado anteriormente por meio da análise pelo ROB v2.0. A imprecisão dos resultados foi apresentada levando em consideração a confiabilidade do dado apresentado. Desta forma foram avaliados como sem

preocupações quando o intervalo de confiança dos efeitos se mantém em um único lado da linha de não efeito ou não ultrapassa a área de equivalência, indicando que estes efeitos ocorrem em uma única direção. Ao contrário, a classificação “maiores preocupações” é dada quando o intervalo de confiança do resultado é largo se estende além da linha de não efeito e da área de equivalência, indicando que os efeitos ocorreram em ambas as direções (risco e proteção) e assim a análise de imprecisão indica se o resultado manterá seu efeito de aumento ou redução do desfecho. A heterogeneidade demonstrou que o valor estimado da variância entre os estudos para a meta-análise da rede é 0,15, demonstrando pouca variabilidade entre os estudos que não pode ser explicada pelo acaso. A incoerência demonstrou χ^2 de 0,00 com nenhum grau de liberdade ($p =$ não estimado), demonstrando que variação nas estimativas de efeito são significantes. As comparações das intervenções que envolveram ácido zoledrônico apresentaram nível de confiança muito baixo, devido as preocupações frente a imprecisão, incoerência e viés dos estudos (Quadro 16).

Quadro 16. Avaliação geral da evidência – fratura não vertebral.

Comparações	n	Viés do estudo	do	Viés de publicação	Indirectness	Imprecisão	Heterogeneidade	Incoerência	Avaliação final
AcidoZoledronico5mg - Placebo	5	AP		BR	NP	GP	NP	GP	Muito baixo
Alendronato10mg - Placebo	3	GP		BR	NP	GP	NP	GP	Muito baixo
Alendronato20mg - Placebo	1	NP		BR	NP	GP	NP	GP	Muito baixo
Alendronato70mgsemana - Placebo	2	AP		BR	NP	GP	NP	GP	Muito baixo
Placebo - risedronato	4	AP		BR	NP	GP	NP	GP	Muito baixo
AcidoZoledronico5mg Alendronato10mg	- 0	AP		BR	NP	GP	NP	GP	Muito baixo
AcidoZoledronico5mg Alendronato20mg	- 0	NP		BR	NP	GP	NP	GP	Muito baixo
AcidoZoledronico5mg Alendronato70mgsemana	- 0	AP		BR	NP	GP	NP	GP	Muito baixo
AcidoZoledronico5mg - risedronato	0	AP		BR	NP	GP	NP	GP	Muito baixo
Alendronato10mg Alendronato20mg	- 0	AP		BR	NP	GP	NP	GP	Muito baixo
Alendronato10mg Alendronato70mgsemana	- 0	AP		BR	NP	GP	NP	GP	Muito baixo
Alendronato10mg - risedronato	0	AP		BR	NP	GP	NP	GP	Muito baixo
Alendronato20mg Alendronato70mgsemana	- 0	AP		BR	NP	GP	NP	GP	Muito baixo
Alendronato20mg - risedronato	0	NP		BR	NP	GP	NP	GP	Muito baixo
Alendronato70mgsemana risedronato	- 0	AP		BR	NP	GP	NP	GP	Muito baixo

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

7.4. DENSIDADE MINERAL ÓSSEA – COLUNA VERTEBRAL

Cinco estudos incluídos apresentam baixo risco de viés, seis risco intermediário e cinco apresentaram alto risco de viés, conforme apresentado anteriormente por meio da análise pelo ROB v2.0. A imprecisão dos resultados foi apresentada levando em consideração a confiabilidade do dado apresentado. Desta forma, foram avaliados como sem preocupações quando o intervalo de confiança dos efeitos se mantém em um único lado da linha de não efeito ou não ultrapassa a área de equivalência, indicando que estes efeitos ocorrem em uma única direção. Ao contrário, a classificação “maiores preocupações” é dada quando o intervalo de confiança do resultado é largo se estende além da linha de não efeito e da área de equivalência, indicando que os efeitos ocorreram em ambas as direções (risco e proteção) e assim a análise de imprecisão indica se o resultado manterá seu efeito de aumento ou redução do desfecho. A heterogeneidade demonstrou que o valor estimado da variância entre os estudos para a meta-análise da rede é 26,30, demonstrando grande variabilidade entre os estudos que não pode ser explicada pelo acaso. A incoerência demonstrou χ^2 de 2,47 com 9 graus de liberdade ($p = 0,981$), demonstrando que variação nas estimativas de efeito não são significantes. As comparações das intervenções que envolveram ácido zoledrônico apresentaram nível de confiança baixo, devido às preocupações frente a imprecisão e viés dos estudos (Quadro 17).

Quadro 17. Avaliação geral da evidência – densidade mineral óssea da coluna vertebral

Comparações	n	Viés do estudo	Viés de publicação	Indirectness	Imprecisão	Heterogeneidade	Incoerência	Avaliação final
AcidoZoledronico5mg Alendronato70mgsemana	- 1	AP	BR	NP	GP	NP	NP	Baixo
AcidoZoledronico5mg - Placebo	8	AP	BR	NP	NP	GP	NP	Baixo
Alendronato10mg Alendronato20mg	- 6	GP	BR	NP	GP	NP	NP	Muito baixo
Alendronato10mg Alendronato40mg	- 1	GP	BR	NP	GP	NP	NP	Muito baixo
Alendronato10mg - Placebo	2 2	AP	BR	NP	NP	GP	NP	Baixo
Alendronato10mg - risedronato	3	AP	BR	NP	GP	NP	NP	Baixo
Alendronato20mg Alendronato40mg	- 1	GP	BR	NP	GP	NP	NP	Muito baixo
Alendronato20mg - Placebo	7	AP	BR	NP	NP	GP	NP	Baixo
Alendronato40mg - Placebo	1	GP	BR	NP	GP	NP	NP	Muito baixo
Alendronato70mgsemana - Placebo	3	AP	BR	NP	GP	NP	NP	Baixo
Alendronato70mgsemana risedronato	- 2	AP	BR	NP	GP	NP	NP	Baixo
pamidronato150mgoral - Placebo	2	AP	BR	NP	GP	NP	NP	Baixo
pamidronato1xano - Placebo	1	GP	BR	NP	GP	NP	NP	Muito baixo
pamidronato4xano - Placebo	1	GP	BR	NP	GP	NP	NP	Muito baixo

Comparações	n	Viés do estudo	Viés de publicação	Indirectness	Imprecisão	Heterogeneidade	Incoerência	Avaliação final
Placebo - risedronato	7	AP	BR	NP	GP	NP	NP	Baixo
pamidronato1xano	- 1	GP	BR	NP	GP	NP	NP	Muito baixo
pamidronato4xano								
AcidoZoledronico5mg	- 0	AP	BR	NP	GP	NP	NP	Baixo
Alendronato10mg								
AcidoZoledronico5mg	- 0	AP	BR	NP	GP	NP	NP	Baixo
Alendronato20mg								
AcidoZoledronico5mg	- 0	AP	BR	NP	GP	NP	NP	Baixo
Alendronato40mg								
AcidoZoledronico5mg	- 0	AP	BR	NP	GP	NP	NP	Baixo
pamidronato150mgoral								
AcidoZoledronico5mg	- 0	AP	BR	NP	GP	NP	NP	Baixo
pamidronato1xano								
AcidoZoledronico5mg	- 0	AP	BR	NP	GP	NP	NP	Baixo
pamidronato4xano								
AcidoZoledronico5mg - risedronato	0	AP	BR	NP	GP	NP	NP	Baixo
Alendronato10mg	- 0	AP	BR	NP	GP	NP	NP	Baixo
Alendronato70mgsemana								
Alendronato10mg	- 0	AP	BR	NP	GP	NP	NP	Baixo
pamidronato150mgoral								
Alendronato10mg	- 0	GP	BR	NP	GP	NP	NP	Muito baixo
pamidronato1xano								
Alendronato10mg	- 0	GP	BR	NP	GP	NP	NP	Muito baixo
pamidronato4xano								
Alendronato20mg	- 0	AP	BR	NP	GP	NP	NP	Baixo
Alendronato70mgsemana								
Alendronato20mg	- 0	AP	BR	NP	GP	NP	NP	Baixo
pamidronato150mgoral								
Alendronato20mg	- 0	GP	BR	NP	GP	NP	NP	Muito baixo
pamidronato1xano								
Alendronato20mg	- 0	GP	BR	NP	GP	NP	NP	Muito baixo
pamidronato4xano								
Alendronato20mg - risedronato	0	AP	BR	NP	GP	NP	NP	Baixo
Alendronato40mg	- 0	GP	BR	NP	GP	NP	NP	Muito baixo
Alendronato70mgsemana								
Alendronato40mg	- 0	AP	BR	NP	GP	NP	NP	Baixo
pamidronato150mgoral								
Alendronato40mg	- 0	GP	BR	NP	GP	NP	NP	Muito baixo
pamidronato1xano								
Alendronato40mg	- 0	GP	BR	NP	GP	NP	NP	Muito baixo
pamidronato4xano								
Alendronato40mg - risedronato	0	GP	BR	NP	GP	NP	NP	Muito baixo
Alendronato70mgsemana	- 0	AP	BR	NP	GP	NP	NP	Baixo
pamidronato150mgoral								
Alendronato70mgsemana	- 0	GP	BR	NP	GP	NP	NP	Muito baixo
pamidronato1xano								
Alendronato70mgsemana	- 0	GP	BR	NP	GP	NP	NP	Muito baixo
pamidronato4xano								
pamidronato150mgoral	- 0	GP	BR	NP	GP	NP	NP	Muito baixo
pamidronato1xano								

Comparações	n	Viés do estudo	Viés de publicação	Indirectness	Imprecisão	Heterogeneidade	Incoerência	Avaliação final
pamidronato150mgoral pamidronato4xano	- 0	GP	BR	NP	GP	NP	NP	Muito baixo
pamidronato150mgoral - risedronato	0	AP	BR	NP	GP	NP	NP	Baixo
pamidronato1xano - risedronato	0	GP	BR	NP	GP	NP	NP	Muito baixo
pamidronato4xano - risedronato	0	GP	BR	NP	GP	NP	NP	Muito baixo

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

7.5. DENSIDADE MINERAL ÓSSEA – COLO FEMORAL

Cinco estudos incluídos apresentam baixo risco de viés, seis risco intermediário e cinco apresentaram alto risco de viés, conforme apresentado anteriormente por meio da análise pelo ROB v2.0. A imprecisão dos resultados foi apresentada levando em consideração a confiabilidade do dado apresentado. Desta forma foram avaliados como sem preocupações quando o intervalo de confiança dos efeitos se mantém em um único lado da linha de não efeito ou não ultrapassa a área de equivalência, indicando que estes efeitos ocorrem em uma única direção. Ao contrário, a classificação “maiores preocupações” é dada quando o intervalo de confiança do resultado é largo se estende além da linha de não efeito e da área de equivalência, indicando que os efeitos ocorreram em ambas as direções (risco e proteção) e assim a análise de imprecisão indica se o resultado manterá seu efeito de aumento ou redução do desfecho. A heterogeneidade demonstrou que o valor estimado da variância entre os estudos para a meta-análise da rede é 13,15, demonstrando grande variabilidade entre os estudos que não pode ser explicada pelo acaso. A incoerência demonstrou χ^2 de 2,67 com 5 graus de liberdade ($p = 0,751$), demonstrando que variação nas estimativas de efeito não são significantes. As comparações das intervenções que envolveram ácido zoledrônico apresentaram nível de confiança muito baixo e baixo, devido às preocupações frente a imprecisão e viés dos estudos (Quadro 18).

Quadro 18. Avaliação geral da evidência – densidade mineral óssea do colo femoral

Comparações	n	Viés do estudo	Viés de publicação	Indirectness	Imprecisão	Heterogeneidade	Incoerência	Avaliação final
AcidoZoledronico5mg - Placebo	7	AP	BR	NP	NP	GP	NP	Baixo
Alendronato10mg Alendronato20mg	- 5	GP	BR	NP	GP	NP	NP	Muito baixo
Alendronato10mg - Placebo	1 9	AP	BR	NP	NP	GP	NP	Baixo
Alendronato10mg - risedronato	3	GP	BR	NP	GP	NP	NP	Muito baixo
Alendronato20mg - Placebo	5	GP	BR	NP	NP	GP	NP	Muito baixo

Comparações	n	Viés do estudo	Viés de publicação	Indirectness	Imprecisão	Heterogeneidade	Incoerência	Avaliação final
Alendronato70mgsemana - Placebo	2	AP	BR	NP	GP	NP	NP	Baixo
Alendronato70mgsemana risedronato	- 2	AP	BR	NP	GP	NP	NP	Baixo
pamidronato150mgoral - Placebo	1	AP	BR	NP	GP	NP	NP	Baixo
pamidronato1xano - Placebo	1	GP	BR	NP	GP	NP	NP	Muito baixo
pamidronato4xano - Placebo	1	GP	BR	NP	GP	NP	NP	Muito baixo
Placebo - risedronato	5	AP	BR	NP	GP	NP	NP	Baixo
pamidronato1xano pamidronato4xano	- 1	GP	BR	NP	GP	NP	NP	Muito baixo
AcidoZoledronico5mg Alendronato10mg	- 0	AP	BR	NP	GP	NP	NP	Baixo
AcidoZoledronico5mg Alendronato20mg	- 0	AP	BR	NP	GP	NP	NP	Baixo
AcidoZoledronico5mg Alendronato70mgsemana	- 0	AP	BR	NP	GP	NP	NP	Baixo
AcidoZoledronico5mg pamidronato150mgoral	- 0	AP	BR	NP	GP	NP	NP	Baixo
AcidoZoledronico5mg pamidronato1xano	- 0	GP	BR	NP	GP	NP	NP	Muito baixo
AcidoZoledronico5mg pamidronato4xano	- 0	GP	BR	NP	GP	NP	NP	Muito baixo
AcidoZoledronico5mg - risedronato	0	AP	BR	NP	GP	NP	NP	Baixo
Alendronato10mg Alendronato70mgsemana	- 0	AP	BR	NP	GP	NP	NP	Baixo
Alendronato10mg pamidronato150mgoral	- 0	AP	BR	NP	GP	NP	NP	Baixo
Alendronato10mg pamidronato1xano	- 0	GP	BR	NP	GP	NP	NP	Muito baixo
Alendronato10mg pamidronato4xano	- 0	GP	BR	NP	GP	NP	NP	Muito baixo
Alendronato20mg Alendronato70mgsemana	- 0	AP	BR	NP	GP	NP	NP	Baixo
Alendronato20mg pamidronato150mgoral	- 0	AP	BR	NP	GP	NP	NP	Baixo
Alendronato20mg pamidronato1xano	- 0	GP	BR	NP	GP	NP	NP	Muito baixo
Alendronato20mg pamidronato4xano	- 0	GP	BR	NP	GP	NP	NP	Muito baixo
Alendronato20mg - risedronato	0	GP	BR	NP	GP	NP	NP	Muito baixo
Alendronato70mgsemana pamidronato150mgoral	- 0	AP	BR	NP	GP	NP	NP	Baixo
Alendronato70mgsemana pamidronato1xano	- 0	GP	BR	NP	GP	NP	NP	Muito baixo
Alendronato70mgsemana pamidronato4xano	- 0	GP	BR	NP	GP	NP	NP	Muito baixo
pamidronato150mgoral pamidronato1xano	- 0	GP	BR	NP	GP	NP	NP	Muito baixo
pamidronato150mgoral pamidronato4xano	- 0	GP	BR	NP	GP	NP	NP	Muito baixo

Comparações	n	Viés do estudo	Viés de publicação	Indirectness	Imprecisão	Heterogeneidade	Incoerência	Avaliação final
pamidronato150mgoral - risedronato	0	AP	BR	NP	GP	NP	NP	Baixo
pamidronato1xano - risedronato	0	GP	BR	NP	GP	NP	NP	Muito baixo
pamidronato4xano - risedronato	0	GP	BR	NP	GP	NP	NP	Muito baixo

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

7.6. DENSIDADE MINERAL ÓSSEA – QUADRIL

Cinco estudos incluídos apresentam baixo risco de viés, seis risco intermediário e cinco apresentaram alto risco de viés, conforme apresentado anteriormente por meio da análise pelo ROB v2.0. A imprecisão dos resultados foi apresentada levando em consideração a confiabilidade do dado apresentado. Desta forma, foram avaliados como sem preocupações quando o intervalo de confiança dos efeitos se mantém em um único lado da linha de não efeito ou não ultrapassa a área de equivalência, indicando que estes efeitos ocorrem em uma única direção. Ao contrário, a classificação “maiores preocupações” é dada quando o intervalo de confiança do resultado é largo se estende além da linha de não efeito e da área de equivalência, indicando que os efeitos ocorreram em ambas as direções (risco e proteção) e assim a análise de imprecisão indica se o resultado manterá seu efeito de aumento ou redução do desfecho. A heterogeneidade demonstrou que o valor estimado da variância entre os estudos para a meta-análise da rede é 11,21, demonstrando grande variabilidade entre os estudos que não pode ser explicada pelo acaso. A incoerência demonstrou χ^2 de 3,99 com 8 graus de liberdade ($p = 0,858$), demonstrando que variação nas estimativas de efeito não são significantes. As comparações das intervenções que envolveram ácido zoledrônico apresentaram nível de confiança muito baixo e baixo, devido às preocupações frente a imprecisão e viés dos estudos (Quadro 18).

Quadro 18. Avaliação geral da evidência – densidade mineral óssea do quadril

Comparações	n	Viés do estudo	Viés de publicação	Indirectness	Imprecisão	Heterogeneidade	Incoerência	Avaliação final
AcidoZoledronico5mg - Placebo	7	AP	BR	NP	NP	GP	NP	Baixo
Alendronato10mg - Alendronato20mg	3	GP	BR	NP	GP	NP	NP	Muito baixo
Alendronato10mg - Alendronato40mg	1	GP	BR	NP	GP	NP	NP	Muito baixo
Alendronato10mg - Placebo	14	AP	BR	NP	NP	GP	NP	Baixo
Alendronato10mg - risedronato	3	GP	BR	NP	GP	NP	NP	Muito baixo

Comparações	n	Viés do estudo	Viés de publicação	Indirectnes	Imprecisão	Heterogeneidad e	Incoerência	Avaliação final
Alendronato20mg Alendronato40mg	- 1	GP	BR	NP	GP	NP	NP	Muito baixo
Alendronato20mg Placebo	- 4	AP	BR	NP	NP	GP	NP	Baixo
Alendronato40mg Placebo	- 1	GP	BR	NP	GP	NP	NP	Muito baixo
Alendronato70mgsemana - Placebo	3	AP	BR	NP	GP	NP	NP	Baixo
Alendronato70mgsemana - risedronato	2	AP	BR	NP	GP	NP	NP	Baixo
pamidronato1xano Placebo	- 1	GP	BR	NP	GP	NP	NP	Muito baixo
pamidronato4xano Placebo	- 1	GP	BR	NP	GP	NP	NP	Muito baixo
Placebo - risedronato	2	AP	BR	NP	GP	NP	NP	Baixo
pamidronato1xano pamidronato4xano	- 1	GP	BR	NP	GP	NP	NP	Muito baixo
AcidoZoledronico5mg Alendronato10mg	- 0	AP	BR	NP	GP	NP	NP	Baixo
AcidoZoledronico5mg Alendronato20mg	- 0	AP	BR	NP	GP	NP	NP	Baixo
AcidoZoledronico5mg Alendronato40mg	- 0	AP	BR	NP	GP	NP	NP	Baixo
AcidoZoledronico5mg Alendronato70mgsemana	- 0	AP	BR	NP	GP	NP	NP	Baixo
AcidoZoledronico5mg pamidronato1xano	- 0	GP	BR	NP	GP	NP	NP	Muito baixo
AcidoZoledronico5mg pamidronato4xano	- 0	GP	BR	NP	GP	NP	NP	Muito baixo
AcidoZoledronico5mg risedronato	- 0	AP	BR	NP	GP	NP	NP	Baixo
Alendronato10mg Alendronato70mgsemana	- 0	AP	BR	NP	GP	NP	NP	Baixo
Alendronato10mg pamidronato1xano	- 0	GP	BR	NP	GP	NP	NP	Muito baixo
Alendronato10mg pamidronato4xano	- 0	GP	BR	NP	GP	NP	NP	Muito baixo
Alendronato20mg Alendronato70mgsemana	- 0	AP	BR	NP	GP	NP	NP	Baixo
Alendronato20mg pamidronato1xano	- 0	GP	BR	NP	GP	NP	NP	Muito baixo
Alendronato20mg pamidronato4xano	- 0	GP	BR	NP	GP	NP	NP	Muito baixo
Alendronato20mg risedronato	- 0	AP	BR	NP	GP	NP	NP	Baixo
Alendronato40mg Alendronato70mgsemana	- 0	GP	BR	NP	GP	NP	NP	Muito baixo

Comparações	n	Viés do estudo	Viés de publicação	Indirectnes	Imprecisã o	Heterogeneidad e	Incoerênci a	Avaliaçã o final
Alendronato40mg pamidronato1xano	- 0	GP	BR	NP	GP	NP	NP	Muito baixo
Alendronato40mg pamidronato4xano	- 0	GP	BR	NP	GP	NP	NP	Muito baixo
Alendronato40mg risedronato	- 0	GP	BR	NP	GP	NP	NP	Muito baixo
Alendronato70mgsemana - pamidronato1xano	0	GP	BR	NP	GP	NP	NP	Muito baixo
Alendronato70mgsemana - pamidronato4xano	0	GP	BR	NP	GP	NP	NP	Muito baixo
pamidronato1xano risedronato	- 0	GP	BR	NP	GP	NP	NP	Muito baixo
pamidronato4xano risedronato	- 0	GP	BR	NP	GP	NP	NP	Muito baixo

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

7.7. DENSIDADE MINERAL ÓSSEA – TROCANTER

Cinco estudos incluídos apresentam baixo risco de viés, seis risco intermediário e cinco apresentaram alto risco de viés, conforme apresentado anteriormente por meio da análise pelo ROB v2.0. A imprecisão dos resultados foi apresentada levando em consideração a confiabilidade do dado apresentado. Desta forma, foram avaliados como sem preocupações quando o intervalo de confiança dos efeitos se mantém em um único lado da linha de não efeito ou não ultrapassa a área de equivalência, indicando que estes efeitos ocorrem em uma única direção. Ao contrário, a classificação “maiores preocupações” é dada quando o intervalo de confiança do resultado é largo se estende além da linha de não efeito e da área de equivalência, indicando que os efeitos ocorreram em ambas as direções (risco e proteção) e assim a análise de imprecisão indica se o resultado manterá seu efeito de aumento ou redução do desfecho. A heterogeneidade demonstrou que o valor estimado da variância entre os estudos para a meta-análise da rede é 31,08, demonstrando grande variabilidade entre os estudos que não pode ser explicada pelo acaso. A incoerência demonstrou χ^2 de 6,83 com 6 graus de liberdade ($p = 0,336$), demonstrando que variação nas estimativas de efeito não são significantes. As comparações das intervenções que envolveram ácido zoledrônico apresentaram nível de confiança baixo, devido às preocupações frente a imprecisão e viés dos estudos (Quadro 19).

Quadro 19. Avaliação geral da evidência – densidade mineral óssea do trocanter.

Comparações	n	Viés do estudo	Viés de publicação	Indirectnes	Imprecisã o	Heterogeneidad e	Incoerênci a	Avaliaçã o final
Alendronato10mg Alendronato20mg	- 5	AP	BR	NP	GP	NP	NP	Baixo

Comparações	n	Viés do estudo	Viés de publicação	Indirectnes	Imprecisã	Heterogeneidad	Incoerênci	Avaliaçã
				s	o	e	a	o final
Alendronato10mg Placebo	- 16	AP	BR	NP	NP	GP	NP	Baixo
Alendronato10mg risedronato	- 3	AP	BR	NP	GP	NP	NP	Baixo
Alendronato20mg Placebo	- 6	AP	BR	NP	GP	NP	NP	Baixo
Alendronato70mgseman a - Placebo	3	AP	BR	NP	GP	NP	NP	Baixo
Alendronato70mgseman a - risedronato	2	AP	BR	NP	GP	NP	NP	Baixo
acidozoledronico5mg Placebo	- 2	AP	BR	NP	GP	NP	NP	Baixo
pamidronato1xano Placebo	- 1	AP	BR	NP	GP	NP	NP	Baixo
pamidronato4xano Placebo	- 1	AP	BR	NP	GP	NP	NP	Baixo
Placebo - risedronato	5	AP	BR	NP	GP	NP	NP	Baixo
pamidronato1xano pamidronato4xano	- 1	AP	BR	NP	GP	NP	NP	Baixo
Alendronato10mg Alendronato70mgseman a	- 0	AP	BR	NP	GP	NP	NP	Baixo
acidozoledronico5mg Alendronato10mg	- 0	AP	BR	NP	GP	NP	NP	Baixo
Alendronato10mg pamidronato1xano	- 0	AP	BR	NP	GP	NP	NP	Baixo
Alendronato10mg pamidronato4xano	- 0	AP	BR	NP	GP	NP	NP	Baixo
Alendronato20mg Alendronato70mgseman a	- 0	AP	BR	NP	GP	NP	NP	Baixo
acidozoledronico5mg Alendronato20mg	- 0	AP	BR	NP	GP	NP	NP	Baixo
Alendronato20mg pamidronato1xano	- 0	AP	BR	NP	GP	NP	NP	Baixo
Alendronato20mg pamidronato4xano	- 0	AP	BR	NP	GP	NP	NP	Baixo
Alendronato20mg risedronato	- 0	AP	BR	NP	GP	NP	NP	Baixo
acidozoledronico5mg Alendronato70mgseman a	- 0	AP	BR	NP	GP	NP	NP	Baixo
Alendronato70mgseman a - pamidronato1xano	0	AP	BR	NP	GP	NP	NP	Baixo
Alendronato70mgseman a - pamidronato4xano	0	AP	BR	NP	GP	NP	NP	Baixo
acidozoledronico5mg pamidronato1xano	- 0	AP	BR	NP	GP	NP	NP	Baixo
acidozoledronico5mg pamidronato4xano	- 0	AP	BR	NP	GP	NP	NP	Baixo
acidozoledronico5mg risedronato	- 0	AP	BR	NP	GP	NP	NP	Baixo

Comparações	n	Viés do estudo	Viés de publicação	Indirectnes	Imprecisã	Heterogeneidad	Incoerênci	Avaliaçã
				s	o	e	a	o final
pamidronato1xano risedronato	- 0	AP	BR	NP	GP	NP	NP	Baixo
pamidronato4xano risedronato	- 0	AP	BR	NP	GP	NP	NP	Baixo

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

7.8. EVENTO ADVERSO

Cinco estudos incluídos apresentam baixo risco de viés, seis risco intermediário e cinco apresentaram alto risco de viés, conforme apresentado anteriormente por meio da análise pelo ROB v2.0. A imprecisão dos resultados foi apresentada levando em consideração a confiabilidade do dado apresentado. Desta forma, foram avaliados como sem preocupações quando o intervalo de confiança dos efeitos se mantém em um único lado da linha de não efeito ou não ultrapassa a área de equivalência, indicando que estes efeitos ocorrem em uma única direção. Ao contrário, a classificação “maiores preocupações” é dada quando o intervalo de confiança do resultado é largo se estende além da linha de não efeito e da área de equivalência, indicando que os efeitos ocorreram em ambas as direções (risco e proteção) e assim a análise de imprecisão indica se o resultado manterá seu efeito de aumento ou redução do desfecho. A heterogeneidade demonstrou que o valor estimado da variância entre os estudos para a meta-análise da rede é 0,01, demonstrando grande variabilidade entre os estudos que pode ser explicada pelo acaso. A incoerência demonstrou χ^2 de 14,96 com 6 graus de liberdade ($p = 0,021$), demonstrando que variação nas estimativas de efeito são significantes. As comparações das intervenções que envolveram ácido zoledrônico apresentaram nível de confiança muito baixo e baixo, devido às preocupações frente a imprecisão e viés dos estudos (Quadro 20).

Quadro 20. Avaliação geral da evidência – evento adverso

Comparações	n	Viés do estudo	Viés de publicação	Indirectnes	Imprecisã	Heterogeneidad	Incoerênci	Avaliaçã
				s	o	e	a	o final
AcidoZoledronico5mg Alendronato10mg	- 1	AP	BR	NP	GP	NP	GP	Muito baixo
AcidoZoledronico5mg Alendronato70mgseman a	- 1	AP	BR	NP	NP	GP	NP	Baixo
AcidoZoledronico5mg Placebo	- 8	AP	BR	NP	NP	GP	NP	Baixo
Alendronato10mg Alendronato20mg	- 5	AP	BR	NP	GP	NP	NP	Baixo
Alendronato10mg Placebo	- 22	GP	BR	NP	GP	NP	NP	Muito baixo

Comparações	n	Viés do estudo	Viés de publicação	Indirectnes	Imprecisã	Heterogeneidad	Incoerênci	Avaliaçã
				s	o	e	a	o final
Alendronato10mg risedronato	- 3	AP	BR	NP	GP	NP	NP	Baixo
Alendronato20mg Placebo	- 5	GP	BR	NP	GP	NP	NP	Muito baixo
Alendronato70mgseman a - Placebo	4	AP	BR	NP	GP	NP	NP	Baixo
Alendronato70mgseman a - risedronato	1	AP	BR	NP	GP	NP	NP	Baixo
pamidronato1xano Placebo	- 1	GP	BR	NP	GP	NP	GP	Muito baixo
pamidronato4xano Placebo	- 1	GP	BR	NP	GP	NP	GP	Muito baixo
Placebo - risedronato	6	AP	BR	NP	GP	NP	NP	Baixo
pamidronato1xano pamidronato4xano	- 1	GP	BR	NP	GP	NP	GP	Muito baixo
AcidoZoledronico5mg Alendronato20mg	- 0	AP	BR	NP	GP	NP	GP	Muito baixo
AcidoZoledronico5mg pamidronato1xano	- 0	AP	BR	NP	GP	NP	GP	Muito baixo
AcidoZoledronico5mg pamidronato4xano	- 0	AP	BR	NP	GP	NP	GP	Muito baixo
AcidoZoledronico5mg risedronato	- 0	AP	BR	NP	GP	NP	GP	Muito baixo
Alendronato10mg Alendronato70mgseman a	- 0	AP	BR	NP	GP	NP	GP	Muito baixo
Alendronato10mg pamidronato1xano	- 0	GP	BR	NP	GP	NP	GP	Muito baixo
Alendronato10mg pamidronato4xano	- 0	GP	BR	NP	GP	NP	GP	Muito baixo
Alendronato20mg Alendronato70mgseman a	- 0	AP	BR	NP	GP	NP	GP	Muito baixo
Alendronato20mg pamidronato1xano	- 0	GP	BR	NP	GP	NP	GP	Muito baixo
Alendronato20mg pamidronato4xano	- 0	GP	BR	NP	GP	NP	GP	Muito baixo
Alendronato20mg risedronato	- 0	AP	BR	NP	GP	NP	GP	Muito baixo
Alendronato70mgseman a - pamidronato1xano	0	GP	BR	NP	GP	NP	GP	Muito baixo
Alendronato70mgseman a - pamidronato4xano	0	GP	BR	NP	GP	NP	GP	Muito baixo
pamidronato1xano risedronato	- 0	GP	BR	NP	GP	NP	GP	Muito baixo
pamidronato4xano risedronato	- 0	GP	BR	NP	GP	NP	GP	Muito baixo

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

7.9. EVENTO ADVERSO GRAVE

Cinco estudos incluídos apresentam baixo risco de viés, seis risco intermediário e cinco apresentaram alto risco de viés, conforme apresentado anteriormente por meio da análise pelo ROB v2.0. A imprecisão dos resultados foi apresentada levando em consideração a confiabilidade do dado apresentado. Desta forma, foram avaliados como sem preocupações quando o intervalo de confiança dos efeitos se mantém em um único lado da linha de não efeito ou não ultrapassa a área de equivalência, indicando que estes efeitos ocorrem em uma única direção. Ao contrário, a classificação “maiores preocupações” é dada quando o intervalo de confiança do resultado é largo se estende além da linha de não efeito e da área de equivalência, indicando que os efeitos ocorreram em ambas as direções (risco e proteção) e assim a análise de imprecisão indica se o resultado manterá seu efeito de aumento ou redução do desfecho. A heterogeneidade demonstrou que o valor estimado da variância entre os estudos para a meta-análise da rede é 0,019, demonstrando grande variabilidade entre os estudos que pode ser explicada pelo acaso. A incoerência demonstrou χ^2 de 5,81 com 5 graus de liberdade ($p = 0,325$), demonstrando que variação nas estimativas de efeito não são significantes. As comparações das intervenções que envolveram ácido zoledrônico apresentaram nível de confiança baixo, devido às preocupações frente a imprecisão e viés dos estudos (Quadro 21).

Quadro 21. Avaliação geral da evidência – evento adverso grave.

Comparações	n	Viés do estudo	Viés de publicação	Indirectnes	Imprecisã	Heterogeneidad	Incoerênci	Avaliaçã
		o	o	s	o	e	a	o final
AcidoZoledronico5mg - Placebo	7	AP	BR	NP	GP	NP	NP	Baixo
Alendronato10mg - Alendronato20mg	5	AP	BR	NP	GP	NP	NP	Baixo
Alendronato10mg - Placebo	19	AP	BR	NP	GP	NP	NP	Baixo
Alendronato10mg - risedronato	3	AP	BR	NP	GP	NP	NP	Baixo
Alendronato20mg - Placebo	6	AP	BR	NP	GP	NP	NP	Baixo
Alendronato70mgsemana - Placebo	4	AP	BR	NP	NP	GP	GP	Muito baixo
Alendronato70mgsemana - risedronato	1	AP	BR	NP	NP	GP	GP	Muito baixo
Placebo - risedronato	5	AP	BR	NP	GP	NP	NP	Baixo
AcidoZoledronico5mg - Alendronato10mg	0	AP	BR	NP	GP	NP	NP	Baixo
AcidoZoledronico5mg - Alendronato20mg	0	AP	BR	NP	GP	NP	NP	Baixo
AcidoZoledronico5mg - Alendronato70mgsemana	0	AP	BR	NP	NP	GP	NP	Baixo

Comparações	n	Viés do estudo	Viés de publicação	Indirectness	Imprecisão	Heterogeneidade	Incoerência	Avaliação final
AcidoZoledronico5mg risedronato	- 0	AP	BR	NP	GP	NP	NP	Baixo
Alendronato10mg Alendronato70mgsemana	- 0	AP	BR	NP	GP	NP	NP	Baixo
Alendronato20mg Alendronato70mgsemana	- 0	AP	BR	NP	NP	GP	NP	Baixo
Alendronato20mg risedronato	- 0	AP	BR	NP	GP	NP	NP	Baixo

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

7.10. EVENTO ADVERSO GASTROINTESTINAL

Cinco estudos incluídos apresentam baixo risco de viés, seis risco intermediário e cinco apresentaram alto risco de viés, conforme apresentado anteriormente por meio da análise pelo ROB v2.0. A imprecisão dos resultados foi apresentada levando em consideração a confiabilidade do dado apresentado. Desta forma, foram avaliados como sem preocupações quando o intervalo de confiança dos efeitos se mantém em um único lado da linha de não efeito ou não ultrapassa a área de equivalência, indicando que estes efeitos ocorrem em uma única direção. Ao contrário, a classificação “maiores preocupações” é dada quando o intervalo de confiança do resultado é largo se estende além da linha de não efeito e da área de equivalência, indicando que os efeitos ocorreram em ambas as direções (risco e proteção) e assim a análise de imprecisão indica se o resultado manterá seu efeito de aumento ou redução do desfecho. A heterogeneidade demonstrou que o valor estimado da variância entre os estudos para a meta-análise da rede é 0,008, demonstrando grande variabilidade entre os estudos que pode ser explicada pelo acaso. A incoerência demonstrou χ^2 de 2,35 com 6 graus de liberdade ($p = 0,884$), demonstrando que variação nas estimativas de efeito não são significantes. As comparações das intervenções que envolveram ácido zoledrônico apresentaram nível de confiança baixo a moderado, devido às preocupações frente a imprecisão e viés dos estudos (Quadro 22).

Quadro 22. Avaliação geral da evidência – evento adverso gastrointestinal.

Comparações	n	Viés do estudo	Viés de publicação	Indirectness	Imprecisão	Heterogeneidade	Incoerência	Avaliação final
Alendronato10mg Alendronato20mg	- 4	AP	BR	NP	GP	NP	NP	Baixo
Alendronato10mg - Placebo	2 2	AP	BR	NP	NP	GP	NP	Baixo
Alendronato10mg - risedronato	3	AP	BR	NP	GP	NP	NP	Baixo

Comparações	n	Viés do estudo	Viés de publicação	Indirectness	Imprecisão	Heterogeneidade	Incoerência	Avaliação final
Alendronato20mg - Placebo	5	AP	BR	NP	GP	NP	NP	Baixo
Alendronato70mgsemana - Placebo	4	AP	BR	NP	GP	NP	NP	Baixo
acidozoledronico5mg Alendronato70mgsemana	- 1	AP	BR	NP	GP	NP	NP	Baixo
Alendronato70mgsemana risedronato	- 1	AP	BR	NP	GP	NP	NP	Baixo
acidozoledronico5mg - Placebo	1	NP	BR	NP	GP	NP	NP	Moderado
pamidronato150mgoral - Placebo	1	AP	BR	NP	GP	NP	NP	Baixo
Placebo - risedronato	7	AP	BR	NP	GP	NP	NP	Baixo
Alendronato10mg Alendronato70mgsemana	- 0	AP	BR	NP	GP	NP	NP	Baixo
acidozoledronico5mg Alendronato10mg	- 0	AP	BR	NP	GP	NP	NP	Baixo
Alendronato10mg pamidronato150mgoral	- 0	AP	BR	NP	GP	NP	NP	Baixo
Alendronato20mg Alendronato70mgsemana	- 0	AP	BR	NP	GP	NP	NP	Baixo
acidozoledronico5mg Alendronato20mg	- 0	NP	BR	NP	GP	NP	NP	Moderado
Alendronato20mg pamidronato150mgoral	- 0	AP	BR	NP	GP	NP	NP	Baixo
Alendronato20mg - risedronato	0	AP	BR	NP	GP	NP	NP	Baixo
Alendronato70mgsemana pamidronato150mgoral	- 0	AP	BR	NP	GP	NP	NP	Baixo
acidozoledronico5mg pamidronato150mgoral	- 0	AP	BR	NP	GP	NP	NP	Baixo
acidozoledronico5mg - risedronato	0	AP	BR	NP	GP	NP	NP	Baixo
pamidronato150mgoral - risedronato	0	AP	BR	NP	GP	NP	NP	Baixo

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

8. LIMITAÇÕES

Os estudos incluídos não compararam de forma direta todos os medicamentos e desfechos avaliados, desta forma foi realizada a NMA. A NMA visa a fornecer uma estimativa global da eficácia ou segurança de vários tratamentos que não foram antes diretamente comparados com a precisão adequada, assim como integra efeitos diretos e indiretos de todo o conjunto de evidências. Este tipo de método é preferível à meta-análise de pares convencional, uma vez que usa evidência indireta para justificar comparações entre todos os tratamentos, permitindo assim a estimativa de efeitos comparativos que não foram investigados com precisão em ensaios clínicos randomizados.

Além disso, a capacidade do NMA de avaliar quantitativamente as intervenções que não foram diretamente comparadas nos estudos auxilia no processo de desenvolvimento de diretrizes. Isso ocorre porque, na ausência de evidências comparativas, os grupos de desenvolvimento de diretrizes se apoiarão mais fortemente na opinião de

especialistas. Além disso, a análise coletiva de evidências diretas e indiretas fortalece a base de evidências. Embora a NMA seja uma ferramenta poderosa para pesquisa de eficácia comparativa, é mais complexo do que a meta-análise de pares. O pressuposto de transitividade é rigoroso, o que é essencial considerar ao longo de todo o processo de NMA. A meta-análise de rede permite comparações indiretas, incorporando mais dados na análise, abordando assim o quadro geral, enquanto uma única meta-análise de pares oferece uma imagem fragmentada.

Os estudos incluídos na NMA apresentaram como principal limitação o viés de seleção do resultado reportado e mensuração do desfecho, no entanto o risco de viés geral é moderado. A avaliação geral da evidência foi de muito baixa a moderada, principalmente devido à heterogeneidade, incoerência e imprecisão das comparações realizada na rede.

Há estudos únicos que são responsáveis pela evidência direta, no entanto ao menos 2 estudos foram responsáveis pelas evidências indiretas, demonstrando que há uma predominância de comparações diretas que suportam as análises indiretas. No entanto, ao avaliar a magnitude da inconsistência entre a evidência direta e indireta por estudo e grupo de comparação, verificou-se baixa inconsistência. Nesse sentido, resultados da NMA devem ser interpretados no contexto da rede específica e para os tratamentos avaliados nesta análise. Desta forma, não devem ser realizadas extrapolações para outras populações ou comparações com outros tratamentos.

9. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os estudos analisados neste PTC evidenciam, com base em revisões sistemáticas e ECRs, que o tratamento com ZOL em relação aos bisfosfonatos de uso oral atualmente oferecidos pelo SUS não apresenta diferenças significativas em termos de eficácia e segurança. Não foram identificados estudos que avaliem estes medicamentos para a população de interesse (pacientes com osteoporose, com intolerância e dificuldade de deglutição), assim a evidência disponível é proveniente de pacientes com osteoporose primária. Ressalta-se ainda que não foram identificados estudos que tenham avaliado pamidronato intravenoso para o tratamento de osteoporose.

Assim o ZOL é uma alternativa viável para pacientes com osteoporose, uma vez que parece não ser inferior aos bisfosfonatos de uso oral atualmente oferecidos pelo SUS e é superior quando comparado ao placebo. Adicionalmente, também é uma alternativa viável para substituição do pamidronato, uma vez que este é atualmente recomendado no PCDT e não possui indicação em bula para o tratamento de pacientes com osteoporose.

REFERÊNCIAS

1. Saúde. BMD. Diretrizes metodológicas : elaboração de pareceres técnico-científicos. In: Secretaria de Ciência T, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde, editor. 2021.
2. Brasil. Diretrizes metodológicas : Diretriz de Avaliação Econômica. In: Ministério da Saúde SdC, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia, editor. 2ª Edição ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2014.
3. Higgins J, Savović J, Page M. Revised Cochrane risk of bias tool for randomized trials (RoB 2.0). Version; 2016.
4. Papakonstantinou T, Nikolakopoulou A, Higgins JPT, Egger M, Salanti G. CINeMA: Software for semiautomated assessment of the confidence in the results of network meta-analysis. *Campbell Systematic Reviews*. 2020;16(1):e1080.
5. Nikolakopoulou A, Higgins JPT, Papakonstantinou T, Chaimani A, Del Giovane C, Egger M, et al. CINeMA: An approach for assessing confidence in the results of a network meta-analysis. *PLoS medicine*. 2020;17(4):e1003082.
6. Tufanaru C, Munn Z, Stephenson M, Aromataris E. Fixed or random effects meta-analysis? Common methodological issues in systematic reviews of effectiveness. *International journal of evidence-based healthcare*. 2015;13(3):196-207.
7. Seide SE, Jensen K, Kieser M. A comparison of Bayesian and frequentist methods in random-effects network meta-analysis of binary data. *Research Synthesis Methods*. 2020;11(3):363-78.
8. Antoniou SA, Koelemay M, Antoniou GA, Mavridis D. A Practical Guide for Application of Network Meta-Analysis in Evidence Synthesis. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2019;58(1):141-4.
9. Song F, Altman DG, Glenny AM, Deeks JJ. Validity of indirect comparison for estimating efficacy of competing interventions: empirical evidence from published meta-analyses. *BMJ (Clinical research ed)*. 2003;326(7387):472.
10. Donegan S, Williamson P, Gamble C, Tudur-Smith C. Indirect Comparisons: A Review of Reporting and Methodological Quality. *PloS one*. 2010;5(11):e11054.
11. Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovitch C, Deeks JJ, D'Amico R, et al. Indirect comparisons of competing interventions. *Health technology assessment (Winchester, England)*. 2005;9(26):1-134, iii-iv.
12. Salanti G. Indirect and mixed-treatment comparison, network, or multiple-treatments meta-analysis: many names, many benefits, many concerns for the next generation evidence synthesis tool. *Res Synth Methods*. 2012;3(2):80-97.
13. Dias S, Ades AE, Welton NJ, Jansen JP, Sutton AJ. *Network meta-analysis for decision-making*: John Wiley & Sons;

2018.

14. Adachi JD, Faraawi RY, O'Mahony MF, Nayar A, Massaad R, Evans JK, et al. Upper gastrointestinal tolerability of alendronate sodium monohydrate 10 mg once daily in postmenopausal women: a 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled, exploratory study. *Clin Ther.* 2009;31(8):1747-53.
15. Adami S, Baroni MC, Broggin M, Carratelli L, Caruso I, Gnessi L, et al. Treatment of postmenopausal osteoporosis with continuous daily oral alendronate in comparison with either placebo or intranasal salmon calcitonin. *Osteoporos Int.* 1993;3 Suppl 3:S21-7.
16. Adami S, Passeri M, Ortolani S, Broggin M, Carratelli L, Caruso I, et al. Effects of oral alendronate and intranasal salmon calcitonin on bone mass and biochemical markers of bone turnover in postmenopausal women with osteoporosis. *Bone.* 1995;17(4):383-90.
17. Ascott-Evans BH, Guanabens N, Kivinen S, Stuckey BGA, Magaril CH, Vandormael K, et al. Alendronate prevents loss of bone density associated with discontinuation of hormone replacement therapy: A randomized controlled trial. *Archives of Internal Medicine.* 2003;163(7):789-94.
18. Bai H, Jing D, Guo A, Yin S. Randomized controlled trial of zoledronic acid for treatment of osteoporosis in women. *J Int Med Res.* 2013;41(3):697-704.
19. Bauer DC, Black D, Ensrud K, Thompson D, Hochberg M, Nevitt M, et al. Upper gastrointestinal tract safety profile of alendronate: the fracture intervention trial. *Archives of internal medicine.* 2000;160(4):517-25.
20. Bell NH, Bilezikian JP, Bone lli HG, Kaur A, Maragoto A, Santora AC. Alendronate increases bone mass and reduces bone markers in postmenopausal African-American women. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 2002;87(6):2792-7.
21. Black DM, Reid IR, Cauley JA, Cosman F, Leung PC, Lakatos P, et al. The effect of 6 versus 9 years of zoledronic acid treatment in osteoporosis: a randomized second extension to the HORIZON-Pivotal Fracture Trial (PFT). *J Bone Miner Res.* 2015;30(5):934-44.
22. Bone HG, Greenspan SL, McKeever C, Bell N, Davidson M, Downs RW, et al. Alendronate and estrogen effects in postmenopausal women with low bone mineral density. Alendronate/Estrogen Study Group. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism.* 2000;85(2):720-6.
23. Bonnick S, Saag KG, Kiel DP, McClung M, Hochberg M, Burnett SM, et al. Comparison of weekly treatment of postmenopausal osteoporosis with alendronate versus risedronate over two years. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism.* 2006;91(7):2631-7.
24. Bonnick S, Broy S, Kaiser F, Teutsch C, Rosenberg E, DeLucca P, et al. Treatment with alendronate plus calcium, alendronate alone, or calcium alone for postmenopausal low bone mineral density. *Current Medical Research and*

Opinion. 2007;23(6):1341-9.

25. Boonen S, Orwoll ES, Wenderoth D, Stoner KJ, Eusebio R, Delmas PD. Once-weekly risedronate in men with osteoporosis: Results of a 2-Year, placebo-controlled, double-blind, multicenter study. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2009;24(4):719-25.
26. Boonen S, Reginster JY, Kaufman JM, Lippuner K, Zanchetta J, Langdahl B, et al. Fracture risk and zoledronic acid therapy in men with osteoporosis. *New England Journal of Medicine*. 2012;367(18):1714-23.
27. Boutsen Y, Jamart J, Esselinckx W, Devogelaer JP. Primary prevention of glucocorticoid-induced osteoporosis with intravenous pamidronate and calcium: a prospective controlled 1-year study comparing a single infusion, an infusion given once every 3 months, and calcium alone. *J Bone Miner Res*. 2001;16(1):104-12.
28. Brumsen C, Papapoulos SE, Lips P, Geelhoed-Duijvestijn PH, Hamdy NA, Landman JO, et al. Daily oral pamidronate in women and men with osteoporosis: a 3-year randomized placebo-controlled clinical trial with a 2-year open extension. *J Bone Miner Res*. 2002;17(6):1057-64.
29. Chao M, Hua Q, Yingfeng Z, Guang W, Shufeng S, Yuzhen D, et al. Study on the role of zoledronic acid in treatment of postmenopausal osteoporosis women. *Pak J Med Sci*. 2013;29(6):1381-4.
30. Chesnut Iii CH, McClung MR, Ensrud KE, Bell NH, Genant HK, Harris ST, et al. Alendronate treatment of the postmenopausal osteoporotic woman: Effect of multiple dosages on bone mass and bone remodeling. *American Journal of Medicine*. 1995;99(2):144-52.
31. Chevrel G, Schott AM, Fontanges E, Charrin JE, Lina-Granade G, Duboeuf F, et al. Effects of oral alendronate on BMD in adult patients with osteogenesis imperfecta: A 3-year randomized placebo-controlled trial. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2006;21(2):300-6.
32. Clemmesen B, Ravn P, Zegels B, Taquet AN, Christiansen C, Reginster JY. A 2-year phase II study with 1-year of follow-up of risedronate (NE-58095) in postmenopausal osteoporosis. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. 1997;7(5):488-95.
33. Cryer B, Binkley N, Simonelli C, Lewiecki EM, Lanza F, Chen E, et al. A randomized, placebo-controlled, 6-month study of once-weekly alendronate oral solution for postmenopausal osteoporosis. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2005;3(3):127-36.
34. Devogelaer JP, Broll H, Correa-Rotter R, Cumming DC, De Deuxchaisnes CN, Geusens P, et al. Oral alendronate induces progressive increases in bone mass of the spine, hip, and total body over 3 years in postmenopausal women with osteoporosis. *Bone*. 1996;18(2):141-50.
35. Downs Jr RW, Bell NH, Ettinger MP, Walsh BW, Favus MJ, Mako B, et al. Comparison of alendronate and intranasal

calcitonin for treatment of osteoporosis in postmenopausal women. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2000;85(5):1783-8.

36. Eastell R, Nagase S, Ohyama M, Small M, Sawyer J, Boonen S, et al. Safety and efficacy of the cathepsin K inhibitor ONO-5334 in postmenopausal osteoporosis: The OCEAN study. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2011;26(6):1303-12.

37. Eisman JA, Rizzoli R, Roman-Ivorra J, Lipschitz S, Verbruggen N, Gaines KA, et al. Upper gastrointestinal and overall tolerability of alendronate once weekly in patients with osteoporosis: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Current medical research and opinion*. 2004;20(5):699-705.

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. *Lancet*. 1996;348(9041):1535-41.

39. Cummings SR, Black DM, Thompson DE, Applegate WB, Barrett-Connor E, Musliner TA, et al. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures. Results from the fracture intervention trial. *Journal of the American Medical Association*. 1998;280(24):2077-82.

40. Fogelman I, Ribot C, Smith R, Ethgen D, Sod E, Reginster JY. Risedronate reverses bone loss in postmenopausal women with low bone mass: results from a multinational, double-blind, placebo-controlled trial. BMD-MN Study Group. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2000;85(5):1895-900.

41. Pols HA, Felsenberg D, Hanley DA, Stepan J, Munoz-Torres M, Wilkin TJ, et al. Multinational, placebo-controlled, randomized trial of the effects of alendronate on bone density and fracture risk in postmenopausal women with low bone mass: results of the FOSIT study. Fosamax International Trial Study Group. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. 1999;9(5):461-8.

42. Greenspan SL, Parker RA, Ferguson L, Rosen HN, Maitland-Ramsey L, Karpf DB. Early changes in biochemical markers of bone turnover predict the long-term response to alendronate therapy in representative elderly women: A randomized clinical trial. *Journal of Bone and Mineral Research*. 1998;13(9):1431-8.

43. Greenspan SL, Schneider DL, McClung MR, Miller PD, Schnitzer TJ, Bonin R, et al. Alendronate improves bone mineral density in elderly women with osteoporosis residing in long-term care facilities: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Annals of Internal Medicine*. 2002;136(10):742-6.

44. Greenspan SL, Resnick NM, Parker RA. Combination Therapy with Hormone Replacement and Alendronate for Prevention of Bone Loss in Elderly Women: A Randomized Controlled Trial. *Journal of the American Medical Association*. 2003;289(19):2525-33.

45. Greenspan SL, Perera S, Ferchak MA, Nace DA, Resnick NM. Efficacy and safety of single-dose zoledronic acid for osteoporosis in frail elderly women: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med*. 2015;175(6):913-21.

46. McClung MR, Geusens P, Miller PD, Zippel H, Bensen WG, Roux C, et al. Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. Hip Intervention Program Study Group. The New England journal of medicine. 2001;344(5):333-40.
47. Black DM, Delmas PD, Eastell R, Reid IR, Boonen S, Cauley JA, et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. New England Journal of Medicine. 2007;356(18):1809-22.
48. Boonen S, Black DM, Colon-Emeric CS, Eastell R, Magaziner JS, Eriksen EF, et al. Efficacy and safety of a once-yearly intravenous zoledronic acid 5 mg for fracture prevention in elderly postmenopausal women with osteoporosis aged 75 and older. Journal of the American Geriatrics Society. 2010;58(2):292-9.
49. Hosking D, Adami S, Felsenberg D, Andia JC, Valimaki M, Benhamou L, et al. Comparison of change in bone resorption and bone mineral density with once-weekly alendronate and daily risedronate: A randomised, placebo-controlled study. Current Medical Research and Opinion. 2003;19(5):383-94.
50. Huang TW, Wang CJ, Shih HN, Chang Y, Huang KC, Peng KT, et al. Bone turnover and periprosthetic bone loss after cementless total hip arthroplasty can be restored by zoledronic acid: a prospective, randomized, open-label, controlled trial. BMC musculoskeletal disorders. 2017;18(1):209.
51. Hwang JS, Chin LS, Chen JF, Yang TS, Chen PQ, Tsai KS, et al. The effects of intravenous zoledronic acid in Chinese women with postmenopausal osteoporosis. J Bone Miner Metab. 2011;29(3):328-33.
52. Ilter E, Karalok H, Tufekci EC, Batur O. Efficacy and acceptability of risedronate 5 mg daily compared with 35 mg once weekly for the treatment of postmenopausal osteoporosis. Climacteric. 2006;9(2):129-34.
53. Ito M, Sone T, Shiraki M, Tanaka S, Irie C, Ota Y, et al. The effect of once-yearly zoledronic acid on hip structural and biomechanical properties derived using computed tomography (CT) in Japanese women with osteoporosis. Bone. 2018;106:179-86.
54. Johnell O, Scheele WH, Lu Y, Reginster JY, Need AG, Seeman E. Additive effects of raloxifene and alendronate on bone density and biochemical markers of bone remodeling in postmenopausal women with osteoporosis. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2002;87(3):985-92.
55. Kalder M, Kyvernitakis I, Albert US, Baier-Ebert M, Hadji P. Effects of zoledronic acid versus placebo on bone mineral density and bone texture analysis assessed by the trabecular bone score in premenopausal women with breast cancer treatment-induced bone loss: results of the ProBONE II substudy. Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA. 2015;26(1):353-60.
56. Kung AW, Yeung SS, Chu LW. The efficacy and tolerability of alendronate in postmenopausal osteoporotic Chinese women: a randomized placebo-controlled study. Calcif Tissue Int. 2000;67(4):286-90.

57. Lau EMC, Woo J, Chan YH, Griffith J. Alendronate prevents bone loss in Chinese women with osteoporosis. *Bone*. 2000;27(5):677-80.
58. Lems WF, Lodder MC, Lips P, Bijlsma JWJ, Geusens P, Schrameijer N, et al. Positive effect of alendronate on bone mineral density and markers of bone turnover in patients with rheumatoid arthritis on chronic treatment with low-dose prednisone: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Osteoporosis International*. 2006;17(5):716-23.
59. Leung JYY, Ho AYY, Ip TP, Lee G, Kung AWC. The efficacy and tolerability of risedronate on bone mineral density and bone turnover markers in osteoporotic Chinese women: a randomized placebo-controlled study. *Bone*. 2005;36(2):358-64.
60. Lewiecki EM, Miller PD, McClung MR, Cohen SB, Bolognese MA, Liu Y, et al. Two-year treatment with denosumab (AMG 162) in a randomized phase 2 study of postmenopausal women with low BMD. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2007;22(12):1832-41.
61. Liang BC, Shi ZY, Wang B, Wu P, Kong LC, Yao JL, et al. Intravenous Zoledronic Acid 5 mg on Bone Turnover Markers and Bone Mineral Density in East China Subjects with Newly Diagnosed Osteoporosis: A 24-month Clinical Study. *Orthopaedic surgery*. 2017;9(1):103-9.
62. Lindsay R, Cosman F, Lobo RA, Walsh BW, Harris ST, Reagan JE, et al. Addition of alendronate to ongoing hormone replacement therapy in the treatment of osteoporosis: A randomized, controlled clinical trial. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 1999;84(9):3076-81.
63. McClung M, Clemmesen B, Daifotis A, Gilchrist NL, Eisman J, Weinstein RS, et al. Alendronate prevents postmenopausal bone loss in women without osteoporosis. A double-blind, randomized, controlled trial. Alendronate Osteoporosis Prevention Study Group. *Ann Intern Med*. 1998;128(4):253-61.
64. McClung MR, Michael Lewiecki E, Cohen SB, Bolognese MA, Woodson GC, Moffett AH, et al. Denosumab in postmenopausal women with low bone mineral density. *New England Journal of Medicine*. 2006;354(8):821-31.
65. McClung M, Recker R, Miller P, Fiske D, Minkoff J, Kriegman A, et al. Intravenous zoledronic acid 5 mg in the treatment of postmenopausal women with low bone density previously treated with alendronate. *Bone*. 2007;41(1):122-8.
66. McClung M, Miller P, Recknor C, Mesenbrink P, Bucci-Rechtweg C, Benhamou CL. Zoledronic acid for the prevention of bone loss in postmenopausal women with low bone mass: A randomized controlled trial. *Obstetrics and Gynecology*. 2009;114(5):999-1007.
67. Miller PD, Schnitzer T, Emkey R, Orwoll E, Rosen C, Ettinger M, et al. Weekly oral alendronic acid in male osteoporosis. *Clinical Drug Investigation*. 2004;24(6):333-41.
68. Murphy MG, Weiss S, McClung M, Schnitzer T, Cerchio K, Connor J, et al. Effect of alendronate and MK-677 (a

growth hormone secretagogue), individually and in combination, on markers of bone turnover and bone mineral density in postmenopausal osteoporotic women. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2001;86(3):1116-25.

69. Nakamura T, Fukunaga M, Nakano T, Kishimoto H, Ito M, Hagino H, et al. Efficacy and safety of once-yearly zoledronic acid in Japanese patients with primary osteoporosis: two-year results from a randomized placebo-controlled double-blind study (ZOledroNate treatment in Efficacy to osteoporosis; ZONE study). *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. 2017;28(1):389-98.

70. Orwoll E, Ettinger M, Weiss S, Miller P, Kendler D, Graham J, et al. Alendronate for the treatment of osteoporosis in men. *New England Journal of Medicine*. 2000;343(9):604-10.

71. Orwoll ES, Binkley NC, Lewiecki EM, Gruntmanis U, Fries MA, Dasic G. Efficacy and safety of monthly ibandronate in men with low bone density. *Bone*. 2010;46(4):970-6.

72. Paggiosi MA, Peel N, McCloskey E, Walsh JS, Eastell R. Comparison of the effects of three oral bisphosphonate therapies on the peripheral skeleton in postmenopausal osteoporosis: the TRIO study. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. 2014;25(12):2729-41.

73. Palomba S, Orio Jr F, Colao A, Carlo CD, Sena T, Lombardi G, et al. Effect of estrogen replacement plus low-dose alendronate treatment on bone density in surgically postmenopausal women with osteoporosis. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2002;87(4):1502-8.

74. Reid IR, Wattie DJ, Evans MC, Gamble GD, Stapleton JP, Cornish J. Continuous therapy with pamidronate, a potent bisphosphonate, in postmenopausal osteoporosis. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1994;79(6):1595-9.

75. Reid IR, Brown JP, Burckhardt P, Horowitz Z, Richardson P, Trechsel U, et al. Intravenous zoledronic acid in postmenopausal women with low bone mineral density. *The New England journal of medicine*. 2002;346(9):653-61.

76. Reid DM, Hosking D, Kendler D, Brandi ML, Wark JD, Marques-Neto JF, et al. A comparison of the effect of alendronate and risedronate on bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis: 24-month results from FACTS-International. *International journal of clinical practice*. 2008;62(4):575-84.

77. Rosen CJ, Hochberg MC, Bonnick SL, McClung M, Miller P, Broy S, et al. Treatment with once-weekly alendronate 70 mg compared with once-weekly risedronate 35 mg in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized double-blind study. *J Bone Miner Res*. 2005;20(1):141-51.

78. Saag KG, Emkey R, Schnitzer TJ, Brown JP, Hawkins F, Goemaere S, et al. Alendronate for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. Glucocorticoid-Induced Osteoporosis Intervention Study Group. *The New England journal of medicine*. 1998;339(5):292-9.

79. Saag K, Lindsay R, Kriegman A, Beamer E, Zhou W. A single zoledronic acid infusion reduces bone resorption markers more rapidly than weekly oral alendronate in postmenopausal women with low bone mineral density. *Bone*. 2007;40(5):1238-43.
80. Shiraki M, Fukunaga M, Kushida K, Kishimoto H, Taketani Y, Minaguchi H, et al. A double-blind dose-ranging study of risedronate in Japanese patients with osteoporosis (a study by the Risedronate Late Phase II Research Group). *Osteoporosis International*. 2003;14(3):225-34.
81. Stoch SA, Saag KG, Greenwald M, Sebba AI, Cohen S, Verbruggen N, et al. Once-weekly oral alendronate 70 mg in patients with glucocorticoid-induced bone loss: A 12-month randomized, placebo-controlled clinical trial. *Journal of Rheumatology*. 2009;36(8):1705-14.
82. Tucci JR, Tonino RP, Emkey RD, Peverly CA, Kher U, Santora AC, 2nd. Effect of three years of oral alendronate treatment in postmenopausal women with osteoporosis. *The American journal of medicine*. 1996;101(5):488-501.
83. Reginster J, Minne HW, Sorensen OH, Hooper M, Roux C, Brandi ML, et al. Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy (VERT) Study Group. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. 2000;11(1):83-91.
84. Harris ST, Watts NB, Genant HK, McKeever CD, Hangartner T, Keller M, et al. Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. Vertebral Efficacy With Risedronate Therapy (VERT) Study Group. *Jama*. 1999;282(14):1344-52.

Análise de custo-utilidade

Ácido zoledrônico para pacientes com osteoporose com intolerância ou dificuldades de deglutição dos bisfosfonatos orais

Brasília - DF
Novembro de 2021

1. APRESENTAÇÃO

Este documento se refere à avaliação econômica (AE) do ácido zoledrônico (ZOL) para o tratamento de pacientes com osteoporose no Sistema Único de Saúde (SUS), demandada pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde do Ministério da Saúde (SCTIE/MS). Esta AE foi elaborada pelo Hospital Alemão Oswaldo Cruz (HAOC) juntamente com a Secretaria-Executiva da Conitec, com o objetivo de avaliar as consequências econômicas do ZOL para o tratamento de pacientes com osteoporose com intolerância ou dificuldades de deglutição dos bisfosfonatos orais. A necessidade desta avaliação surgiu do processo de atualização do Protocolo Clínico de Diretrizes Terapêuticas (PCDT) de Osteoporose.

2. CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não haver nenhum potencial conflito de interesse nos envolvidos na elaboração da presente AE.

3. INTRODUÇÃO

A avaliação econômica visa subsidiar as decisões com o uso adequado de evidências clínicas por meio de uma consideração organizada dos efeitos das alternativas disponíveis, custos de saúde e outros efeitos considerados valiosos. As evidências devem ser baseadas nos resultados de análises de eficácia e segurança, obtidas de forma sistemática, interpretado de forma adequada (incluindo uma avaliação de sua relevância e potencial para viés) e, então, quando apropriado, sintetizado para fornecer estimativas dos parâmetros-chave, conforme visto anteriormente por meio da revisão sistemática ⁽¹⁻³⁾. Portanto, avaliações econômicas e clínicas não são abordagens alternativas para atingir o mesmo fim, mas complementares ⁽⁴⁻⁶⁾.

A avaliação econômica busca apoiar uma gama de decisões muito diferentes, mas inevitáveis nos cuidados de saúde. O fator chave para a compreensão da avaliação econômica consiste na ponderação quanto à satisfação com a forma que os recursos em saúde estão sendo gastos ⁽⁴⁻⁸⁾. Nesse sentido, para avaliar a relação entre os custos e a efetividade de tratamentos medicamentosos para hipertensão arterial pulmonar, foi elaborado um estudo econômico completo, a partir de dados oriundos de literatura científica e de revisão sistemática realizada neste documento.

Com a finalidade de aumentar a transparência do estudo proposto, os principais aspectos dos estudos foram sumarizados conforme as Diretrizes Metodológicas de Avaliação Econômica do Ministério da Saúde e o *checklist Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) Task Force Report* ^(9,10). O Quadro 1 apresenta os aspectos básicos considerados para a elaboração do respectivo modelo, os quais serão abordos de forma detalhada ao longo deste relatório.

Quadro 1. Características principais da avaliação econômica - análise de custo-minimização.

Antecedentes e objetivos	A osteoporose é uma doença osteometabólica caracterizada por diminuição da massa óssea e deterioração da microarquitetura do tecido ósseo com conseqüente aumento da fragilidade óssea e da susceptibilidade a fraturas. A osteoporose é a principal causa de fraturas para a população acima de 50 anos, possui elevada morbimortalidade relacionada e afeta principalmente mulheres na pós-menopausa e idosos. O tratamento da osteoporose envolve entre outros medicamentos o uso uma classe de medicamentos denominada de bisfosfonatos.
População-alvo	Pacientes com osteoporose em primeira linha de tratamento
Localização	Brasil
Perspectiva de análise	Sistema Único de Saúde
Comparadores	Ácido zoledrônico (ZOL) Bisfosfonatos orais (alendronato ou risedronato)
Horizonte temporal	Sobrevida da população (<i>lifetime</i>).
Taxa de desconto	5% ao ano para custos e efetividade
Medidas de efetividade	Evento adverso grave Fratura

	Fratura vertebral Fratura não vertebral Anos de vida ajustados pela qualidade (QALY)
Estimativa de custos	Medicamentos Acompanhamento médico Exames de diagnóstico por imagem Exames laboratoriais Hospitalização
Moeda	Reais (R\$)
Modelo	Análise de Markov
Análise de sensibilidade	Determinística univariada - Diagrama de Tornado. Probabilística - Monte Carlo.
Premissas	I. Os pacientes não serão submetidos a demais tratamentos adjuvantes. II. As probabilidades de acesso aos tratamentos são idênticas. III. Não foi considerada a possibilidade de múltiplas fraturas ao longo de um ano.

4. MÉTODO

4.1. POPULAÇÃO-ALVO

Pacientes com osteoporose em primeira linha de tratamento. O modelo foi elaborado visando a avaliação de não inferioridade de ZOL frente aos bisfosfonatos orais. Na revisão sistemática identificou-se que aproximadamente 33,4% dos pacientes que utilizavam de bisfosfonatos orais (alendronato ou risedronato) apresentaram eventos adversos gastrointestinais.

4.2. INTERVENÇÃO E COMPARADORES

O medicamento avaliado para incorporação será o ácido zoledrônico (ZOL), o qual será comparado com os bisfosfonatos orais existentes no do Protocolo Clínico de Diretrizes Terapêuticas (PCDT) de Osteoporose PDCT de osteoporose do Ministério da Saúde - alendronato e risedronato.

4.3. DESFECHOS – MEDIDAS DE EFETIVIDADE

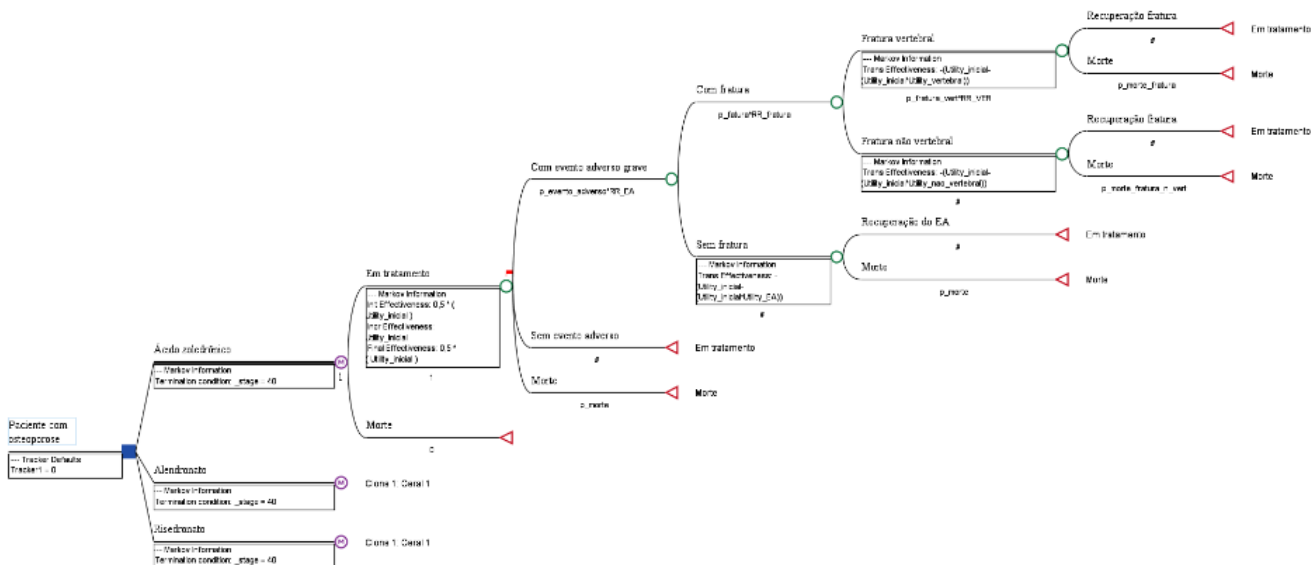
Os desfechos intermediários foram definidos pela ocorrência de eventos adversos graves, fraturas, fraturas vertebrais e fraturas não vertebrais. Adicionalmente foi incluído o desfecho final de mortalidade, mesmo que não conste no processo de revisão sistemática, foi considerado por ser um evento crítico e relevante para a prática clínica ⁽¹¹⁾.

Ademais, foi utilizado como desfecho os anos de vida ajustados pela qualidade (QALY), o qual é rotineiramente usado como uma medida resumida do resultado de saúde para avaliação econômica, que incorpora o impacto na quantidade e na qualidade de vida ⁽¹²⁻¹⁴⁾.

4.4. MODELO ESCOLHIDO

As razões de custo-efetividade incrementais de cada comparação foram obtidas por meio dos modelos de transição de estado são comumente usados e são apropriados para modelar problemas clínicos que envolvem a mudança dos estados de saúde ao longo do tempo, ou quando o momento dos eventos é importante ^(4,6). Modelos de transição de estado que simulam simultaneamente uma coorte, também conhecidos como modelos de Markov, são uma ferramenta conveniente para calcular os custos de vida e expectativa de vida ajustada pela qualidade ^(4,6). O modelo elaborado para o presente relatório considera três estados de saúde principais, sendo tratamento com evento adverso grave, tratamento sem evento adverso e morte, conforme apresentado na Figura 1.

Figura 1. Modelo de transição.



Foram estabelecidos ciclos anuais no modelo, sendo que no primeiro ciclo foi todos os pacientes iniciavam em tratamento e poderiam evoluir ao longo do primeiro ciclo para evento adverso grave, sem evento adverso ou morte. Foi utilizada correção de meio ciclo para os desfechos de *utility* e custos do tratamento medicamentoso ⁽¹⁵⁾.

4.5. HORIZONTE TEMPORAL

Será considerado como horizonte a sobrevivência geral da população (*lifetime*), considerando uma idade inicial de 63 anos (conforme dados da revisão sistemática).

4.6. TAXA DE DESCONTO

Foi aplicada uma taxa de desconto de 5% ao ano para os custos e efetividade.

4.7. EFEITOS

As medidas de efeitos intermediário foram obtidas por meio do resultado da NMA, sendo que as medidas de risco relativo tiveram como comparador em comum o placebo, conforme demonstra o Quadro 2. A probabilidade de mortalidade geral foi baseada na tabela de sobrevivência do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) para o ano de 2019⁽⁹⁸⁾. A alteração da chance de mortalidade devido a fratura vertebral ou fratura não vertebral foi baseado no estudo realizado por Darba e colaboradores (2015) para a população da Espanha ⁽¹⁶⁾.

Quadro 2. Variáveis de transição.

Variável	Taxa por ciclo			Distribuição	Referência
	Média	IC 95 % mínimo	IC 95 % máximo		
Evento adverso grave					
Placebo	0,244	0,235	0,252	Uniforme	NMA
Ácido Zoledrônico (RR)	0,984	0,847	1,143	Uniforme	NMA
Alendronato (RR)	0,624	0,414	0,939	Uniforme	NMA
Risedronato (RR)	1,024	0,939	0,414	Uniforme	NMA
Fratura					
Placebo	0,158	0,147	0,169	Uniforme	NMA
Ácido Zoledrônico (RR)	0,762	0,584	0,995	Uniforme	NMA
Alendronato (RR)	0,848	0,345	2,081	Uniforme	NMA
Risedronato (RR)	0,560	0,434	0,722	Uniforme	NMA
Fratura vertebral					
Placebo	0,401	0,432	0,371	Uniforme	NMA
Ácido Zoledrônico (RR)	0,343	0,218	0,539	Uniforme	NMA
Alendronato (RR)	0,107	0,005	2,294	Uniforme	NMA
Risedronato (RR)	0,400	0,268	0,597	Uniforme	NMA
Mortalidade geral					
Ciclo 1 (63 anos)	0,127	NA	NA	NA	IBGE 2019 ⁽¹⁷⁾

Variável	Taxa por ciclo			Distribuição	Referência
	Média	IC 95 % mínimo	IC 95 % máximo		
Ciclo 2 (64 anos)	0,138	NA	NA	NA	IBGE 2019 ⁽¹⁷⁾
Ciclo 3 (65 anos)	0,149	NA	NA	NA	IBGE 2019 ⁽¹⁷⁾
Ciclo 4 (66 anos)	0,162	NA	NA	NA	IBGE 2019 ⁽¹⁷⁾
Ciclo 5 (67 anos)	0,176	NA	NA	NA	IBGE 2019 ⁽¹⁷⁾
Ciclo 6 (68 anos)	0,192	NA	NA	NA	IBGE 2019 ⁽¹⁷⁾
Ciclo 7 (69 anos)	0,209	NA	NA	NA	IBGE 2019 ⁽¹⁷⁾
Ciclo 8 (70 anos)	0,229	NA	NA	NA	IBGE 2019 ⁽¹⁷⁾
Ciclo 9 (71 anos)	0,249	NA	NA	NA	IBGE 2019 ⁽¹⁷⁾
Ciclo 10 (72 anos)	0,272	NA	NA	NA	IBGE 2019 ⁽¹⁷⁾
Ciclo 11 (73 anos)	0,297	NA	NA	NA	IBGE 2019 ⁽¹⁷⁾
Ciclo 12 (74 anos)	0,324	NA	NA	NA	IBGE 2019 ⁽¹⁷⁾
Ciclo 13 (75 anos)	0,353	NA	NA	NA	IBGE 2019 ⁽¹⁷⁾
Ciclo 14 (76 anos)	0,385	NA	NA	NA	IBGE 2019 ⁽¹⁷⁾
Ciclo 15 (77 anos)	0,420	NA	NA	NA	IBGE 2019 ⁽¹⁷⁾
Ciclo 16 (78 anos)	0,458	NA	NA	NA	IBGE 2019 ⁽¹⁷⁾
Ciclo 17 e posteriores (79 anos ou mais)	0,499	NA	NA	NA	IBGE 2019 ⁽¹⁷⁾
Morte – fratura vertebral (adicional)					
63 a 64 anos	0,0594	NA	NA	NA	Darba 2015 ⁽¹⁶⁾
65 a 69 anos	0,0488	NA	NA	NA	Darba 2015 ⁽¹⁶⁾
70 a 74 anos	0,0393	NA	NA	NA	Darba 2015 ⁽¹⁶⁾
75 a 79 anos	0,0288	NA	NA	NA	Darba 2015 ⁽¹⁶⁾
80 a 84 anos	0,0181	NA	NA	NA	Darba 2015 ⁽¹⁶⁾
85 a 89 anos	0,0130	NA	NA	NA	Darba 2015 ⁽¹⁶⁾
90 anos ou mais	0,0100	NA	NA	NA	Darba 2015 ⁽¹⁶⁾
Morte – fratura não vertebral (adicional)	0,0122	NA	NA	NA	Darba 2015 ⁽¹⁶⁾

O valor da *utility* foi definido como com base no conceito elaborado por Darba e colaboradores (2015) para a população da Espanha⁽¹⁶⁾, no qual foram estabelecidos valores iniciais conforme idade (63 a 64 anos: 0,894; 65 a 74 anos: 0,857; acima de 74 anos: 0,729). Adicionalmente, a ocorrência de fratura vertebral gera redução de *utility* (RR: 0,590), assim como fratura não vertebral (RR: 0,700) e evento adverso (RR: 0,900).

4.8. PERSPECTIVA

Sistema Único de Saúde (SUS).

4.9. LIMIAR DE DISPOSIÇÃO A PAGAR

Não foi utilizado limiar de disposição a pagar, uma vez que não há definição oficial pelo Ministério da Saúde. Durante a análise de sensibilidade probabilística serão apresentados diferentes limiares de disposição visando a apresentação cenários possíveis, os quais não serão considerados para as conclusões deste relatório.

4.10. CUSTOS

Os custos foram classificados em diretos e todos os valores demonstrados neste dossiê estão em real (R\$). O custo direto relacionado as consultas, exames de imagem e laboratoriais apresentaram como referência os valores disponíveis na Tabela de Procedimentos do SUS (SIGTAP). Por sua vez, o custo dos medicamentos teve como referência os valores disponíveis no Banco de Preços em Saúde (BPS), para compras públicas administrativas, no período entre 25/04/2020 e 25/10/2021. O custo dos medicamentos levou em consideração a dose recomendada de administração e frequência de uso conforme bula registrada na Anvisa e como considerou a forma de apresentação disponíveis para compra conforme o registro do BPS. Desta forma, o Quadro 3 apresenta os custos médios, mínimos e máximo por dose unitária dos medicamentos.

Quadro 3. Custos dos medicamentos.

Medicamento	Dose	Frequência	Preço unitário		Custo anual		Código BPS
			Mínimo	Máximo	Mínimo	Máximo	
Custo unitário ácido zoledrônico	5 mg	Anual	548,00	2.535,31	548,00	2.535,31	BR0356051
Custo unitário alendronato	70 mg	Semanal	0,17	2,95	8,84	153,40	BR0448791
Custo unitário risedronato	35 mg	Semanal	2,50	41,72	130,00	2.169,44	BR0296717

Os custos de acompanhamento consideraram consulta médica e densitometria óssea. O custo da fratura vertebral considerou o atendimento de urgência, possibilidade de tratamento conservador e acompanhamento pós alta, assim como no caso da fratura não vertebral (em que foram considerados custos máximos para acompanhamento) (Quadro 4).

Quadro 4. Custos de acompanhamento.

Variável	Frequência	Custo	Código SIGTAP
Acompanhamento		65,10	
Consulta médica em atenção especializada	Anual	10,00	03.01.01.007-2
Densitometria óssea duo-energética de coluna (vertebras lombares e/ou fêmur)	Anual	55,10	02.04.06.002-8
Fratura vertebral		2.231,63	
Diagnostico e/ou atendimento de urgência em clínica cirúrgica	Por evento	40,38	03.01.06.007-0
Consulta de profissionais de nível superior na atenção especializada	Por evento	6,30	03.01.01.004-8
Radiografia de coluna toracolombar dinamica	Por evento (2 vezes)	15,58	02.04.02.011-5
Tratamento conservador de lesão da coluna toraco-lombo-sacra c/ órtese	Por evento	205,25	03.03.09.023-5
Revisão com troca de aparelho gessado em lesão da coluna vertebra	Por evento	27,32	03.03.09.011-1
Tratamento em reabilitação	Por evento (45 vezes)	1.936,8	
Fratura não vertebral		2.979,58	
Diagnostico e/ou atendimento de urgência em clínica cirúrgica	Por evento	40,38	03.01.06.007-0
Atendimento multiprofissional	Por evento	6,30	
Radiografia	Por evento (2 vezes)	8,94	02.04.06.016-8 02.04.04.005-1 02.04.06.009-5 02.04.04.001-9
Tratamento cirúrgico de fratura / lesão fisaria proximal (colo) do fêmur (síntese)	Por evento	961,85	04.08.05.048-9
Revisão com troca de aparelho gessado em membro inferior	Por evento	25,31	03.03.09.007-3
Tratamento em reabilitação	Por evento (45 vezes)	1.936,8	03.03.19.001-9
Evento adverso		366,55	
Atendimento de urgência c/ observação até 24 horas em atenção especializada	Por evento	12,47	03.01.06.007-0
Tratamento de outras doenças do aparelho digestivo	Por evento	347,15	

4.11. ANÁLISE DE SENSIBILIDADE

As análises de sensibilidade devem variar sistematicamente o valor de uma variável para avaliar seu impacto nos resultados importantes da análise, como também devem incluir os dados relacionados aos dados clínicos para avaliar o impacto em conjunto com os custos ^(4, 6).

A análise de sensibilidade permite que os estudos que possuam algum grau de incerteza, controvérsia metodológica ou imprecisão possam comprovar a consistência de seus resultados, visto que os dados são recalculados a

partir de alterações de variáveis (efetividade ou custos) ^(4, 6). Se as alterações das variáveis não provocarem alterações significantes nos resultados será confirmada a robustez do resultado original, entretanto ao haver alterações significantes deverá ser reduzida a incerteza e/ou melhorar a confiabilidade das variáveis principais ^(4, 6).

A análise de sensibilidade univariada foi apresentada por meio do Diagrama de Tornado (DSA), o qual demonstra o impacto que a variação em cada parâmetro tem no resultado do estudo. Esses diagramas são normalmente organizados de modo que o parâmetro no qual a variação tem o maior impacto no resultado do estudo esteja no topo dele ⁽⁶⁾. Nesta análise foram variados os parâmetros ocorrência de eventos adversos, fraturas, custos do medicamento e custos de acompanhamento.

A análise de sensibilidade probabilística Método de Monte Carlo (PSA) foi utilizada para avaliar a incerteza no modelo e a robustez de nossos resultados. Nós executamos nosso modelo 10.000 vezes para estimar os custos médios e eficácia, desta forma as distribuições são atribuídas a cada um dos parâmetros do modelo refletindo a evidência disponível para informar as estimativas ⁽⁶⁾. Nesta análise foram variados os parâmetros de ocorrência de eventos adversos, fraturas, custos do medicamento e custos de acompanhamento.

4.12. PRESSUPOSTOS DO MODELO

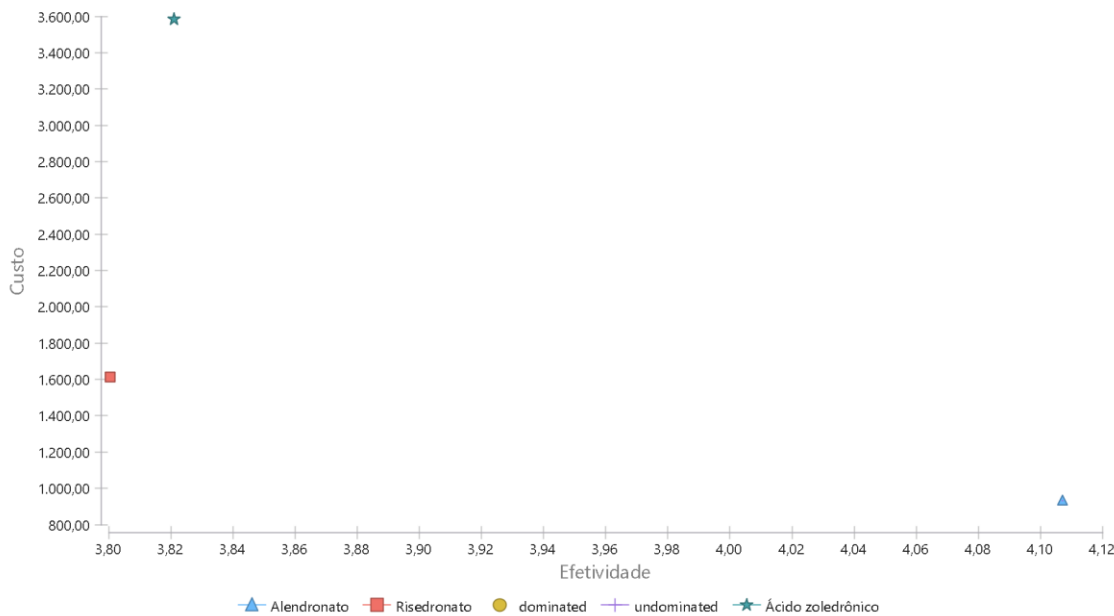
- Os pacientes não serão submetidos a demais tratamentos adjuvantes.
- As probabilidades de acesso aos tratamentos são idênticas.
- Não foi considerada a possibilidade de múltiplas fraturas ao longo de um ano.

5. RESULTADOS

5.1. CENÁRIO BASE

A análise demonstrou que o tratamento baseado no alendronato 70 mg apresentou o menor custo (R\$ 932,64) e maior efetividade (QALY 4,11). Por sua vez, o tratamento baseado em ZOL apresentou o maior custo (R\$ 3,584,58) e risedronato a menor efetividade (QALY 3,80). A figura 8 demonstra a distribuição de cada tratamento considerando o seu custo e efetividade (Figura 2).

Figura 2. Análise de custo-efetividade – QALY.



A análise de custo-efetividade demonstrou que ao comparar ao alendronato 70, os demais tratamentos apresentaram RCEI negativa (devido a maior custo e menor efetividade). O Quadro 5 **Erro! Fonte de referência não encontrada.** demonstra o custo, custo incremental, efetividade, efetividade incremental, razão custo-efetividade incremental, razão custo-efetividade e resultado de todos os tratamentos avaliados.

Quadro 5. Análise de custo-efetividade – QALY

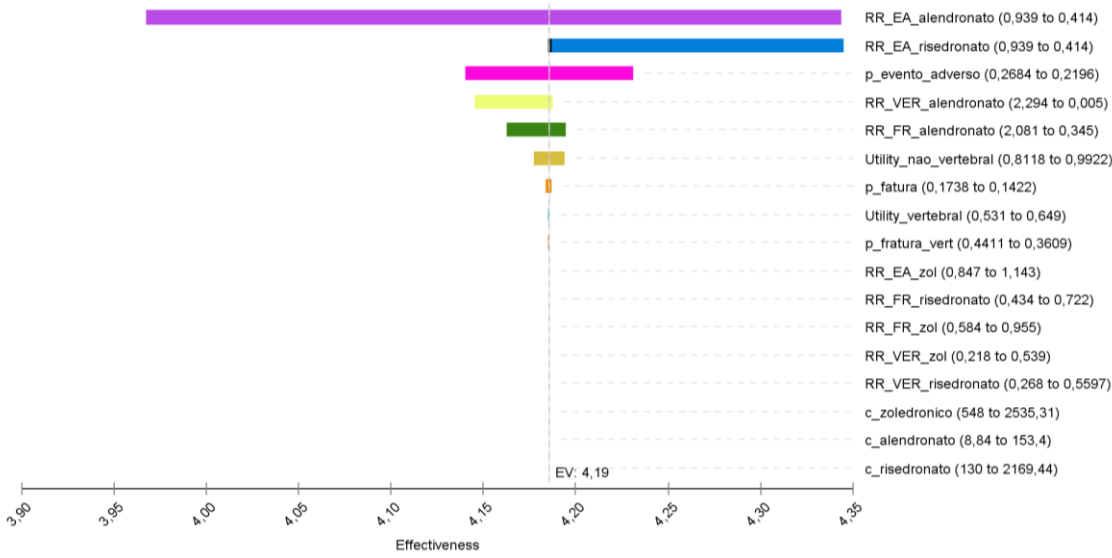
Estratégia	Custo	Custo incremental	EF	EFI	RCEI	CE	Resultado
Alendronato	932,64		4,11			227,08	Não dominado
Risedronato	1.612,17	679,53	3,80	- 0,31	- 2.215,05	424,22	Dominado
Ácido zoledrônico	3.584,58	2.651,94	3,82	- 0,29	- 9.266,97	938,14	Dominado

Ef: efetividade; EFI: efetividade incremental; RCEI: razão custo-efetividade incremental; CE: custo-efetividade.

5.2. DSA

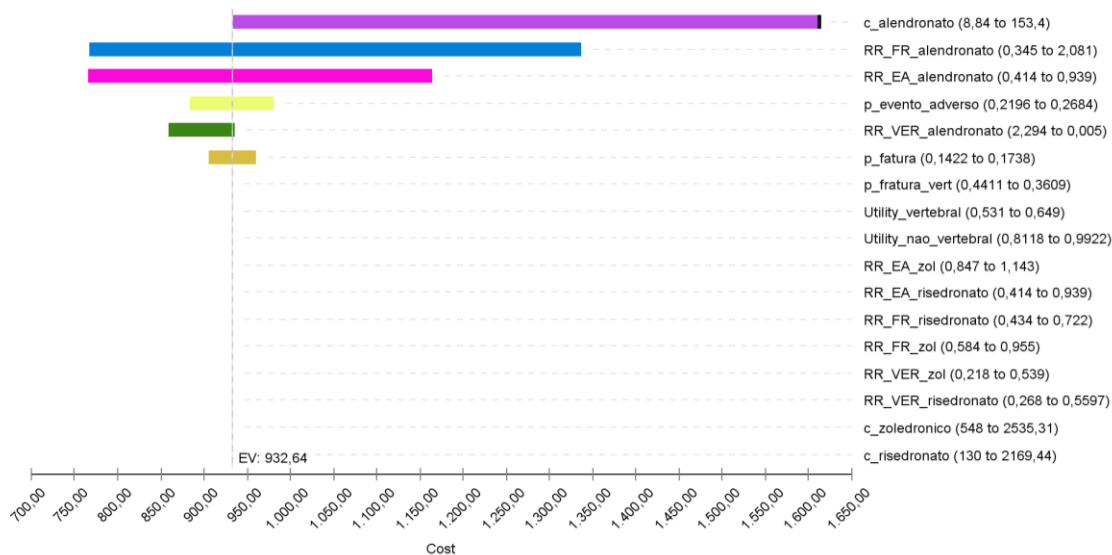
A análise do diagrama de tornado para efetividade demonstrou que o risco relativo de eventos adversos do alendronato e risedronato foram as variáveis que mais impactaram no modelo (Figura 3 **FigurErro! Fonte de referência não encontrada.**).

Figura 3. Diagrama de tornado para efetividade.



A análise do diagrama de tornado para custo demonstrou que o custo, risco relativo de fratura e de eventos adversos do alendronato foram as variáveis que mais impactaram no modelo (Figura 4).

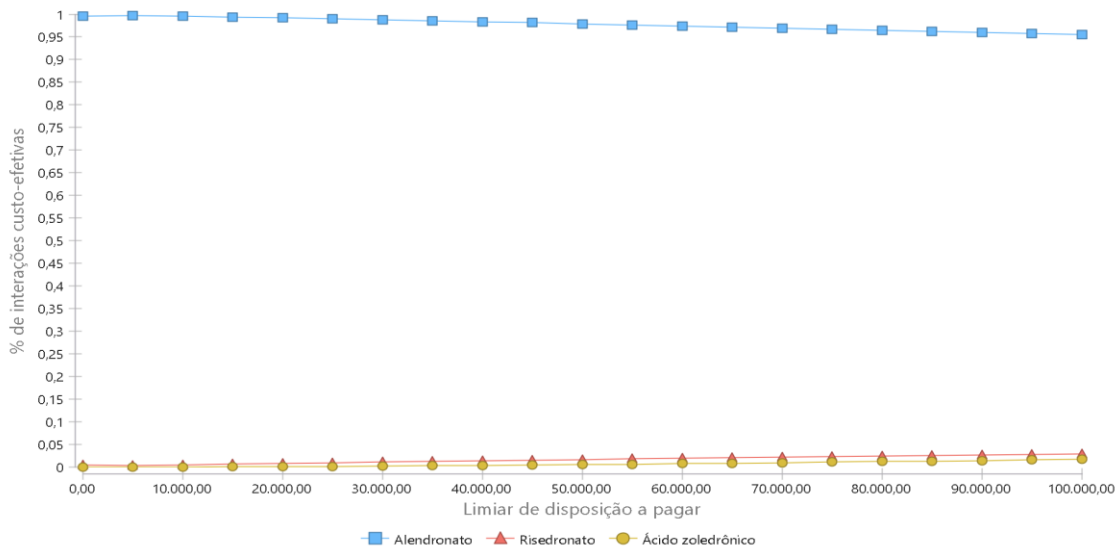
Figura 4. Diagrama de tornado para custo.



5.3. PSA

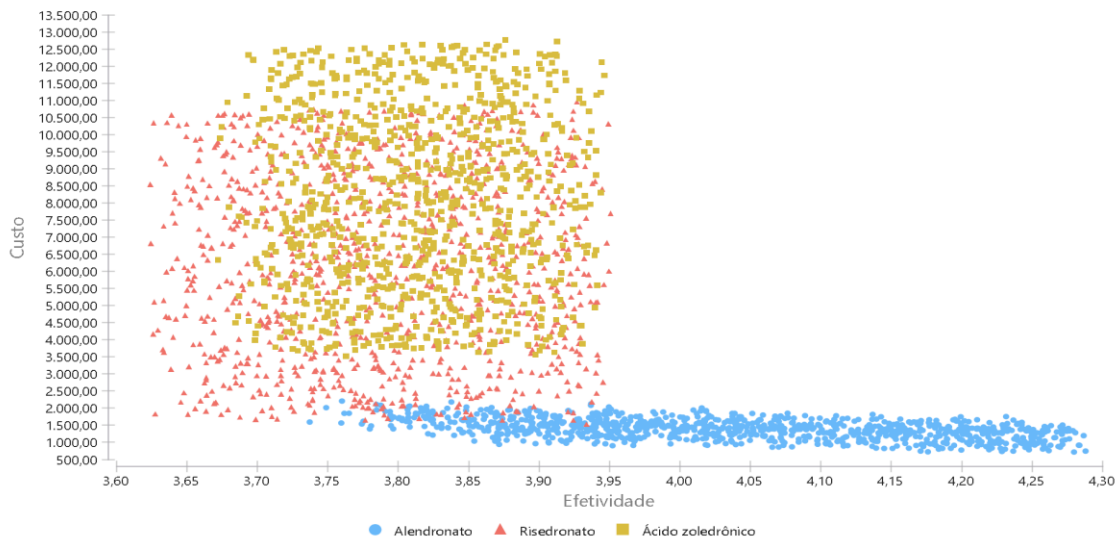
A análise de sensibilidade probabilística multivariada demonstrou que após 10.000 alterações das variáveis o alendronato 70 mg foi a melhor terapia de escolha (Figura 5).

Figura 5. Curva de aceitabilidade conforme limiar de disposição a pagar – QALY.



As respectivas distribuições de custo-efetividade podem ser observadas na Figura 6, a qual apresenta cada uma das 10.000 análises de sensibilidade realizadas no modelo de Monte Carlo.

Figura 6. Scatterplot de custo-efetividade – QALY.

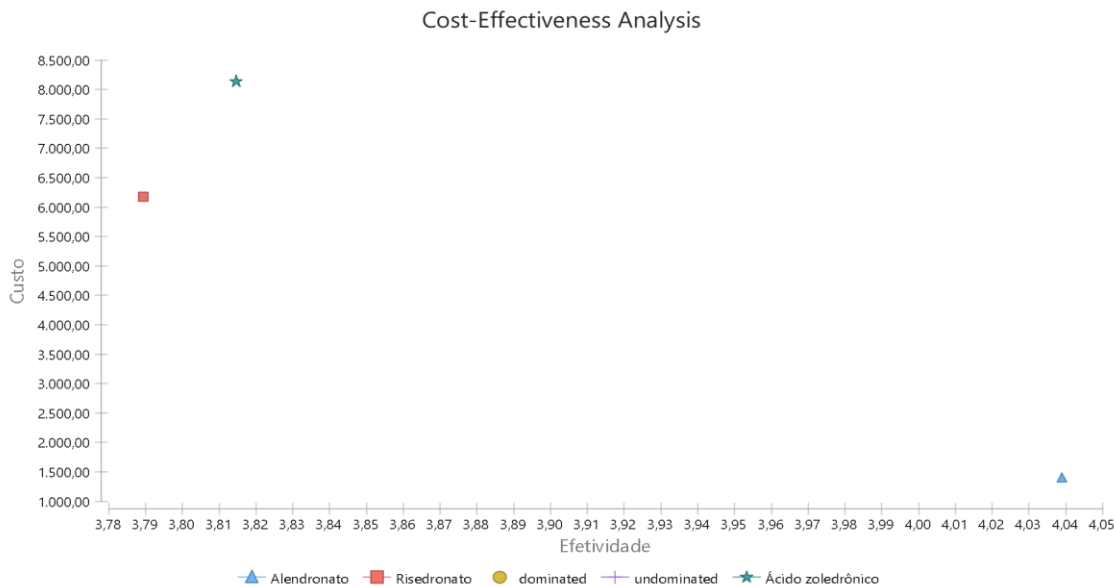


5.4. CENÁRIO PSA

A análise de sensibilidade determinística demonstrou que o tratamento baseado no alendronato 70 mg apresentou o menor custo (R\$ 1.390,61) e maior efetividade (QALY 4,04). Por sua vez, o tratamento baseado em ZOL

apresentou o maior custo (R\$ 8.135,05) e risedronato a menor efetividade (QALY 3,79). A Figura 7 demonstra a distribuição de cada tratamento considerando o seu custo e efetividade considerando a análise determinística.

Figura 7. Análise de custo-efetividade após análise de sensibilidade determinística – QALY



A análise de custo-efetividade demonstrou que ao comparar ao alendronato 70 mg, os demais tratamentos apresentaram RCEI negativa (devido a maior custo e menor efetividade). O Quadro 6 **Erro! Fonte de referência não encontrada.** demonstra o custo, custo incremental, efetividade, efetividade incremental, razão custo-efetividade incremental, razão custo-efetividade e resultado de todos os tratamentos avaliados.

Quadro 6. Análise de custo-efetividade – QALY.

Estratégia	Custo	Custo incremental	EF	EFI	RCEI	CE	Resultado
Alendronato	1.390,61		4,04			- 1.390,61	Não dominado
Risedronato	6.180,18	4.789,57	3,79	- 0,25	- 19.182,16	- 6.180,18	Dominado
Ácido zoledrônico	8.135,05	6.744,43	3,81	- 0,22	- 30.057,82	- 8.135,05	Dominado

Ef: efetividade; EFI: efetividade incremental; RCEI: razão custo-efetividade incremental; CE: custo-efetividade.

6. LIMITAÇÕES

A análise de custo-efetividade por si só apresenta limitações, pois quase sempre inclui uma série de suposições, considerando que geralmente não é possível medir tudo o que é necessário para uma análise abrangente. Além disso,

mesmo quando as medições estão disponíveis, elas podem não representar adequadamente os valores apropriados para a análise em questão. Assim, as análises de sensibilidade foram utilizadas para alterar variáveis de entrada para avaliar o efeito no custo e a efetividade.

De forma específica, as limitações incluíram que as medidas de efetividade foram oriundas da NMA e ajustadas para os ciclos do modelo para o período *lifetime*. Para minimizar essa limitação, a análise de sensibilidade foi realizada considerando a distribuição dos dados de piora e melhora clínica. O *utility* e chance de risco para mortalidade conforme classe funcional utilizado foi proveniente de outro estudo, considerando o contexto espanhol e assim podem divergir da população brasileira. A utilização do menor custo para os medicamentos pode subestimar o valor da análise de custo-efetividade, não necessariamente representando valores de compra que poderão ser praticados, e interferiu na escolha da distribuição da análise de sensibilidade, podendo introduzir ainda mais incertezas ao modelo. Para minimizar essa limitação a análise de sensibilidade foi realizada considerando o intervalo do menor ao maior custo disponível. Adicionalmente, foi considerado que a população elegível era composta por pacientes com intolerância ao uso de bisfosfonatos orais (alendronato ou risedronato) e no modelo foi realizado a comparação com estes medicamentos, uma vez que o medicamento atualmente recomendado no PCDT e que não possui administração oral (pamidronato) não possui indicação em bula para seu uso em pacientes com osteoporose.

7. CONCLUSÃO

A análise de custo-efetividade, para anos de vida ajustado pela qualidade, demonstrou que ao comparar com os tratamentos atualmente disponíveis no SUS (alendronato ou risedronato), de uma forma geral, o ZOL possui efetividade similar e custo superior. Considerando os desfechos econômicos apresentados, foi verificado que ZOL apresenta um custo incremental de R\$ 2.651,94 um QALY inferior de 0,31.

Considerando a perspectiva do SUS a adoção do ZOL pode substituir o pamidronato, uma vez que possui efetividade similar aos tratamentos atualmente disponíveis de forma oral (alendronato e risedronato). Assim a possibilidade de uso de um medicamento eficaz em reduzir fraturas osteoporóticas, uma condição associada a morbimortalidade relevante nesta população, de forma eficaz naqueles que têm intolerância aos bisfosfonatos orais ou dificuldades de deglutição e que seja licenciado para tal junto à ANVISA, é um ganho que deve ser considerado.

REFERÊNCIAS

1. Santos WMd, Secoli SR, Püschel VAdA. The Joanna Briggs Institute approach for systematic reviews. Revista Latino-Americana de Enfermagem. 2018;26.

2. Cumpston M, Li T, Page MJ, Chandler J, Welch VA, Higgins JP, et al. Updated guidance for trusted systematic reviews: a new edition of the Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. The Cochrane database of systematic reviews. 2019;10:Ed000142.
3. Saúde. BMD. Diretrizes metodológicas : elaboração de pareceres técnico-científicos. In: Secretaria de Ciência T, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde, editor. 2021.
4. Neumann PJ, Sanders GD, Russell LB, Siegel JE, Ganiats TG. Cost-effectiveness in health and medicine: Oxford University Press; 2016.
5. Sanders GD, Neumann PJ, Basu A, et al. Recommendations for conduct, methodological practices, and reporting of cost-effectiveness analyses: Second panel on cost-effectiveness in health and medicine. *Jama*. 2016;316(10):1093-103.
6. Drummond MF, Sculpher MJ, Claxton K, Stoddart GL, Torrance GW. Methods for the economic evaluation of health care programmes: Oxford university press; 2015.
7. Briggs A, Sculpher M, Claxton K. Decision modelling for health economic evaluation: Oup Oxford; 2006.
8. Muennig P, Bounthavong M. Cost-effectiveness analysis in health: a practical approach: John Wiley & Sons; 2016.
9. Husereau D, Drummond M, Petrou S, Carswell C, Moher D, Greenberg D, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS)--explanation and elaboration: a report of the ISPOR Health Economic Evaluation Publication Guidelines Good Reporting Practices Task Force. *Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*. 2013;16(2):231-50.
10. Brasil. Diretrizes metodológicas : Diretriz de Avaliação Econômica. In: Ministério da Saúde SdC, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia, editor. 2ª Edição ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2014.
11. Brunetti M, Shemilt I, Pregno S, Vale L, Oxman AD, Lord J, et al. GRADE guidelines: 10. Considering resource use and rating the quality of economic evidence. *J Clin Epidemiol*. 2013;66(2):140-50.
12. Feng X, Kim DD, Cohen JT, Neumann PJ, Ollendorf DA. Using QALYs versus DALYs to measure cost-effectiveness: How much does it matter? *Int J Technol Assess Health Care*. 2020;36(2):96-103.
13. Weinstein MC, Torrance G, McGuire A. QALYs: The Basics. *Value in Health*. 2009;12(s1):S5-S9.
14. Whitehead SJ, Ali S. Health outcomes in economic evaluation: the QALY and utilities. *Br Med Bull*. 2010;96:5-21.
15. Naimark DM, Bott M, Krahn M. The half-cycle correction explained: two alternative pedagogical approaches. *Med Decis Making*. 2008;28(5):706-12.

16. Darba J, Kaskens L, Sorio Vilela F, Lothgren M. Cost-utility of denosumab for the treatment of postmenopausal osteoporosis in Spain. *Clinicoecon Outcomes Res.* 2015;7:105-17.

17. IBGE IC. Tábuas Completas de Mortalidade, 2019. 2019.

Análise Impacto Orçamentário Incremental

**Ácido zoledrônico para pacientes com osteoporose com intolerância ou dificuldades de deglutição dos
bisfosfonatos orais**

Brasília - DF

Outubro 2021

1. APRESENTAÇÃO

Este documento se refere à análise de impacto orçamentário (AIO) do ácido zoledrônico (ZOL) para o tratamento de pacientes com osteoporose no Sistema Único de Saúde (SUS), demandada pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde do Ministério da Saúde (SCTIE/MS). AIO foi elaborada pelo Hospital Alemão Oswaldo Cruz (HAOC) juntamente com a Secretaria-Executiva da Conitec, com o objetivo de avaliar as consequências econômicas do ZOL para o tratamento de pacientes com osteoporose com intolerância ou dificuldades de deglutição dos bisfosfonatos orais. A necessidade desta avaliação surgiu do processo de atualização do Protocolo Clínico de Diretrizes Terapêuticas (PCDT) de Osteoporose. A elaboração deste documento seguiu o recomendado pelas diretrizes metodológicas para Análise de Impacto Orçamentário/AIO (1).

2. CONFLITOS DE INTERESSES

Os autores declaram não haver nenhum potencial conflito de interesse nos envolvidos na elaboração da presente AIO.

3. INTRODUÇÃO

Foi feita uma avaliação do impacto orçamentário da possível incorporação do ácido zoledrônico para o tratamento da osteoporose em pacientes com intolerância aos bisfosfonatos orais ou que apresentam dificuldade de deglutição. O modelo estático foi desenvolvido no software Excel® (Microsoft Corp., Redmond, WA).

4. MÉTODOS

A análise de impacto orçamentário foi realizada com base na incorporação de osteoporose para o tratamento de pacientes com osteoporose e intolerância a bisfosfonatos orais ou dificuldade de deglutição. Com a finalidade de aumentar a transparência do estudo proposto, o relato da presente análise segue recomendações da ISPOR⁽¹⁰⁰⁾ e do Ministério da Saúde.

4.1 POPULAÇÃO

O número de indivíduos vinculados ao PCDT de osteoporose, segundo pesquisa feita em 22 de dezembro de 2020 no SABELS (https://labxss.shinyapps.io/sabeis_pcdt2/) é 362.376 pessoas (Quadro 1). Ainda segundo⁽³⁾ este em uso de risedronato e alendronato corresponde a 42% do total de usuários (raloxifeno 35%, cálcio 22% e pamidronato 1%), valor que significaria cerca de 152.198 usuários. Ainda segundo estes mesmos dados dentro do grupo que usa risedronato e alendronato a percentagem daqueles que usam alendronato não chegaria a 1%⁽³⁾. Não há uma estimativa oficial de quantos pacientes com osteoporose apresentam intolerância ao uso de bisfosfonatos orais ou que têm dificuldades de deglutição a ponto de os impedir de fazer uso destes medicamentos. Mas segundo a literatura⁽⁴⁻⁶⁾ as taxas de intolerância ao uso de bisfosfonatos orais seria cerca de 21% para o alendronato e 13,8% para risedronato. Não há uma estimativa na literatura sobre que a frequência de dificuldades de deglutição na população atendida pelo PCDT de osteoporose, adotou-se então a premissa de que o 1% que estaria em uso do pamidronato (o qual, como já informado anteriormente, não tem registro para uso em osteoporose) seria representativo da frequência daqueles com dificuldades de deglutição. A soma destas duas parcelas foi utilizada como aquela que corresponderia à totalidade população de interesse, tendo sido estimada entre 22.525 a 33.484 pessoas, para os cálculos de impacto orçamentário foi adotado o valor menor do intervalo mencionado - 22.525 pessoas. A este valor encontrado, calculou-se um acréscimo de 5% no número de pessoas para cada um dos pontos a seguir - demanda induzida (5%) e demanda forçada por falha na restrição (5%), o que resultou numa população de interesse basal de 25.904.

Quadro 1. Definição incidência de casos na da população elegível da análise de impacto orçamentário.

Variável	Frequência	Média ou número total	Fonte
Usuários PCDT	-----	362.376	SABEIS (3)
Utilizam alendronato ou risedronato	42%	152.198 (estimativa)	SABEIS (3)
Intolerância a bisfosfonatos orais	13,8-21%	21.003-31.962	Aspray et al (4), Kamatari et al (5), Anastasilakis et al (6)
Dificuldades de deglutição	1%*	1.522	SABEIS (3)
Total da população de interesse	-----	22.525-33.484	SABEIS (3), Aspray et al, Kamatari et al, Anastasilakis et al
População de interesse + demanda induzida, falha na restrição	-----	25.904 (5% para cada possibilidade de demanda adicional)	-----

*Devido à indisponibilidade de dados na literatura sobre dificuldades de deglutição neste grupo em particular, adotou-se a premissa de que todos que fazem atualmente uso de pamidronato (1%) no grupo atendido pelo PCDT Osteoporose, teriam dificuldades de deglutição.

Assim, a estimativa da população elegível para o tratamento pode ser identificada por meio do Quadro 2.

Quadro 2. População elegível da análise de impacto orçamentário.

	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
População-alvo	25.904	26.293	26.687	27.087	27.494

4.2 DINÂMICA DE MERCADO

O *market share* considerando o tratamento atual e o alternativo foi estimado a partir da expectativa de difusão da tecnologia. Por serem parâmetros com elevado impacto no resultado e por possuírem muita incerteza, esses parâmetros são explorados em análises de cenário.

Os cenários foram avaliados em difusão conservadora e otimista. A difusão apresentada entre os tratamentos atualmente disponíveis no SUS levou em consideração a atual participação no mercado (considerando os dados utilizados para mensuração da população elegível). A difusão conservadora considera a incorporação do novo tratamento com o incremental no primeiro ano de 30% e crescimento anual de 10% na população elegível, finalizando ao longo dos 5 anos com 70% dos tratamentos realizados. A difusão otimista considera uma incorporação de 60% no primeiro ano e o incremento anual posterior de 10% finalizando ao longo dos 5 anos com 100% dos tratamentos realizados. Os cenários demonstram a incorporação do tratamento alternativo frente ao atual, resultando na incorporação de 70% e 100% ao longo de 5 anos (Quadro 2).

Quadro 2. Dinâmica de mercado proposta.

	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Cenário Atual					
Alendronato	5%	5%	5%	5%	5%
Risedronato	94%	94%	94%	94%	94%
Pamidronato	1%	1%	1%	1%	1%
Ácido Zoledrônico	0%	0%	0%	0%	0%
Difusão conservadora					
Alendronato	0%	0%	0%	0%	0%
Risedronato	70%	60%	50%	40%	30%
Pamidronato	0%	0%	0%	0%	0%
Ácido Zoledrônico	30%	40%	50%	60%	70%
Difusão otimista					
Alendronato	0%	0%	0%	0%	0%
Risedronato	40%	30%	20%	10%	0%
Pamidronato	0%	0%	0%	0%	0%
Ácido Zoledrônico	60%	70%	80%	90%	100%

4.3 HORIZONTE TEMPORAL

O horizonte temporal do case base foi de cinco anos, a contar de 2022.

4.4 PERSPECTIVA

A perspectiva da análise foi o Sistema Único de Saúde.

4.5 COMPARADORES

Como intervenção foi considerado o uso de ZOL em uma dose anual, 5mg, IV em infusão. Os tratamentos atualmente disponíveis no SUS consideraram a seguinte apresentação: alendronato 70mg, via oral-enteral, 1 vez por semana; risedronato 35mg, via oral-enteral, 1 vez por semana; pamidronato 30 mg, IV, a cada 3 meses.

4.6 CUSTOS

Os custos considerados foram aqueles relacionados à aquisição dos medicamentos e acompanhamento do tratamento. Os custos para o cenário atual e alternativo foram compostos pelo ressarcimento realizado pelo SUS aos serviços credenciados pela realização do tratamento conforme tabela SIGTAP e no custo alternativo foi considerado o menor valor disponível na tabela do BPS (Quadro 3).

Quadro 3. Custo anual da análise de impacto orçamentário.

Item	SIGTAP	Custo ano	Referência
Ácido Zoledrônico	Não disponível	548,00	BR0356051
Alendronato	Não disponível	8,84	BR0448791
Risedronato	0,00	130,00	BR0296717
Pamidronato*	0,00	181,20	BR0433901

* O PCDT atual recomenda a administração de 30 mg a cada 3 meses, no entanto não foram verificadas vendas no BPS desta apresentação. Assim foi considerado o custo da apresentação de 60 mg.

4.7 ANÁLISE DE SENSIBILIDADE

A análise de sensibilidade permite que os estudos que possuem algum grau de incerteza, controvérsia metodológica ou imprecisão possam comprovar a consistência de seus resultados, visto que os dados são recalculados a partir de alterações de variáveis (efetividade ou custos) ^(89, 90). Se as alterações das variáveis não provocarem alterações significantes nos resultados será confirmada a robustez do resultado original, entretanto ao haver alterações significantes deverá ser reduzida a incerteza e/ou melhorar a confiabilidade das variáveis principais ^(89, 90).

A análise de sensibilidade univariada foi apresentada por meio do Diagrama de Tornado, o qual demonstra o impacto do *market share* e população, este último que foi alterado 15% de forma arbitrária para estimar possível superestimação de incidência ou subestimação devido a demanda reprimida. Esses diagramas são normalmente organizados de modo que o parâmetro no qual a variação tem o maior impacto no resultado do estudo esteja no topo dele ^(89, 90).

4.8 SUPOSIÇÕES DO MODELO

- Os pacientes não serão submetidos a demais tratamentos adjuvantes.
- As probabilidades de acesso aos tratamentos são idênticas.
- Não foram estimados custos devido a eventos adversos ou complicações.

5. RESULTADOS

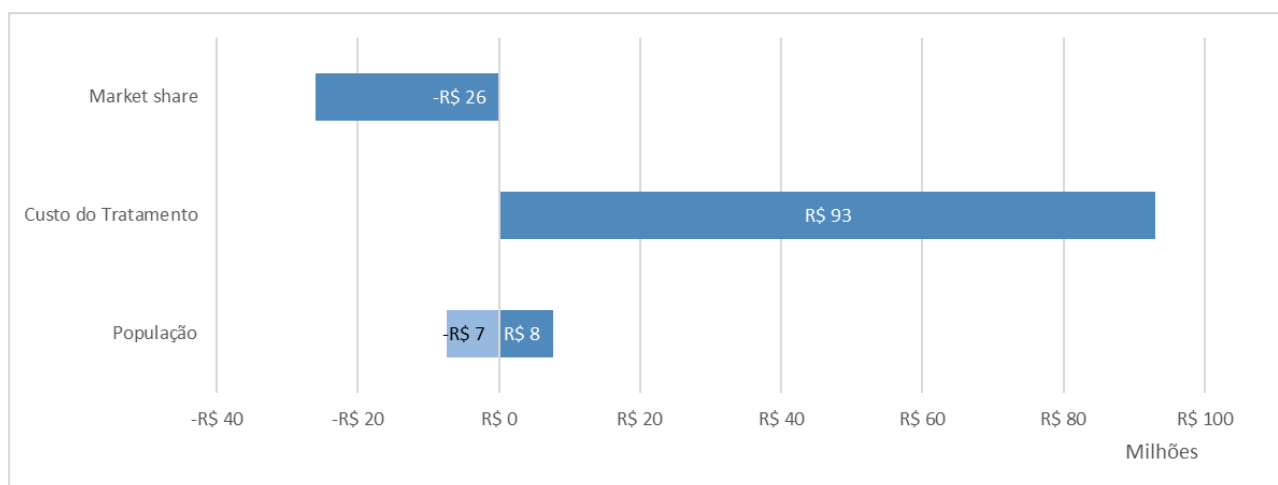
A AIO demonstrou que, após a incorporação do ZOL no cenário proposto, haveria custo adicional de R\$ 25.092.754 na difusão conservadora e de R\$ 156.263.002 na difusão otimista (Quadro 4).

Quadro 4. Análise de impacto orçamentário.

Tecnologias	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Total
Difusão conservadora						
Cenário Atual	430.566	659.557	891.987	1.127.900	1.367.350	4.477.361
Cenário Proposto	1.118.807	2.761.496	5.148.070	8.300.471	12.241.271	29.570.115
Impacto orçamentário	688.241	2.101.939	4.256.082	7.172.571	10.873.921	25.092.754
Difusão otimista						
Cenário Atual	430.566	659.557	891.987	1.127.900	1.367.350	4.477.361
Cenário Proposto	8.608.832	18.764.556	30.511.319	43.894.572	58.961.284	160.740.563
Impacto orçamentário	8.178.266	18.104.998	29.619.332	42.766.672	57.593.935	156.263.202

A análise do diagrama de tornado demonstrou que o *market share* pode levar a uma redução de R\$ 26 milhões no impacto orçamentário e o custo do tratamento pode levar a incremento de R\$ 93 milhões (Figura 2).

Figura 2. Diagrama de tornado da análise de impacto orçamentário.



6. LIMITAÇÕES

A análise de impacto orçamentário avaliou os custos dos medicamentos com base nos custos dos medicamentos e não levou em consideração o custo de ressarcimento do SUS. Desta forma, esta análise foi realizada de forma conservadora, uma vez que os custos reais podem ser maiores que os apresentados.

As intervenções são baseadas nos dados disponíveis dos estudos de revisão sistemática e análise de custo-efetividade identificados neste dossiê. Os dados de sobrevivência estimados foram utilizados para avaliação do período de tratamento e, desta forma, possuem impacto direto no custo total.

Há incertezas relacionadas as estimativas da população elegível, a qual foi baseada em dados epidemiológicos e pode representar subdimensionamento da população total que estaria elegível aos tratamentos apresentados. Considerando o contexto do SUS, mediante a disponibilidade dos respectivos medicamentos, há possibilidade de aumento da população elegível, devido a demanda reprimida, e aumento dos custos do tratamento para as instituições prestadoras dos serviços, devido ao processo de aquisição dos medicamentos não ser centralizado e consequente custos apresentados.

7. CONCLUSÃO

A incorporação do ZOL no cenário proposto resultaria em custo adicional de R\$ 25.092.754 na difusão conservadora e de R\$ 156.263.002 na difusão otimista. Porém, a possibilidade de atender àqueles pacientes com intolerância aos bisfosfonatos de uso oral e aqueles com dificuldade de deglutição, com um bisfosfonatos injetável, equieficaz aos orais, na redução de fraturas osteoporóticas, uma condição associada a relevante morbimortalidade nesta população, que seja licenciado para tal junto à ANVISA, deve ser considerado.

REFERÊNCIAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. Diretriz metodológicas - análise de impacto orçamentário - manual para o Sistema de Saúde do Brasil. 1a edição. Brasília - Ministério da Saúde, 2014.
2. BPS. Banco de preços em saúde. Dados das compras do SIAG (sistema de aquisições governamentais). <http://bps.saude.gov.br/visao/consultaPublica/index.jsf>. Último acesso em 22 de dezembro de 2020.
3. Kamatari M, Koto S, Ozawa N. Factors affecting long-term compliance of osteoporotic patients with bisphosphonate treatment and QOL assessment in actual practice - alendronate and risedronate. *Journal of Bone & Mineral Metabolism*. 2007; 25 - 302-309
4. Anastasilakis AD, Goulis DG, Kita M, Avramidis A. Oral bisphosphonate adverse effects in 849 patients with metabolic bone diseases. *Hormones (Athens)*. 2007; 6 - 233-241.
5. Aspray TJ, Francis RM. Treatment of osteoporosis in women intolerant of oral bisphosphonates. *Maturitas*. 2012;71(1) - 76-8. DOI - 10.1016/j.maturitas.2011.10.005
6. SABELIS em https://labxss.shinyapps.io/sabeis_pcdt2/

