


Ministério da Saúde

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde

A large, decorative, wavy shape in shades of red and maroon, resembling a stylized wave or a ribbon, occupies the central portion of the page. It has a dark red center and lighter red borders.

# **Ranelato de estrôncio no tratamento da osteoporose pós-menopausa**

**Agosto de 2013**

2013 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da CONITEC.

*Informações:*

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 9º andar, sala 933

CEP: 70058-900, Brasília – DF

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

Home Page: [www.saude.gov.br/sctie](http://www.saude.gov.br/sctie) -> Novas Tecnologias

## CONTEXTO

Em 28 de abril de 2011, foi publicada a Lei nº 12.401 que dispõe sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do SUS. Esta lei é um marco para o SUS, pois define os critérios e prazos para a incorporação de tecnologias no sistema público de saúde. Define, ainda, que o Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias – CONITEC, tem como atribuições a incorporação, exclusão ou alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica.

Tendo em vista maior agilidade, transparência e eficiência na análise dos processos de incorporação de tecnologias, a nova legislação fixa o prazo de 180 dias (prorrogáveis por mais 90 dias) para a tomada de decisão, bem como inclui a análise baseada em evidências, levando em consideração aspectos como eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, além da avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já existentes.

A nova lei estabelece a exigência do registro prévio do produto na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para que este possa ser avaliado para a incorporação no SUS.

Para regulamentar a composição, as competências e o funcionamento da CONITEC foi publicado o Decreto nº 7.646 de 21 de dezembro de 2011. A estrutura de funcionamento da CONITEC é composta por dois fóruns: Plenário e Secretaria-Executiva.

O Plenário é o fórum responsável pela emissão de recomendações para assessorar o Ministério da Saúde na incorporação, exclusão ou alteração das tecnologias, no âmbito do SUS, na constituição ou alteração de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas e na atualização da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), instituída pelo Decreto nº 7.508, de 28 de junho de 2011. É composto por treze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE) o presidente do Plenário – e um representante de cada uma das seguintes instituições: 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.

Cabem à Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE) – a gestão e a coordenação das atividades da

CONITEC, bem como a emissão deste relatório final sobre a tecnologia, que leva em consideração as evidências científicas, a avaliação econômica e o impacto da incorporação da tecnologia no SUS.

Todas as recomendações emitidas pelo Plenário são submetidas à consulta pública (CP) pelo prazo de 20 dias, exceto em casos de urgência da matéria, quando a CP terá prazo de 10 dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e inseridas ao relatório final da CONITEC, que, posteriormente, é encaminhado para o Secretário de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos para a tomada de decisão. O Secretário da SCTIE pode, ainda, solicitar a realização de audiência pública antes da sua decisão.

Para a garantia da disponibilização das tecnologias incorporadas no SUS, o decreto estipula um prazo de 180 dias para a efetivação de sua oferta à população brasileira.

## Sumário

<b>1.</b>	<b>A DOENÇA.....</b>	<b>2</b>
<b>1.1.</b>	<b>ASPECTOS CLÍNICOS E EPIDEMIOLÓGICOS DA DOENÇA .....</b>	<b>2</b>
<b>1.2.</b>	<b>TRATAMENTO RECOMENDADO .....</b>	<b>4</b>
<b>2.</b>	<b>A TECNOLOGIA.....</b>	<b>6</b>
<b>3.</b>	<b>ANÁLISE DA EVIDÊNCIA APRESENTADA PELO DEMANDANTE .....</b>	<b>7</b>
<b>3.1</b>	<b>EVIDÊNCIA CLÍNICA .....</b>	<b>7</b>
<b>3.2</b>	<b>ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE.....</b>	<b>13</b>
<b>3.3</b>	<b>ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO .....</b>	<b>20</b>
<b>4.</b>	<b>INCORPORAÇÃO EM OUTROS PAÍSES.....</b>	<b>23</b>
<b>5.</b>	<b>CONSIDERAÇÕES FINAIS .....</b>	<b>23</b>
<b>6.</b>	<b>RECOMENDAÇÃO DA CONITEC .....</b>	<b>24</b>
<b>7.</b>	<b>CONSULTA PÚBLICA .....</b>	<b>25</b>
<b>8.</b>	<b>DELIBERAÇÃO FINAL.....</b>	<b>27</b>
<b>9.</b>	<b>DECISÃO .....</b>	<b>27</b>
<b>10.</b>	<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>29</b>
<b>11.</b>	<b>ANEXO.....</b>	<b>28</b>

## 1. A DOENÇA

### 1.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

A Osteoporose (OP) é uma doença que apresenta redução da massa óssea e degradação da estrutura do tecido ósseo, evoluindo para fragilidade e aumento do risco de fraturas<sup>1,2,3</sup>.

Os ossos comumente afetados são quadril, vértebras e punho. A Organização Mundial da Saúde (OMS) define osteoporose pós-menopausa em mulheres sem fraturas pela fragilidade determinada com o índice T score da Densidade Mineral Óssea (DMO), baseado na coluna, quadril ou punho, evidenciado por meio do exame DEXA (*dual-energy x-ray absorptiometry*). A classificação segundo a DMO ocorre como se segue: Normal (entre -1 e 1 DP), osteopenia (entre - 1 e - 2,5 DP); osteoporose ( $\leq$  - 2.5 DP). O diagnóstico clínico de osteoporose é fratura por fragilidade, independente do T score.

A osteoporose pode ser classificada como:

- Primária (pós-menopausa, com perda óssea acelerada nos 6 anos pós-menopausa, principalmente com perda de osso trabecular, com fraturas de vértebras, costelas, punho, após mínimo trauma);
- Senil (homens e mulheres) acima dos 75 anos de idade, com progressão lenta, com perda cortical e trabecular, fraturas mais comuns de quadril e úmero.
- Secundária, por deficiência hormonal, em homens e mulheres, hipertireoidismo e hiperparatireoidismo, uso de corticoides, imobilização prolongada, uso de heparina, neoplasias (mieloma múltiplo, linfoma).
- Multifatorial, por insuficiência renal, anorexia nervosa, amenorreia associada a esportes, alcoolismo, dentre outros<sup>4</sup>.

A densidade mineral óssea é determinada pelo equilíbrio entre reabsorção (atividade osteoclástica) e formação óssea (atividade osteoblástica). Na osteoporose ocorre predomínio da atividade reabsortiva<sup>5</sup>.

Pinheiro e cols. referem que a osteoporose é doença multifatorial, sendo 70% desses fatores não modificáveis (carga genética) e 30% potencialmente modificáveis (aspectos ambientais). Diferenças genéticas, raciais e antropométricas, bem como da composição corporal, densidade óssea, dieta, atividade física e outros hábitos de vida contribuem para

explicar as divergências na incidência e na prevalência de baixa densidade óssea e fraturas em diversos países do mundo<sup>6-13</sup>.

A doença é mais frequente em mulheres, principalmente na pós-menopausa e idosas. Mulheres brancas têm maior risco de incidência de fraturas não-vertebrais que mulheres negras<sup>14</sup>. Pode ocorrer em homens, sendo os fatores de risco mais comuns o tabagismo, alcoolismo, índice de massa corporal (IMC) menor que 21 kg/m<sup>2</sup> e história familiar de osteoporose<sup>15</sup>.

Osteoporose é a doença óssea mais comum, encontrada em mais de 10 milhões de pessoas nos EUA, com estimativa de 2 milhões de fraturas relacionadas à osteoporose em 2005<sup>16</sup>. A OMS estima a prevalência mundial de osteoporose em 10% das mulheres acima de 60 anos de idade, 20% das acima de 70 anos e 40% daquelas acima de 80 anos<sup>17</sup>, resultando num total de 9 milhões de fraturas/ano<sup>18</sup>.

No Brasil, os gastos com o tratamento e a assistência no Sistema Único de Saúde (SUS) em 2010 foram de aproximadamente R\$ 81 milhões para a atenção ao paciente portador de osteoporose e vítima de quedas e fraturas<sup>21</sup>.

O estudo BRAZOS (*The Brazilian Osteoporosis Study*) fez levantamento epidemiológico em amostra representativa da população brasileira acima de 40 anos, para avaliar os principais fatores clínicos de risco associados com fratura por baixo impacto. As mulheres das regiões metropolitanas tiveram maior ocorrência de fraturas que nos municípios do interior dos estados. As fraturas por baixo impacto mais comuns foram antebraço distal (30%), fêmur (12%), úmero (8%), costelas (6%) e vértebra (4%). Os fatores de risco mais comuns associados à fratura foram diabetes, quedas no ano anterior, uso crônico de benzodiazepínicos, pior qualidade de vida, sedentarismo, menopausa precoce e história familiar de fratura de fêmur<sup>22</sup>.

No Brasil, há em torno de 60 estudos sobre epidemiologia de fraturas por osteoporose. De modo geral, os estudos apresentaram moderada incidência de fraturas de quadril em pessoas acima de 50 anos. A prevalência de fraturas de todos os tipos varia entre 11% e 23,8%. No primeiro ano após as fraturas de fêmur, a mortalidade varia entre 21,5% e 30%, além de estar associadas a altas taxas de incapacidade física, piora da qualidade de vida e excessivo impacto sobre o sistema de saúde<sup>23</sup>.

Uma das manifestações clínicas mais comuns da osteoporose é a fratura vertebral, que pode ser assintomática em até 2/3 dos casos. O risco de recorrência desta fratura, no primeiro ano é de 19% nas mulheres. Tais fraturas podem levar a episódios de dor intensa que podem durar vários dias e evoluir para dor crônica. Fraturas vertebrais consecutivas podem ocasionar

cifose torácica e redução da estatura. As alterações de postura associadas à cifose resultam em limitação da mobilidade, e fraturas vertebrais torácicas múltiplas podem contribuir para doença pulmonar restritiva. Fraturas lombares podem contribuir para constipação, dor abdominal, distensão, redução do apetite e saciedade precoce.

A fratura mais grave é a do fêmur proximal, pois está associada a maior mortalidade e a importantes limitações no deambular e em outras funções cotidianas<sup>24</sup>. As fraturas de quadril resultam em 10 a 20% de aumento na mortalidade no primeiro ano<sup>25</sup>. São também associadas a um risco de 2,5 vezes maior risco de novas fraturas. Aproximadamente 20% dos pacientes com fratura de quadril necessitam de atendimento em casas de repouso, e somente 40% recuperam plenamente seu nível de independência pré-fratura.

As fraturas podem acarretar sintomas psicológicos como depressão e perda de autoestima em consequência de dor, limitações funcionais, estilo de vida e alterações estéticas. Ansiedade e medo também podem retardar a recuperação dos pacientes. A considerável morbidade e dependência associadas às fraturas podem interferir nas relações sociais entre pacientes e seus parentes<sup>26</sup>.

## **1.2. Tratamento recomendado**

Medidas de estilo de vida, como parar de fumar e consumir bebidas alcoólicas somente em pequenas quantidades, além de ingestão adequada de cálcio e vitamina D, são fundamentais no tratamento de pacientes com OP. Da mesma forma, exercícios físicos e redução do risco de quedas, considerando correção da acuidade visual e auditiva, são recomendados. Paralelamente, deve-se avaliar problemas neurológicos, medicações que possam interferir no equilíbrio, além de difundir medidas educativas de segurança na residência<sup>27</sup>.

O Ministério da Saúde apresenta ações de prevenção ainda na infância, já que é nesta fase que o indivíduo ganha estatura, fortifica seu esqueleto e adquire o máximo de massa óssea possível. Incentiva o consumo de leite e derivados, que possuem alto índice de cálcio e a diminuir o de refrigerantes. Outras fontes potenciais de cálcio são os vegetais de cor verde escuro, os peixes e os alimentos oleaginosos, como castanhas e nozes.

Outra recomendação do Ministério da Saúde é a prática de atividade física regular, pois, assim como os músculos, os ossos se tornam mais fortes com os exercícios. A exposição ao sol, de 15 a 20 minutos, em horário adequado, também é um hábito importante para a



prevenção da osteoporose, já que a luz do sol é fonte de vitamina D, que ajuda na fixação do cálcio nos ossos e diminui o risco de osteoporose na fase adulta<sup>28</sup>.

O tratamento medicamentoso deve ser considerado em mulheres na pós-menopausa e homens com 50 anos ou mais, que apresentem algumas das condições: fratura de quadril ou vertebral, *T-score*  $\leq -2,5$ , baixa DMO (*T score* entre 1,0 e -2,5) e probabilidade de fratura de quadril em 10 anos  $\geq 3\%$  ou outra fratura consequente à OP  $\geq 20\%$ <sup>1</sup>. Deve-se assegurar ingestão adequada de cálcio (pelo menos 1,200 mg/dia), vitamina D (800 a 1,000 (UI) ao dia para adultos com 50 anos ou mais.

No Brasil, o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde (2002) refere os seguintes agentes para o tratamento da osteoporose: bisfosfonatos, calcitonina, carbonato de cálcio, vitamina D, estrógenos (terapia de reposição hormonal) e raloxifeno<sup>39</sup>. É fundamental a orientação aos pacientes para aderência e manutenção do tratamento e medidas educativas (dieta, exercícios e prevenção de quedas) para assegurar a redução do risco de fraturas.

Os bisfosfonatos são potentes inibidores da reabsorção osteoclástica, tendo ação comprovada na redução do risco de fraturas vertebrais<sup>29</sup>. Dentre os medicamentos dessa classe, alendronato e risendronato têm sido empregados por muitos anos, em administração oral<sup>30</sup> e são os recomendados no PCDT do Ministério da saúde.

Em consequência das dificuldades para manutenção dos regimes de administração dos bisfosfonatos (diários, semanais ou mensais) tomadas por via oral mantendo posição ereta, em jejum, além de apresentar efeitos adversos como esofagite ou úlcera gástrica, a complacência e a aderência das pacientes é baixa<sup>31</sup>.

## 2. A TECNOLOGIA

**Princípio Ativo:** Ranelato de estrôncio

**Nome comercial:** Protos®

**Fabricante:** Servier Ltda.

Ranelato de estrôncio é um elemento com afinidade por cálcio. Parece ter efeito duplo no metabolismo ósseo, aumentando a formação e reduzindo a reabsorção. É composto por 2 átomos de estrôncio estável e uma molécula de ácido ranélico<sup>40</sup>. O FDA refere aprovação em alguns países da Europa, com redução do risco de fraturas vertebrais e não vertebrais, porém com mecanismo de ação ainda obscuro, possivelmente com incorporação do estrôncio na estrutura cristalina, substituindo o cálcio, como parte de seu mecanismo de ação<sup>1</sup>.

**Indicação aprovada na ANVISA:** Tratamento da osteoporose da pós-menopausa para reduzir o risco de fratura vertebral e de quadril.

**Proposta da demandante:** Tratamento de osteoporose pós-menopausa em pacientes resistentes aos bisfosfonatos ou com contraindicação para o uso de bisfosfonatos (p.ex. intolerância aos bisfosfonatos, presença de esofagite) e portadoras de doenças reumáticas em uso de imunossupressores.

**Posologia e Forma de Administração:** Um sachê à noite, diluído em um copo com água, via oral, diariamente.

**Precauções:** O tratamento deve ser suspenso durante o tratamento com tetraciclina ou antibióticos à base de quinolonas, pois pode reduzir o efeito destes. Não é recomendado em pacientes com insuficiência renal (clearance de creatinina < 30 ml/ minuto). Em pacientes com insuficiência renal leve ou moderada (clearance de creatinina 30–70 ml/ minuto), porém recomenda-se avaliação periódica da função renal.

**Eventos adversos:** Eventos adversos comuns são: náusea, diarreia, fezes amolecidas, cefaleia, dermatite, eczema. Deve ser empregado com cautela em pacientes com risco para tromboembolismo venoso.

**Preço:**

Medicamento	Apresentação	PMVG/CMED	Custo/unidade
Ranelato de Estrôncio	7 sachês de 2g	R\$18,01	R\$2,36*

PMVG: Preço Máximo de Venda ao Governo; CMED: Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos \* Preço por sachê que a empresa Servier está disposta a comercializar o produto para as compras públicas no âmbito federal.

### 3. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA APRESENTADA PELO DEMANDANTE

**Demandante:** Servier Ltda.

O objetivo deste relatório é analisar as evidências científicas apresentadas pelo demandante sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do ranelato de estrôncio para tratamento da osteoporose pós-menopausa em pacientes com resistência ou intolerância aos bisfosfonatos (proposta para incorporação) quando comparado ao placebo, raloxifeno e a teriparatida, visando avaliar a sua incorporação no Sistema Único de Saúde. Para a análise das evidências apresentadas pela demandante, foram consideradas como desfechos principais fraturas por osteoporose<sup>41</sup>.

Somente serão avaliados os estudos que se enquadram nos critérios estabelecidos acima. A tabela descrevendo os estudos excluídos e as justificativas de exclusão se encontra no ANEXO 1.

#### 3.1 Evidência Clínica

**Meunier et al. 2004. The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. N Engl J Med. 2004 Jan 29;350(5):459-68<sup>43</sup>.**

Ensaio clínico multicêntrico (72 centros da Europa e Austrália) controlado por placebo, randomizado, duplo cego, fase 3, para avaliar a eficácia do RE em prevenir fraturas vertebrais. Participaram 1649 mulheres com osteoporose pós-menopausa (baixa densidade mineral óssea) e pelo menos uma fratura vertebral. Foram excluídas mulheres com doenças graves que pudessem interferir no metabolismo ósseo, ou que tivessem usado tratamento com flúor ou bisfosfonatos por mais de 14 dias no ano anterior ao estudo, ou estrogênio, calcitonina ou calcitriol por mais de um mês nos 6 meses anteriores ao estudo.

As participantes receberam suplemento de cálcio de acordo com sua dieta e vitamina D de acordo com dosagem basal sérica de 25-hydroxivitamina D durante um período de *run in*

(2 a 24 semanas) dependendo da deficiência. As participantes foram randomizadas para receber 2g VO de RE ou placebo (pó), por três anos. As participantes receberam cálcio e vitamina D antes e durante o estudo.

Radiografias vertebrais foram analisadas anualmente e medidas da densidade mineral óssea a cada seis meses. As radiografias foram avaliadas por método semiquantitativo visual de cada vértebra, entre T4 e L4, pelo mesmo observador durante o estudo. Houve também avaliação quantitativa (alturas vertebrais: anterior, média e posterior) para cada vértebra, entre T4 e L4. A análise do desfecho primário (fratura vertebral) baseou-se em intenção de tratar (ITT), incluindo pacientes randomizados que tivessem tomado pelo menos um envelope do tratamento e obtido pelo menos uma radiografia lombar após o início do estudo.

## Resultados

Novas fraturas vertebrais ocorreram em número menor de pacientes no grupo RE que no grupo placebo, com redução do risco de 41% durante os 3 anos de duração do estudo (RR 0,59; IC95% 0,48-0,73,  $p < 0,001$ ). Baseado nestes dados, o número necessário para tratar (NNT) é de 9 pacientes por 3 anos com RE para prevenir o surgimento de fratura vertebral em uma paciente (IC95% 6-14).

RE aumentou a densidade mineral óssea aos 36 meses em 14,4% na coluna lombar e 8,3% no colo femoral ( $p < 0,001$  ambas as comparações). Diarreia foi o efeito adverso mais comum, ocorrendo em maior número de pacientes no grupo RE que no placebo (6,1% vs. 3,6%,  $p = 0,02$ ). A diarreia cedeu após 3 meses.

## Comentários

O estudo demonstrou eficácia em redução na incidência de fraturas vertebrais quando comparado a placebo. Não há descrição de detalhes da randomização (método, responsável, local). Da mesma forma, não há descrição nem detalhes sobre alocação da sequência da randomização. Faltam detalhes sobre caracterização do estudo como duplo cego (investigadores, pacientes). Não foram descritos detalhes de comparabilidade entre tratamento e placebo. Não há descrição sobre o cálculo do tamanho da amostra e poder estatístico do estudo. Não foi descrito no estudo como foi caracterizada a aderência ao tratamento. Faltam detalhes sobre os motivos das perdas da amostra final (ITT). O estudo foi financiado pela Servier, os dados foram controlados e analisados pela Servier.

Dentre os critérios de exclusão encontram-se pacientes que usaram flúor ou bisfosfonatos no ano anterior ao estudo, ou estrogênio, calcitonina ou calcitriol por mais de um mês nos 6 meses anteriores ao estudo. Dessa forma, exclui-se da generalização dos

resultados pacientes com estas características clínicas, inviabilizando-se a avaliação de suas respostas.

**Reginster ET al. 2005. Strontium ranelate reduces the risk of nonvertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: Treatment of Peripheral Osteoporosis (TROPOS) study. J Clin Endocrinol Metab. 2005 May;90(5):2816-22<sup>44</sup>.**

Ensaio clínico controlado por placebo, randomizado, duplo cego, multicêntrico (11 centros da Europa e Austrália) com 5 anos de duração. A análise estatística principal foi aos 3 anos. O objetivo do estudo foi verificar eficácia do RE para prevenir fraturas não vertebrais. 5091 mulheres com osteoporose pós-menopausa foram randomizadas para receber RE 2 g/dia ou placebo.

Foram incluídas mulheres com densidade mineral óssea no colo femoral menor que 2,5 (T score), idade acima de 74 anos ou entre 70 e 74 anos, mas com um fator de risco adicional para fratura (história de fratura por osteoporose após menopausa, residência em casa de repouso, quedas frequentes, história materna de fratura por osteoporose (quadril, coluna ou punho). Foram excluídas doenças ou drogas que interferissem no metabolismo ósseo (bisfosfonatos, estrógenos, calcitonina, flúor, calcitriol, ou 1-OH-vitamina D). Antes do início do estudo, houve um período de *run in* (2 semanas a 6 meses) para normalização dos níveis de cálcio e vitamina D.

Todas as participantes receberam suplementação diária de cálcio e vitamina D de acordo com sua necessidade. O desfecho principal pré-determinado foi incidência de fraturas não vertebrais. A análise principal foi realizada com todos os dados obtidos até o último participante ter completado 3 anos de seguimento. Todas as fraturas não vertebrais documentadas foram consideradas na análise estatística.

Foram desconsideradas fraturas do cóccix, crânio, mandíbula, face, falanges e tornozelo quando não relacionada à osteoporose. Foram definidas como fraturas não vertebrais *maiores* (quadril, punho, pelve e sacro, costelas e esterno, clavícula ou úmero) e pré-determinadas como desfechos secundários pelo *Advisory Board* durante o estudo e antes da abertura dos códigos.

Radiografias vertebrais não foram obrigatórias, porém foram obtidas no maior número possível de pacientes. Medidas de densidade mineral óssea e bioquímicas de metabolismo ósseo também foram realizadas. Segurança foi verificada em participantes que receberam pelo menos um sachê da medicação. A eficácia anti-fratura foi baseada em análise de Intenção para Tratar (ITT), definida como participantes randomizadas que receberam ao menos um sachê da

medicação e com pelo menos uma avaliação de fraturas não vertebrais após o início do estudo. O estudo não apresentou poder estatístico para demonstrar eficácia anti-fratura em locais isolados (ex.: nível de quadril).

Análise *post hoc* de subgrupo com alto risco para fratura de quadril foi realizada. Este subgrupo foi definido como idade  $\geq 74$  anos e densidade mineral óssea no colo do fêmur  $< 3$  (T-escore).

## Resultados

Um total de 3640 participantes (71%) preencheram os critérios para análise ITT. O grupo RE apresentou RRR (redução do risco relativo) de fraturas não vertebrais de 16% no período de 3 anos (RR 0,84; IC95% 0,702-0,995). Na análise de fraturas maiores houve redução do risco de fraturas de 19% (RR 0,81; IC 95% 0,66-0,98,  $p=0,031$ ).

No grupo de alto risco para fraturas, foi observada redução do risco de 36% para o quadril (RR 0,64; IC95% 0,412-0,997).

Ocorrência de eventos adversos com a saída do estudo foi proporcionalmente maior no grupo ranelato de estrôncio comparado ao placebo (24,2% vs. 21,6%). Ainda no grupo ranelato de estrôncio houve predomínio de náusea (7,2% vs. 4,4%), diarreia (6,7% vs. 5,0%), cefaleia (3,4% vs. 2,4%), e dermatite/eczema (5,5% vs. 4,1%). Após 3 meses de estudo não houve diferença entre os grupos com relação a diarreia e náusea.

## Comentários

Na amostra total, houve RRR de 16% para todas as fraturas não vertebrais (RR 0,84; IC95% 0,702-0,995), e de 19% para fraturas *maiores* (quadril, punho, pelve e sacro, costelas e esterno, clavícula e úmero) (RR 0,81; IC95% 0,66-0,98,  $p=0,031$ ) no grupo RE comparado com placebo.

Na amostra total, o intervalo de confiança indicando diferença de fraturas não vertebrais entre RE com placebo é muito próximo da unidade (0,702-0,995). A redução do risco relativo para fraturas de quadril foi de 15%, porém sem atingir significância estatística (estudo não tinha poder estatístico para detectar essa diferença). No subgrupo de alto risco para fraturas ( $> 74$  anos, DMO colo fêmur- T score  $< 3$ ), houve redução do risco de fraturas de 36%, no entanto, novamente com intervalo de confiança muito próximo da unidade (RR 0,64; IC95% 0,412-0,997,  $p= 0,046$ ).

Não há descrição de detalhes da randomização (método, responsável, local). Da mesma forma, não há descrição nem detalhes sobre alocação da sequência da randomização.

Faltam detalhes sobre caracterização do estudo como duplo cego (investigadores, pacientes). Não foram descritos detalhes de comparabilidade entre tratamento e placebo. Não há descrição sobre o cálculo do tamanho da amostra e poder estatístico do estudo, somente reconhecimento de sua falta para detectar eficácia na prevenção de fraturas de quadril. Não foi descrito no estudo como foi caracterizada aderência ao tratamento. Em torno de 30% dos pacientes da amostra inicial ITT não completaram o estudo. Houve saída de 1587 participantes, sem descrição dos motivos. A exclusão de pacientes que usaram flúor ou bisfosfonatos, estrogênio, calcitonina ou calcitriol em período anterior ao estudo limitam a generalização dos resultados. O estudo foi financiado pela *Servier*.

**Seeman et al. 2006. Strontium ranelate reduces the risk of vertebral and nonvertebral fractures in women eighty years of age and older. J Bone Miner Res. 2006 Jul;21(7):1113-20<sup>45</sup>.**

Trata-se de análise pré-planejada com dados grupados de dois ensaios clínicos (duplo-cegos, randomizados, controlados por placebo) fase 3 (*the Spinal Osteoporosis Therapeutic Intervention* [SOTI] e *Treatment Of Peripheral Osteoporosis* [TROPOS]). Foram incluídas 1488 mulheres entre 80 e 100 anos de idade.

Análise radiográfica anual com Raios X da coluna vertebral foi realizada em 895 pacientes. Somente fraturas confirmadas pelas radiografias foram incluídas. Três radiografias laterais da coluna tóraco-lombar foram realizadas no período inicial do estudo e nos 3 anos consecutivos. Foram realizadas radiografias também em casos de suspeita clínica de fraturas (dor lombar aguda ou redução da estatura de pelo menos 1 cm). Todas as radiografias foram avaliadas em um único centro com ocultação dos dados dos pacientes, mas com conhecimento da sequência das radiografias.

Os dados grupados de fraturas vertebrais (*full analysis set – FAZ*) foram analisados com base na intenção para tratar (ITT) em todas as pacientes randomizadas que receberam pelo menos uma dose da medicação e que tiveram ao menos uma radiografia no período inicial e uma posterior. Para a análise de fraturas não vertebrais, foram consideradas as mesmas condições acima acrescidas de pelo menos uma avaliação de fratura não vertebral após o período inicial.

## **Resultados**

Das amostras dos estudos SOTI e TROPOS (6740 pacientes), 23% eram maiores de 80 anos de idade (média,  $84 \pm 3$  [DP]; mediana 83 anos. Destas, 1488 receberam ao menos uma

dose da medicação e tiveram uma avaliação radiográfica após o início do estudo. No período de 3 anos, houve redução do risco relativo de fraturas vertebrais no grupo ranelato de estrôncio de 32%, não vertebrais 31% e 22% nas fraturas *clínicas*, estatisticamente significantes. Em relação às fraturas não vertebrais *maiores* (quadril, punho, pelve e sacro, costelas. esterno, clavícula ou úmero) ocorreram em 17,7% (placebo) e 11,5% ranelato de estrôncio( $p=0,003$ ). No entanto, não houve diferença estatisticamente significativa em relação às fraturas de quadril (7,4% (placebo) vs. 5,2% (RE),  $p=0,112$ ).

**Reginster JY, Felsenberg D, Boonen S, Diez-Perez A, Rizzoli R, Brandi ML, Spector TD, Brixen K, Goemaere S, Cormier C, Balogh A, Delmas PD, Meunier PJ. Effects of long-term strontium ranelate treatment on the risk of nonvertebral and vertebral fractures in postmenopausal osteoporosis: Results of a five-year, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2008 Jun;58(6):1687-95<sup>51</sup>.**

Ensaio clínico randomizado, controlado por placebo vs. ranelato de estrôncio (RE) 2g/dia por 5 anos. A metodologia foi descrita previamente (Reginster 2005), estudo TROPOS. Um total de 5,091 mulheres com osteoporose pós-menopausa participaram do estudo. Desfecho principal foi fraturas não-vertebrais. Fraturas de quadril também foram avaliadas, mas como análise *post-hoc*. 2,714 (53%) completaram os 5 anos do estudo. O risco de fraturas não vertebrais foi reduzido de 15% no grupo RE, risco relativo 0,85 (IC95% 0,73–0,99). O risco de fraturas vertebrais diminuiu de 24%, risco relativo 0,76 (IC95% 0,65–0,88) no grupo RE. O risco de fraturas de quadril foi reduzido de 43%, risco relativo 0,57 (IC95% 0,33–0,97) no grupo RE. A taxa de aderência foi de 81,6%. No total, 2.321 pacientes deixaram prematuramente o estudo, sendo causas não médicas e efeitos adversos os motivos mais frequentes (20,7%) e (19,1%), respectivamente.

### Comentários

Aplicam-se as mesmas observações ao estudo anterior (Reginster, 2005), referentes à falta de detalhes no processo de randomização, ocultação da sequência de alocação, características de comparabilidade da intervenção e placebo. Embora tenha sido relatada taxa de aderência de 81%, deve-se considerar que houve período de *run in* (uso de medicação pré-estudo) de cálcio e vitamina D, que pode ter culminado numa amostra selecionada, com melhor perfil em relação à aderência ao tratamento.

Ressalta-se a significativa taxa de saída do estudo prematuramente por efeitos adversos (19%), além disso, somente 53% das participantes da amostra inicial completaram os



5 anos de estudo, limitando a análise dos resultados. Embora tenha sido indicado perfil favorável ao ranelato de estrôncio em relação à redução das fraturas de quadril, salienta-se que a análise foi *post-hoc*. Estudo financiado pela *Servier* que prestou assistência no delineamento do estudo e análise estatística.

**Após análise dos estudos apresentados pelo demandante, a Secretaria-Executiva da CONITEC não considerou relevante a realização de nova busca na literatura por artigos científicos, com o objetivo de localizar evidências complementares sobre o tema. Por isso, nenhum estudo adicional foi incluído neste relatório.**

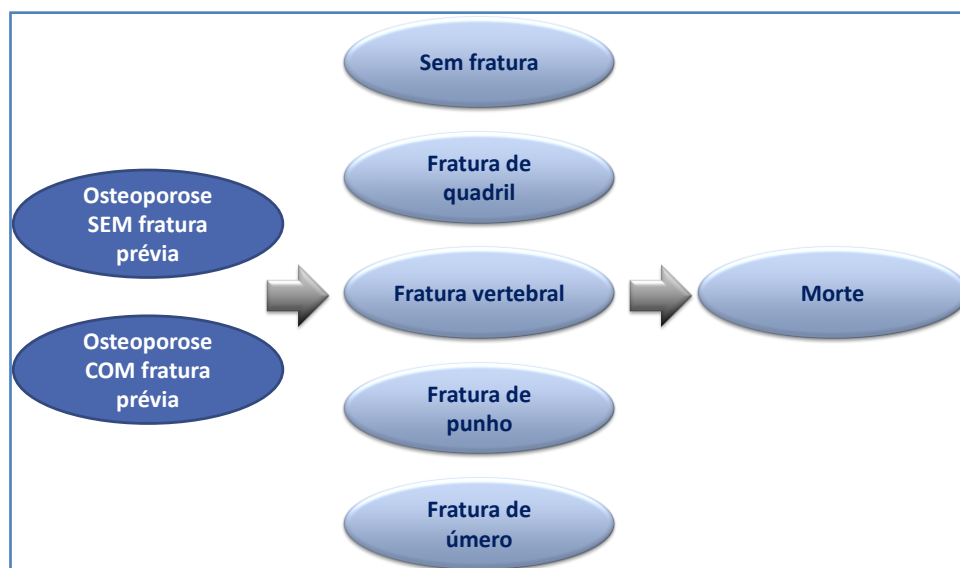
### 3.2 Análise de Custo-efetividade

A população foi definida como **mulheres com osteoporose pós-menopausa**. Foi analisado o horizonte de tempo de 10 anos de tratamento com ranelato de estrôncio, adotada a perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS). Os comparadores foram **raloxifeno** (Evista®) e **teriparatida** (Fortéo®).

O desfecho clínico considerado foi anos de vida ajustados para qualidade (QALY). Os desfechos econômicos contemplados foram os custos médicos diretos, incluindo os recursos médicos utilizados diretamente para o tratamento do paciente, como custos de medicamentos, honorários, exames, procedimentos e *follow-up*. O tipo de análise selecionada foi custo-efetividade.

Foi apresentado um modelo probabilístico baseado em simulações individuais com modelação de eventos discretos que permite a utilização de probabilidades de transição condicionadas por eventos ocorridos no passado. Incorporadas no processo de modelagem as consequências das fraturas osteoporóticas: morte, necessidade de internação hospitalar, necessidade de cuidados diferenciados e qualidade de vida. Em cada período de tempo, após a simulação da ocorrência do evento, foram calculados os custos incorridos e a qualidade de vida relacionada com a saúde de cada paciente. Esse cálculo considera os custos futuros e a redução na qualidade de vida da paciente que sofre uma determinada fratura. Duração dos períodos de 6 meses, até ao final do horizonte temporal da avaliação econômica ou até a morte. Foi considerado um conjunto com 10.000 pacientes para cada intervenção avaliada.

**Figura 1. Estrutura do modelo de simulação de eventos discretos**



As fraturas consideradas foram classificadas em vertebrais e não vertebrais, e as últimas subdivididas em quadril, punho e úmero proximal. A não existência de fraturas e a morte fazem também parte do conjunto de eventos simulados.

### Probabilidades iniciais

A distribuição inicial, por faixa etária, para a população estudada nos estudos clínicos do ranelato de estrôncio (SOTI/TROPOS)<sup>43,44</sup>.

Ocorrência de fratura prévia. Foi utilizada para este parâmetro a proporção de indivíduos voluntários da população da cidade de Curitiba que, submetidos à avaliação da massa óssea através de ultrassonografia (n=615), apresentavam fraturas prévias<sup>66</sup> (Tabela 1).

**Tabela 1. Estimativa inicial para o % das pacientes com fratura prévia**

Parâmetro	N	Proporção
Osteoporose sem fratura prévia	65	10,6%
<b>Osteoporose com fratura prévia</b>	<b>550</b>	<b>89,4%</b>
TOTAL (N)	615	100%

A Tabela abaixo apresenta a distribuição inicial da coorte de mulheres osteoporóticas com fraturas prévias de acordo com a faixa etária e o tipo de fratura prévia<sup>81</sup>

**Tabela 2. Distribuição inicial por tipo de fratura prévia e classe etária**

Idade	Sem fratura	Fratura Quadril	Fratura Vertebral	Fratura Punho	Fratura Úmero
55 anos	10,6%	12,5%	17,0%	46,5%	13,4%
65 anos	10,6%	16,1%	22,4%	38,5%	12,5%
75 anos	10,6%	29,5%	23,3%	24,1%	12,5%
85 anos	10,6%	48,3%	16,1%	15,2%	9,8%

O demandante relata que foram aplicados dados de eficácia dos estudos originais de cada produto, pois as populações dos estudos são semelhantes e o tempo de acompanhamento dos pacientes é equivalente, sendo de 3 anos (Tabela 3).

**Tabela 3. Risco relativo de fratura por tratamento farmacológico e tipo de fratura<sup>43,82,83</sup>**

RR (IC 95%)	RE	RAL	TER
Fratura de Quadril	<b>0,64</b> (0,41-0,99)	<b>0,90</b> (0,80-1,10)	<b>Custo-minimização*</b>
Fratura Vertebral	<b>0,59</b> (0,48-0,73)	<b>0,70</b> (0,50-0,80)	
Fratura de Punho	<b>0,90</b> (0,69-1,17)	<b>0,90</b> (0,80-1,10)	
Fratura de Úmero	<b>0,90</b> (0,69-1,17)	<b>0,90</b> (0,80-1,10)	

RE: Ranelato de estrôncio (2g/dia); RAL: Raloxifeno (60mg/dia); TER: Teriparatida (20mcg/dia).

\* A teriparatida não apresentou dado de redução de fratura em ensaio clínico. Assim, a comparação de RE com teriparatida foi realizada com base em um modelo de custo-minimização. Modelos deste tipo assumem que as drogas possuem eficácia semelhante. Desta forma, uma comparação apenas entre os custos dos tratamentos é realizada.

## Mortalidade

O modelo econômico considerou que as pacientes sem fratura prévia morrem segundo a probabilidade de morte anual reportada pelo Instituto Brasileiro de Pesquisa e Estatística (IBGE), por faixa etária<sup>1</sup>. A fórmula (1) foi utilizada para transformar a probabilidade de morte anual reportada pelo IBGE em uma probabilidade no período de 6 meses.

$$(1) \text{ Probabilidade em 6 meses} = 1 - (1 - \text{Probabilidade anual})^{(6 / 12)}$$

Após a ocorrência de fratura de quadril ou fratura vertebral foi considerado um aumento na taxa de mortalidade reportada pelo IBGE.

## Utility

Empregados dados internacionais.

## Recursos de saúde

Os recursos de saúde considerados se referem aos custos inerentes à perspectiva pública e resumem-se a medicamentos, exames laboratoriais, procedimentos e hospitalizações.

As doses dos medicamentos consideradas no modelo foram:

- Ranelato de estrôncio: 2g por dia, via oral.
- Raloxifeno: 60mg por dia, via oral. A dose considerada para raloxifeno é a de 60mg por dia, pois esta dose é a recomendada na bula do produto. Em análise de cenário apresentaremos os resultados para a posologia de 120mg por dia.
- Teriparatida: 20mcg por dia, administração subcutânea.

**Tabela 4. Custo dos medicamentos incluídos no modelo econômico**

Medicamento	Apresentação	PMVG/CMED	Custo/unidade	BPS/SUS Custo/unidade
RE (PROTOS)	7 sachês de 2g	R\$18,01	R\$2,36*	-
Raloxifeno (EVISTA)	7 comprimidos de 60mg	R\$23,15	R\$3,31	R\$3,33
Teriparatida (FORTÉO)	1 unidade com 750mcg	R\$1.269,87	R\$1.269,87	-

PMVG: Preço Máximo de Venda ao Governo; CMED: Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos; BPS: Banco de Preço em Saúde; SUS: Sistema Único de Saúde; RE: Ranelato de estrôncio.

\* Preço por sachê que a empresa Servier está disposta a comercializar o produto para as compras públicas no âmbito federal.

A Tabela 5 apresenta os custos com cada medicamento ao longo de um ciclo do modelo. Cada ciclo tem duração de 6 meses.

**Tabela 5. Custo dos medicamentos incluídos no modelo econômico**

Medicamento	Posologia	Custo por ciclo: <sup>T</sup> PMVG-CMED
RE (PROTOS)	2g por dia	R\$429,52*
Raloxifeno (EVISTA)	60mg por dia	R\$603,55
Teriparatida (FORTÉO)	20mcg por dia	R\$6.180,04

PMVG: Preço Máximo de Venda ao Governo; CMED: Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos; RE: Ranelato de estrôncio.

\* Considerando o preço por sachê que a empresa Servier está disposta a comercializar o produto para as compras públicas no âmbito federal.

<sup>T</sup> Custo por ciclo = Custo por dia \* 52 semanas \* 7 dias / 2

## Duração do tratamento

Assumiu-se que as pacientes permanecem em tratamento ativo com ranelato de estrôncio, raloxifeno ou teriparatida por 5 anos.

Os outros custos incluídos na análise foram: Custo com consultas médicas para acompanhamento da doença. Uma consulta médica no reumatologista por mês para acompanhamento da osteoporose. Após uma fratura de quadril, assumiu-se que a paciente realiza oito consultas médicas em um período de seis meses. Após uma fratura vertebral, de punho ou de úmero a frequência é de uma consulta médica por mês (opinião de especialista). Custo com as hospitalizações devido à ocorrência de uma fratura (Tabela 6, também com percentual de pacientes que hospitalizam para cada tipo de fratura).

**Tabela 6. Outros custos incluídos no modelo econômico**

	Custo	Probabilidade de hospitalização por fratura	Fonte
Consulta médica	R\$10,00		SIGTAP: 03.01.01.007-2 <sup>87</sup>
Hospitalização Fratura de Quadril	R\$3.751,50	89% <sup>73</sup>	SIH-DATASUS: 04.08.04.009-2 <sup>88</sup>
Hospitalização Fratura Vertebral	R\$1.666,43	30% <sup>74</sup>	SIH-DATASUS: 04.08.03.078-0 <sup>88</sup>
Hospitalização Fratura de Punho	R\$299,65	40% <sup>75</sup>	SIH-DATASUS: 04.08.02.064-4 <sup>88</sup>
Hospitalização Fratura de Úmero	R\$718,44	40% <sup>75</sup>	SIH-DATASUS: 04.08.02.033-4 <sup>88</sup>

Os resultados comparativos das estratégias alternativas de tratamento foram medidos pela razão de custo-efetividade incremental (RCEI).

**Tabela 8. Resultado de custo-efetividade no horizonte de tempo da análise (10 anos)**

Tratamento	Custo (IC 95%)	QALY (SD)	Custo Incremental (RE vs.)	QALY Incremental (RE vs.)	RCEI (RE vs.)
<b>RE</b> (2g/dia)	<b>R\$4.591</b> (R\$490-R\$9.435)	<b>4,3748</b> (2,6551)	-	-	-
<b>Raloxifeno</b> (60mg/dia)	<b>R\$5.982</b> (R\$664-R\$11.297)	<b>4,3298</b> (2,6429)	-R\$1.391	0,0450	<i>Cost-saving</i>
<b>Teriparatida</b> (20mcg/dia)	<b>R\$48.537</b> (R\$6.240-R\$65.480)	<b>4,3748</b> (2,6551)	-R\$43.946	0,0000	<i>Cost-saving</i>

QALY: Ano de vida ajustado para qualidade; RCEI: Razão de Custo Efetividade Incremental

Em relação à eficácia, o ranelato de estrôncio apresentou um perfil melhor do que raloxifeno e teriparatida, reduzindo o número de fraturas e a mortalidade e melhorando a qualidade de vida das pacientes.

A análise de sensibilidade probabilística para a comparação de ranelato de estrôncio com teriparatida considerou que as drogas têm eficácia semelhante variando apenas os custos. Esta análise gerou 100% dos resultados no cenário onde o tratamento com ranelato de estrôncio é mais barato que o tratamento com teriparatida.

### Comentários

Foram empregados como comparadores o raloxifeno e a teriparatida com a justificativa de que são os medicamentos *atualmente disponíveis no Brasil para o tratamento de mulheres com osteoporose pós-menopausa, resistentes ou intolerantes aos bisfosfonatos e portadoras de doenças reumáticas em uso de imunossupressores.*

No entanto, para análise econômica na perspectiva do SUS, seria desejável escolher-se a opção terapêutica disponível no SUS, no caso o raloxifeno. Por isso, a análise comparativa com teriparatida não deve ser levada em consideração.

O raloxifeno não apresenta evidências consistentes para reduzir fraturas de quadril e apresenta efeitos adversos do tipo tromboembólicos. A teriparatida embora tenha efetividade comparável ao RE, requer aplicações subcutâneas diárias, além dos cuidados de conservação, que limitam de certa forma seu uso. Além disso, esta última não está disponível no SUS.

O demandante empregou os estudos originais para utilização dos dados de eficácia, considerando que as amostras eram semelhantes. No entanto, as amostras apresentavam diferenças. No estudo MORE (raloxifeno)<sup>82</sup>, as pacientes deveriam ter pelo menos 2 anos de menopausa vs. 5 anos nos estudos do RE. A faixa etária do estudo MORE variou entre 30 e 80 anos e nos estudos do RE a idade mínima era de 50 anos ou 70 anos<sup>43,44</sup>. Não há descrição de como foi ajustada a idade das pacientes na entrada do modelo para fraturas não vertebrais, tendo em vista que o trabalho de Reginster (2005) somente incluía pacientes maiores de 70 anos.

Os dados de prevalência de fraturas provavelmente estão invertidos (89% de pacientes SEM fraturas, Tabela 1), de acordo com o artigo original (Vialle 2000)<sup>66</sup>. **A base de todos os cálculos subsequentes fica potencialmente comprometida.**

Para os dados de efetividade em relação a fraturas de quadril foi considerado RR de 0,64 (IC95% 0,412-0,997; p=0,046). No entanto, estes dados referem-se ao subgrupo de mulheres acima de 74 anos e com DMO abaixo de 3 (T score). Na amostra total do estudo, o RR foi de 0,85, sem diferença estatisticamente significativa entre os grupos<sup>44</sup>. Não há justificativa pela escolha realizada.

Para os dados de fraturas vertebrais, a referência<sup>67</sup> (Oleksik 2000) trata de estudo com resultados de países europeus à entrada de ensaio clínico antes da randomização. Foram aplicados 3 questionários, não tendo sido referenciado qual foi empregado para extrapolação dos dados, possivelmente do EQD 5. No entanto, não há resultados de seguimento (anos posteriores durante o estudo), com valor de 0,822 (pacientes sem fraturas no estudo referenciado). Extrapolação de dados de qualidade de vida de outros contextos, geográficos, sócio-econômicos e culturais não são livres de limitações. Questiona-se a validade da incorporação dos dados internacionais de *utility*<sup>68</sup>.

O demandante refere que não existiam dados de efetividade da teriparatida. No entanto, há estudos mostrando prevenção novas fraturas vertebrais com RR=0,35 (IC 95% 0,22–0,55) e 0,31 (IC95% 0,19–0,50). Para fraturas não vertebrais, RR=0,47 (IC95% 0,25–0,88)<sup>69-71</sup>.

Não há menção de como foram consideradas as taxas de aderência e persistência com os medicamentos e os custos com efeitos adversos, que embora raros, são presentes.

Utilização de recursos: assumiu-se que as pacientes realizariam uma consulta ao mês no reumatologista em decorrência da osteoporose. Questiona-se essa premissa, considerando

a perspectiva do serviço público, inclusive reconhecendo a existência de dados nacionais publicados, identificando uma média de 3 consultas ao ano<sup>72</sup>.

Para calcular os dados de proporção de hospitalização, foram apresentadas referências (Tabela 6). Abaixo seguem os comentários:

- A referência para estimativa de internação para fratura de quadril (Muniz 2007)<sup>73</sup> é um estudo retrospectivo de pacientes internados, não permitindo calcular a proporção de internações decorrentes das fraturas.
- O estudo referenciado (Chrischilles,2001)<sup>74</sup> apresenta dados de pacientes com fraturas vertebrais, com algum tipo de uso de recursos (consultas no serviço de emergência, hospitalização, internação em casas de repouso ou internação para reabilitação), não especificando hospitalização.
- Outro estudo, (Dolan 1999)<sup>75</sup>, descreve metodologia para avaliação de qualidade de vida em 50 pacientes com fratura de Colles, não possibilitando estimativa de proporção de internação para fraturas de punho e úmero.
- Os dados da Tabela 6 referem-se a custos anuais, não há descrição se os custos foram ajustados para o modelo (6 meses).

### 3.3 Análise de Impacto Orçamentário

Foi considerado tratamento de mulheres com osteoporose pós-menopausa, resistentes ou intolerantes aos bisfosfonatos e **portadoras de doenças reumáticas** em uso de imunossuppressores. Na ausência de dados sobre a incidência de osteoporose no Brasil, foi assumido que esta taxa corresponde à **incidência de fratura de quadril na população brasileira**.

Com base em uma população total estimada pelo IBGE de 196.526.293 habitantes, foi estimada uma taxa de incidência de 61,93 casos por 100.000 habitantes<sup>76</sup>. O percentual destas pacientes que apresentam alguma resistência aos bisfosfonatos ou alguma contraindicação para o uso dos mesmos é de 9,9%<sup>77</sup>. Foram aplicados dados de um estudo canadense mostrando que 6,9% dos pacientes diagnosticados com osteoporose apresentam doenças reumáticas (artrite reumatoide, por exemplo) como comorbidade<sup>78</sup>, potenciais candidatos ao uso de imunossuppressores. Esse dado foi utilizado para estimar o número de pacientes em uso de imunossupressor no Brasil. O último dado disponível sobre o número de habitantes no Brasil é referente ao ano de 2010, totalizando 21.113.769 mulheres acima de 50 anos de



idade<sup>76</sup>. A idade de 50 anos foi utilizada como corte, pois a idade mediana em que mulheres caucasianas iniciam o período da menopausa ocorre entre 50 e 51-55 anos de idade<sup>79,80</sup>.

Com base na prevalência de osteoporose no Brasil, na proporção de pacientes resistentes aos bisfosfonatos, no percentual de pacientes com osteoporose em uso de imunossupressor e na proporção de pacientes atendidos pelo SUS, foi estimada a população brasileira elegível ao tratamento da osteoporose pós-menopausa no SUS no primeiro ano da análise, sendo esta de 16.334 pacientes. Para o cálculo do número de pacientes em tratamento ao longo dos anos seguintes da análise, foi assumido que o número de pacientes iniciando o tratamento a cada ano é equivalente ao número de casos incidentes da doença. O número de casos incidentes da doença por ano corresponde ao número de casos novos de fratura de quadril, sendo 13.075 casos em mulheres acima de 50 anos de idade. Aplicando a este número a taxa de resistência aos bisfosfonatos, o percentual de uso de imunossupressor e a proporção dos pacientes que são atendidos no SUS, foi estimado um número de 67 novos casos por ano.

**Tabela 2. População em tratamento nos próximos 5 anos**

	1º ano de tratamento	2º ano de tratamento	3º ano de tratamento	4º ano de tratamento	5º ano de tratamento	Total de pacientes elegíveis
<b>1º ano</b>	16.334	0	0	0	0	16.334
<b>2º ano</b>	67	16.334	0	0	0	16.401
<b>3º ano</b>	67	67	16.334	0	0	16.468
<b>4º ano</b>	67	67	67	16.334	0	16.535
<b>5º ano</b>	67	67	67	67	16.334	16.602

**Tabela 3. Custo de tratamento por ano de seguimento**

Ano de tratamento	Custo anual*: RE	Custo anual*: Raloxifeno	Custo anual*: Teriparatida
-------------------	---------------------	-----------------------------	-------------------------------

1	R\$ 1.028	R\$ 1.385	R\$ 12.129
2	R\$ 891	R\$ 1.198	R\$ 10.491
3	R\$ 770	R\$ 1.035	R\$ 9.066
4	R\$ 666	R\$ 892	R\$ 7.828
5	R\$ 573	R\$ 766	R\$ 6.735

\* Custo anual extraído do modelo de simulação de eventos discretos descrito na sessão anterior. Este custo já contabiliza que parte dos pacientes morre ao longo do tratamento. RE: Ranelato de estrôncio

**Tabela 4. Custo anual de tratamento e impacto orçamentário**

Ano	Ranelato de Estrôncio	Raloxifeno	Teriparatida
2012	R\$ 16.791.186	R\$ 22.622.367	R\$ 198.113.129
2013	R\$ 14.622.311	R\$ 19.660.714	R\$ 172.170.769
2014	R\$ 12.705.601	R\$ 17.078.547	R\$ 149.597.795
2015	R\$ 11.058.461	R\$ 14.812.138	R\$ 129.983.794
2016	R\$ 9.584.026	R\$ 12.813.825	R\$ 112.655.271
<b>Impacto Orçamentário</b>		-R\$ 22.226.005	-R\$ 697.759.173

A demandante indica que o resultado da análise de impacto orçamentário projeta uma economia de aproximadamente 22 milhões de Reais ou 697 milhões de Reais ao longo dos primeiros 5 anos após a incorporação do ranelato de estrôncio no SUS para o tratamento de mulheres com osteoporose pós-menopausa, resistentes ou intolerantes aos bisfosfonatos e portadoras de doenças reumáticas em uso de imunossupressores em comparação ao tratamento com raloxifeno e teriparatida, respectivamente.

## Comentários

Considerando todas as observações decorrentes do modelo de análise econômica (comentários acima), as inferências aplicadas na estimativa do impacto orçamentário tornam-se questionáveis.

#### 4. INCORPORAÇÃO EM OUTROS PAÍSES

No Canadá, os *guidelines* da *Canadian Medical Association* para diagnóstico e tratamento de osteoporose pós-menopausa (2010) recomendam alendronato, risendronato e ácido zoledrônico como medicamentos de primeira linha para prevenção de fraturas de quadril, vertebrais e não vertebrais (grau A de recomendação)<sup>36</sup>.

O *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) (2008) recomendou ranelato de estrôncio como tratamento alternativo para prevenção primária de osteoporose somente em mulheres com risco aumentado de fraturas incapazes de seguir as orientações de administração de alendronato e risendronato ou intolerância ou contraindicações para esses medicamentos<sup>36</sup>. Em relação à prevenção secundária, ranelato de estrôncio somente foi recomendado como tratamento alternativo. Intolerância foi definida como persistência de desconforto abdominal superior, grave o suficiente para descontinuar o tratamento com bisfosfonatos<sup>38</sup>.

#### 5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A evidência atualmente disponível sobre eficácia e segurança do ranelato de estrôncio para tratamento de osteoporose pós-menopausa é baseada em estudos clínicos randomizados controlados por placebo<sup>43,44,51</sup>. Neste sentido, os resultados apresentados pelos estudos sugerem eficácia considerando redução de incidência de fraturas vertebrais e não vertebrais.

Porém, há limitações metodológicas, principalmente em relação aos detalhes de randomização, ocultação da sequência de alocação de intervenções e perdas de seguimento, dentre outras (comentários acima). Embora tenha sido mencionada significativa taxa de aderência do ranelato de estrôncio durante os ensaios clínicos, há dados que indicam que no cenário fora dos estudos os resultados podem ser inferiores. Reconhece-se que a persistência e aderência são variáveis fundamentais para obtenção de efetividade<sup>89-91</sup>.

Em relação à análise econômica, a demandante define que a escolha dos comparadores raloxifeno e teriparatida deve-se a estas serem as drogas atualmente disponíveis no Brasil para o tratamento de mulheres com osteoporose pós-menopausa, resistentes ou intolerantes aos bisfosfonatos e portadoras de doenças reumáticas em uso de imunossuppressores. Porém, deve-se considerar que **apenas o raloxifeno está disponível no SUS, sendo, portanto, a teriparatida um comparador inadequado.**

A demandante refere também que *os bisfosfonatos não foram incluídos como comparadores, pois o dossiê visa à solicitação da incorporação de ranelato de estrôncio no SUS para pacientes resistentes ou intolerantes aos bisfosfonatos.*

**No entanto, os estudos analisados excluíram pacientes que haviam usado bisfosfonatos, impossibilitando, dessa forma, a extrapolação dos resultados para pacientes resistentes aos bisfosfonatos.** Adicionalmente, não foi apresentado critério para classificação de resistência ou intolerância aos bisfosfonatos.

Finalmente, em relação aos pacientes reumáticos em uso de imunossuppressores, devem também ter sido excluídos dos estudos apresentados, pois algumas doenças reconhecidamente contribuem para o desenvolvimento de osteoporose, além dos pacientes usarem frequentemente cálcio e vitamina D como prevenção de osteoporose (critérios de exclusão dos estudos).

Os parâmetros incluídos no modelo eram passíveis de questionamentos que limitam a robustez dos resultados (conforme comentários na seção correspondente), principalmente em relação à alta prevalência de fraturas pré-existentes e emprego de dados internacionais (*utility*, entre outros).

## 6. RECOMENDAÇÃO DA CONITEC

Os membros da CONITEC presentes na 14ª reunião do plenário do dia 04/04/2013 apreciaram a proposta de incorporação do ranelato de estrôncio para osteoporose pós-menopausa e decidiram pela não incorporação da tecnologia.

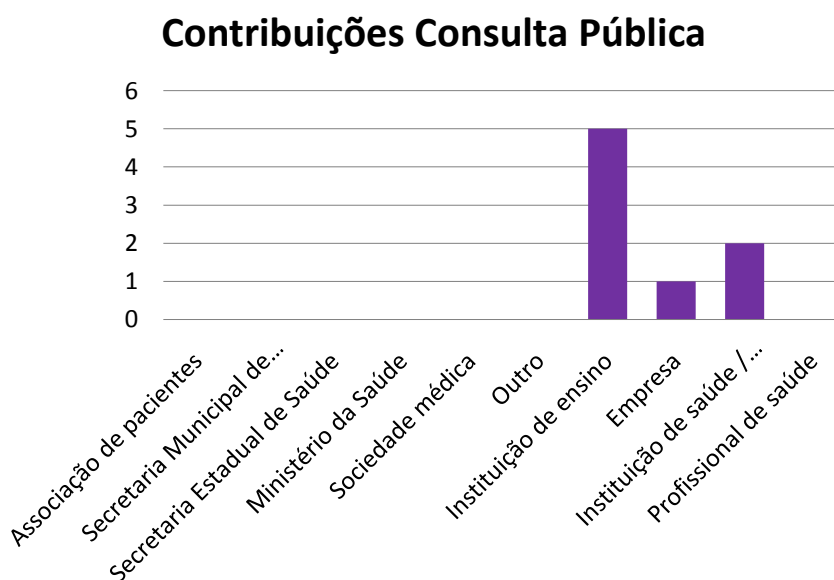
Considerou-se que as evidências científicas apresentadas não foram suficientes para se garantir um acréscimo de benefício em relação aos tratamentos já existentes, entre outros motivos, por excluírem da sua população os pacientes que já haviam usado bisfosfonatos, impossibilitando, dessa forma, a avaliação dos resultados neste grupo de interesse, que é a população-alvo admitida pelo demandante para a incorporação do produto.

Entre as limitações das evidências também está a significativa perda de dados nos principais estudos apresentados, além da comparação somente em relação a placebo.

## 7. CONSULTA PÚBLICA

A consulta pública foi realizada entre os dias 19/04/2013 e 08/05/2013. Foram recebidas oito contribuições durante a consulta pública do relatório CONITEC nº 71, que tratou da demanda sobre a incorporação do ranelato de estrôncio para o tratamento da osteoporose. Somente são consideradas contribuições de consulta pública aquelas que foram encaminhadas no período estipulado e por meio do site da CONITEC, em formulário próprio.

Dentre as contribuições enviadas (Gráfico 1), 62,5% (n= 5) se referiram a contribuições de instituições de ensino, 25% (n= 2) de instituições de saúde/hospitais e 12,5% (n= 1) da indústria farmacêutica produtora.



**Gráfico 1.** Número de contribuições recebidas por cada tipo de contribuinte.

As **oito** contribuições foram analisadas pela Secretaria-Executiva e pelo Plenário da CONITEC, tendo sido agrupadas por tema. As sugestões relacionadas a cada tema também foram agrupadas por similaridade de conteúdo. Por fim, foi realizada a avaliação das sugestões, comentadas conforme quadro a seguir:

Demandante / Tema	Sugestão dos participantes da consulta pública	Avaliação da Sugestão feita pela CONITEC
<p>Instituição de saúde</p> <p>Resultados de longo prazo dos bifosfonatos</p>	<p>“O alendronato é a droga mais utilizada no SUS na prevenção e tratamento da osteoporose. Entretanto, algumas limitações desta droga são preponderantes e seria necessário oferecer alternativas que superassem estas limitações. A primeira delas é que o Boletim de Avaliação de Tecnologia em Saúde – BRATS, da Anvisa (março de 2013) questiona eficácia e segurança desta classe de medicamentos após 3 anos de uso. A alternativa é o ranelato de estrôncio que apresenta estudos com 10 anos de duração, focando em eficácia e segurança. A Osteoporose é uma doença crônica que necessita de acompanhamento e tratamento por longo tempo.”</p>	<p>Boletim Brasileiro de Avaliação de Tecnologias em Saúde - BRATS da Anvisa, de Março de 2013 trata do assunto. Disponível em: <a href="http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/2d2066804ef23effbe28fe9153a1fa5b/brats21.pdf?MOD=AJPERES">http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/2d2066804ef23effbe28fe9153a1fa5b/brats21.pdf?MOD=AJPERES</a></p> <p>O referido BRATS avaliou a eficácia e segurança da utilização da classe dos bisfosfonatos por mais de 3 anos. “Nesse boletim, foi realizada uma pesquisa na literatura disponível, com o objetivo de encontrar evidências sobre eficácia e segurança do uso de bisfosfonatos, por mais de três anos (...). Os ensaios clínicos selecionados não utilizaram desfechos clinicamente relevantes para a análise dos resultados obtidos, e sim, desfechos substitutos (marcadores bioquímicos de reabsorção óssea e densitometria óssea). Segundo Coutinho (2002)<sup>92</sup>, o uso destes desfechos tem o intuito de prever os efeitos clínicos da terapia, porém, essa inferência é imperfeita, pois, o tratamento pode afetar o desfecho definitivo por mecanismos distintos, que não envolvam o desfecho substituto.”</p>
<p>Instituição de ensino / Instituição de saúde</p> <p>Estudos enviados</p>	<p><b>ESTUDO OBSERVACIONAL</b> (Middleton et al., 2012<sup>93</sup>)</p> <p>Efeitos na Densidade Mineral Óssea (DMO): Em um estudo prospectivo em mulheres pós-menopáusicas com osteoporose ou baixa DMO e fratura, 56 mulheres sem tratamento prévio com bisfosfonatos e 52 mulheres tratadas com um bifosfonato oral por pelo menos 1 ano, que pararam a terapia com bisfosfonatos no último mês devido a efeito adverso ou resposta inadequada, foram tratadas com RE 2 g por dia, em conjunto com suplementos de cálcio e vitamina D.</p> <p>Após 1 ano de tratamento, a DMO na coluna lombar aumentou em <b>5,6% em mulheres sem tratamento anterior com bisfosfonatos e 2,1% em mulheres previamente tratados com bisfosfonatos.</b></p> <p><b>No quadril não houve mudança significativa na DMO em 1 ano nas mulheres pré-tratadas</b> com bisfosfonatos em comparação com um aumento de 3,4% no grupo sem tratamento prévio.</p>	<p>Ambos os estudos enviados não seriam incluídos no relatório por não alcançarem os critérios de inclusão.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Middleton et al., 2012: estudo observacional;</li> <li>- Busse et al., 2010: analisa desfechos substitutos. Consta inclusive da tabela de estudos excluídos no Anexo 1.</li> </ul> <p>Contribuição não modifica a recomendação</p>

	<p>Numa extensão de 2 anos, recentemente relatada deste estudo (não enviada), mostrou-se que DMO da coluna vertebral em mulheres pré-tratadas aumentou em paralelo com as mulheres virgens de tratamento a partir dos 6 meses.</p> <p><b>ESTUDO de Busse et al.<sup>65</sup></b></p> <p><b>Efeitos na Microarquitetura Óssea:</b> A avaliação histomorfométrica de pacientes com osteoporose previamente tratadas a longo-prazo com bisfosfonatos, mostrou que o RE reativa a formação óssea, promovendo melhora nos principais parâmetros estruturais ósseos (volume ósseo, espessura e conectividade trabecular).</p>	
Indústria	<p>A exclusão da análise dos estudos de extensão impede que os dados clínicos de longo prazo do tratamento da osteoporose com ranelato de estrôncio possam ser devidamente avaliados. Deve-se ter em mente que a osteoporose da pós-menopausa é uma doença crônica que necessita de tratamento e de acompanhamento de longo prazo.</p>	<p>Contribuição não modifica a recomendação.</p> <p>De fato, sendo a osteoporose uma doença crônica, resultados de estudos de longo prazo são necessários para uma decisão baseada em evidências. Porém, considerando a avaliação dos estudos analisados por este relatório, a discussão dos membros do plenário da CONITEC e a opinião de especialista, a inclusão do ranelato de estrôncio no algoritmo de tratamento atual da osteoporose não foi considerada relevante, dada a pequena magnitude dos benefícios na prevenção de fraturas sugerida nos estudos clínicos.</p>
Indústria	<p>“Os estudos clínicos que alimentam a avaliação econômica são os estudos clínicos disponíveis para o ranelato de estrôncio na literatura. Sabemos que a população dos estudos é referente à população de bula da droga, mas diante dos fatos acima expostos que não justificam a solicitação de incorporação da droga para todos os pacientes com osteoporose, utilizamos os dados clínicos disponíveis nos estudos para o subgrupo que entendemos ser o que apresenta a melhor relação de custo-benefício para o sistema.”</p>	<p>Contribuição não modifica a recomendação.</p>

## 8. DELIBERAÇÃO FINAL

Os membros da CONITEC presentes na reunião do plenário do dia 05/06/2013 deliberaram, por unanimidade, por não recomendar a incorporação do ranelato de estrôncio para o tratamento da osteoporose.

Foi assinado o Registro de Deliberação nº 51/2013.

## 9. DECISÃO

PORTARIA Nº 34, DE 6 DE AGOSTO DE 2013

Torna pública a decisão de não incorporar o medicamento ranelato de estrôncio para o tratamento da osteoporose no Sistema Único de Saúde (SUS).

O SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso de suas atribuições legais e com base nos termos dos art. 20 e art. 23 do Decreto 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve:

Art. 1º Fica não incorporado o medicamento ranelato de estrôncio para o tratamento da osteoporose crônica no SUS.

Art. 2º O relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) sobre esse medicamento estará disponível no endereço eletrônico: [http://portal.saude.gov.br/portal/saude/Gestor/area.cfm?id\\_area=1611](http://portal.saude.gov.br/portal/saude/Gestor/area.cfm?id_area=1611).

Art. 3º A matéria poderá ser submetida a novo processo de avaliação pela CONITEC caso sejam apresentados fatos novos que possam alterar o resultado da análise efetuada.

Art. 4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

CARLOS AUGUSTO GRABOIS GADELHA

Publicação no Diário Oficial da União: DOU nº 151 de 07 de agosto de 2013, pág. 39.



## 10. REFERÊNCIAS

1. National Osteoporosis Foundation. Clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. Washington, DC: National Osteoporosis Foundation; 2010 PDF
2. Qaseem A, Snow V, Shekelle P, Hopkins R Jr, Forciea MA, Owens DK, Clinical Efficacy Assessment Subcommittee of the American College of Physicians. Pharmacologic treatment of low bone density or osteoporosis to prevent fractures: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med.* 2008 Sep 16;149(6):404-15.
3. North American Menopause Society. Management of osteoporosis in postmenopausal women: 2010 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause.* 2010 Jan-Feb;17(1):25-54.
4. Fitzpatrick LA. Secondary causes of osteoporosis. *Mayo Clin Proc.* 2002 May;77(5):453-68.
5. Harris KB, Nealy KL, Jackson DJ, Thornton PL. The clinical use of denosumab for the management of low bone mineral density in postmenopausal women. *J Pharm Pract.* 2012;25(3):310-8.
6. Schwartz AV, Kelsey JL, Maggi S, Tuttleman M, Ho SC, Jónsson PV, et al. International variation in the incidence of hip fractures: cross-national project on osteoporosis for the World Health Organization Program for Research on Aging. *Osteoporos Int.* 1999;9(3):242-53.
7. Siris ES, Miller PD, Barrett-Connor E, Faulkner KG, Wehren LE, Abbott TA, et al. Identification and fracture outcomes of undiagnosed low bone mineral density in postmenopausal women: results from the National Osteoporosis Risk Assessment. *JAMA.* 2001;286(22):2815-22.
8. Castro da Rocha FA, Ribeiro AR. Low incidence of hip fractures in an equatorial area. *Osteoporos Int.* 2003;14(6):496-9.
9. Komatsu RS, Ramos LR, Szejnfeld VL. Incidence of proximal femur fractures in Marília, Brazil. *J Nutr Health Aging.* 2004;8(5):362-7.
10. Morales-Torres J, Gutierrez-Urena S; Osteoporosis Committee of Pan-American League of Associations for Rheumatology. The burden of osteoporosis in Latin America. *Osteoporos Int.* 2004;15(8):625-32.
11. Siris ES, Brenneman SK, Miller PD, Barrett-Connor E, Chen YT, Sherwood LM, et al. Predictive value of low BMD for 1-year fracture outcomes is similar for postmenopausal women ages 50-64 and 65 and Older: results from the National Osteoporosis Risk Assessment (NORA). *J Bone Miner Res.* 2004;19(8):1215-20.
12. Silveira VA, Medeiros MM, Coelho-Filho JM, Mota RS, Noleto JC, Costa FS, et al. Hip fracture incidence in an urban area in Northeast Brazil. *Cad Saude Publica.* 2005;21(3):907-12.
13. Siqueira FV, Facchini LA, Hallal PC. The burden of fractures in Brazil: a population-based study. *Bone.* 2005;37(2):261-6.
14. Cauley JA, Lui LY, Ensrud KE, Zmuda JM, Stone KL, Hochberg MC, Cummings SR. Bone mineral density and the risk of incident nonspinal fractures in black and white women. *JAMA.* 2005 May 4;293(17):2102-8.
15. Sharma S, Fraser M, Lovell F, Reece A, McLellan AR. Characteristics of males over 50 years who present with a fracture: epidemiology and underlying risk factors. *J Bone Joint Surg Br.* 2008 Jan;90(1):72-7.
16. Siris ES, Miller PD, Barrett-Connor E, Faulkner KG, Wehren LE, Abbott TA, Berger ML, Santora AC, Sherwood LM. Identification and fracture outcomes of undiagnosed low bone mineral density in postmenopausal women: results from the National Osteoporosis Risk Assessment. *JAMA.* 2001 Dec 12;286(22):2815-22.

17. Christenson ES, Jiang X, Kagan R, Schnatz P. Osteoporosis management in postmenopausal women. *Minerva Ginecol.* 2012 Jun;64(3):181-94.
18. Johnell O, Kanis JA (2006) An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures. *Osteoporosis International* 17: 1726–33.
19. British Orthopaedic Association (2007). The care of patients with fragility fracture. 20. Burge RT, Worley D, Johansen A, et al. The cost of osteoporotic fractures in the UK: projections for 2000–2020. *Journal of Medical Economics* 4:51–52.
21. Brasil. Prevenção à osteoporose deve começar na infância. Disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br/portalsaude/noticia/2743/162/prevencao-a-osteoporose-deve-comecar-na-infancia.html>.
22. Marcelo M Pinheiro, Rozana M Ciconelli, Natielen de O Jacques, Patrícia S Genaro, Lígia A Martini, Marcos B Ferraz. O impacto da osteoporose no Brasil: dados regionais das fraturas em homens e mulheres adultos – The Brazilian Osteoporosis Study (BRAZOS) *Rev Bras Reumatol* 2010;50(2):113-27.
23. Marcelo de Medeiros Pinheiro, Sérgio Ragi Eis. Epidemiology of osteoporotic fractures in Brazil: what we have and what we need. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2010;54(2):164-70.
24. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. WHO Technical Report Series – 843, Geneva, 1994
25. US Department of Health and Human Services. Bone Health and Osteoporosis: A Report of the Surgeon General. Rockville, MD: US Department of Health and Human Services, Office of the Surgeon General; 2004.
26. Colón-Emeric C, Kuchibhatla M, Pieper C, et al. The contribution of hip fracture to risk of subsequent fracture: Data from two longitudinal studies. *Osteoporos Int.* 2003;(14):879-883.
27. Ministério da Saúde, 2002. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – Osteoporose. Disponível em: [http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/pcdt\\_osteoporose\\_livro\\_2002\\_.pdf](http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/pcdt_osteoporose_livro_2002_.pdf). Acessado em 14/05/2012.
29. Bock O, Felsenberg D. Bisphosphonates in the management of postmenopausal osteoporosis--optimizing efficacy in clinical practice. *Clin Interv Aging* 3(2):279-97. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2546473>.
30. Lewiecki EM. Intravenous zoledronic acid for the treatment of osteoporosis: the evidence of its therapeutic effect. *Core Evid [Internet].* 2010 [cited 2012 Jun 11];4:13-23. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2899787/pdf/ce-4-013.pdf>.
31. Silverman S, Christiansen C. Individualizing osteoporosis therapy. *Osteoporos Int.* 2012 Mar;23(3):797-809.
32. Freemantle N, Cooper C, Diez-Perez A, Gitlin M, Radcliffe H, Shepherd S, Roux C. Results of indirect and mixed treatment comparison of fracture efficacy for osteoporosis treatments: a meta-analysis. *Osteoporos Int* (2013) 24:209–217.
33. Moen MD, Keam SJ. Spotlight on denosumab in postmenopausal osteoporosis. *BioDrugs.* 2011 Aug 1;25(4):261-4.
34. Chitre M, Shechter D, Grauer A. Denosumab for treatment of postmenopausal osteoporosis. *Am J Health Syst Pharm.* 2011 Aug 1;68(15):1409-18.
35. Waugh N, Royle P, Scotland G, Henderson R, Hollick R, McNamee P. Denosumab for the prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women. *Health Technol Assess.* 2011 May;15 Suppl 1:51-9.
35. Papaioannou A, Morin S, Cheung AM, Atkinson S, Brown JP, Feldman S, et al. 2010 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada: summary. *CMAJ [Internet].* 2010 Nov 23; 182(17):1864-73.

36. Denosumab for the prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women[Internet]. London: National Institute for Health and Clinical Excellence; 2010. (NICE technology appraisal guidance 204). Disponível em: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13251/51293/51293.pdf>.
37. Alendronate, etidronate, risedronate, raloxifene and strontium ralenate for the primary prevention of osteoporotic fragility fractures in postmenopausal women (amended). London: National Institute for Health and Clinical Excellence; 2011. (NICE technology appraisal guidance 160 - amended). Disponível em: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/11746/47176/47176.pdf> Issue date: October 2008 (Amended January 2010 and January 2011).
38. Alendronate, etidronate, risedronate, raloxifene, strontium ralenate and teriparatide for the secondary prevention of osteoporotic fragility fractures in postmenopausal women (amended) [Internet]. London: National Institute for Health and Clinical Excellence; 2011. (NICE technology appraisal guidance 161 - amended). Disponível em: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/11748/42447/42447.pdf> Issue date: October 2008 (Amended January 2010 and January 2011).
- 39- Ministério da Saúde, 2002. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – Osteoporose. Disponível em: [http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/pcdt\\_osteoporose\\_livro\\_2002\\_.pdf](http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/pcdt_osteoporose_livro_2002_.pdf). Acessado em 14/05/2012.
40. Alendronate, etidronate, risedronate, raloxifene and strontium ranelate for the primary prevention of osteoporotic fragility fractures in postmenopausal women. October 2008 (amended January 2010 and January 2011) NICE technology appraisal guidance 160. Disponível em: [www.nice.org.uk/guidance/TA160](http://www.nice.org.uk/guidance/TA160).
41. National Clinical Guideline Centre. Osteoporosis: assessing the risk of fragility fracture. London (UK): National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE); 2012 Aug. 22 p. (Clinical guideline; no. 146).
- 42- Meunier PJ, Slosman DO, Delmas PD, Sebert JL, Brandi ML, Albanese C, Lorenc R, Pors-Nielsen S, De Vernejoul MC, Roces A, Reginster JY. Strontium ranelate: dose-dependent effects in established postmenopausal vertebral osteoporosis - a 2-year randomized placebo controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002 May;87(5):2060-6.
43. Meunier PJ, Roux C, Seeman E, Ortolani S, Badurski JE, Spector TD, Cannata J, Balogh A, Lemmel EM, Pors-Nielsen S, Rizzoli R, Genant HK, Reginster JY. The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med.* 2004 Jan 29;350(5):459-68.
44. Reginster JY, Seeman E, De Vernejoul MC, Adami S, Compston J, Phenekos C, Devogelaer JP, Curiel MD, Sawicki A, Goemaere S, Sorensen OH, Felsenberg D, Meunier PJ. Strontium ranelate reduces the risk of nonvertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: Treatment of Peripheral Osteoporosis (TROPOS) study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005 May;90(5):2816-22.
45. Seeman E, Vellas B, Benhamou C, Aquino JP, Semler J, Kaufman JM, Hozzowski K, Varela AR, Fiore C, Brixen K, Reginster JY, Boonen S. Strontium ranelate reduces the risk of vertebral and nonvertebral fractures in women eighty years of age and older. *J Bone Miner Res.* 2006 Jul;21(7):1113-20.
46. Roux C, Reginster JY, Fechtenbaum J, Kolta S, Sawicki A, Tulassay Z, Luisetto G, Padrino JM, Doyle D, Prince R, Fardellone P, Sorensen OH, Meunier PJ. Vertebral fracture risk reduction with strontium ranelate in women with postmenopausal osteoporosis is independent of baseline risk factors. *J Bone Miner Res.* 2006 Apr;21(4):536-42.
47. Bruyere O, Roux C, Detilleux J, Slosman DO, Spector TD, Fardellone P, Brixen K, Devogelaer JP, Diaz-Curiel M, Albanese C, Kaufman JM, Pors-Nielsen S, Reginster JY. Relationship between bone mineral density changes and fracture risk reduction in patients treated with strontium ranelate. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007 Aug;92(8):3076-81.

48. Arlot ME, Jiang Y, Genant HK, Zhao J, Burt-Pichat B, Roux JP, Delmas PD, Meunier PJ. Histomorphometric and microCT analysis of bone biopsies from postmenopausal osteoporotic women treated with strontium ranelate. *J Bone Miner Res.* 2008 Feb;23(2):215-22.
49. Hwang JS, Chen JF, Yang TS, Wu DJ, Tsai KS, Ho C, Wu CH, Su SL, Wang CJ, Tu ST. The effects of strontium ranelate in Asian women with postmenopausal osteoporosis. *Calcif Tissue Int.* 2008 Nov;83(5):308-14.
50. Marquis P, Roux C, de la Loge C, Diaz-Curiel M, Cormier C, Isaia G, Badurski J, Wark J, Meunier PJ. Strontium ranelate prevents quality of life impairment in post-menopausal women with established vertebral osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2008 Apr;19(4):503-10.
51. Reginster JY, Felsenberg D, Boonen S, Diez-Perez A, Rizzoli R, Brandi ML, Spector TD, Brixen K, Goemaere S, Cormier C, Balogh A, Delmas PD, Meunier PJ. Effects of long-term strontium ranelate treatment on the risk of nonvertebral and vertebral fractures in postmenopausal osteoporosis: Results of a five-year, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2008 Jun;58(6):1687-95.
52. Roux C, Fechtenbaum J, Kolta S, Isaia G, Andia JB, Devogelaer JP. Strontium ranelate reduces the risk of vertebral fracture in young postmenopausal women with severe osteoporosis. *Ann Rheum Dis.* 2008 Dec;67(12):1736-8.
53. Seeman E, Devogelaer JP, Lorenc R, Spector T, Brixen K, Balogh A, Stucki G, Reginster JY. Strontium ranelate reduces the risk of vertebral fractures in patients with osteopenia. *J Bone Miner Res.* 2008 Mar;23(3):433-8.
54. Liu JM, Wai-Chee Kung A, Pheng CS, Zhu HM, Zhang ZL, Wu YY, Xu L, Meng XW, Huang ML, Chung LP, Hussain NH, Sufian SS, Chen JL. Efficacy and safety of 2 g/day of strontium ranelate in Asian women with postmenopausal osteoporosis. *Bone.* 2009 Sep;45(3):460-5.
55. Meunier PJ, Roux C, Ortolani S, Diaz-Curiel M, Compston J, Marquis P, Cormier C, Isaia G, Badurski J, Wark JD, Collette J, Reginster JY. Effects of long-term strontium ranelate treatment on vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2009 Oct;20(10):1663-73.
56. Reginster JY, Bruyère O, Sawicki A, Roces-Varela A, Fardellone P, Roberts A, Devogelaer JP. Long-term treatment of postmenopausal osteoporosis with strontium ranelate: results at 8 years. *Bone.* 2009 Dec;45(6):1059-64.
57. Boivin G, Farlay D, Khebbab MT, Jaurand X, Delmas PD, Meunier PJ. In osteoporotic women treated with strontium ranelate, strontium is located in bone formed during treatment with a maintained degree of mineralization. *Osteoporos Int.* 2010 Apr;21(4):667-77.
58. Seeman E, Boonen S, Borgström F, Vellas B, Aquino JP, Semler J, Benhamou CL, Kaufman JM, Reginster JY. Five years treatment with strontium ranelate reduces vertebral and nonvertebral fractures and increases the number and quality of remaining life-years in women over 80 years of age. *Bone.* 2010 Apr;46(4):1038-42.
59. Doublier A, Farlay D, Khebbab MT, Jaurand X, Meunier PJ, Boivin G. Distribution of strontium and mineralization in iliac bone biopsies from osteoporotic women treated long-term with strontium ranelate. *Eur J Endocrinol.* 2011 Sep;165(3):469-76.
60. Rolland Y, Abellan Van Kan G, Gillette-Guyonnet S, Roux C, Boonen S, Vellas B. Strontium ranelate and risk of vertebral fractures in frail osteoporotic women. *Bone.* 2011 Feb;48(2):332-8.
61. Reginster JY, Kaufman JM, Goemaere S, Devogelaer JP, Benhamou CL, Felsenberg D, Diaz-Curiel M, Brandi ML, Badurski J, Wark J, Balogh A, Bruyère O, Roux C. Maintenance of antifracture efficacy over 10 years with strontium ranelate in postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2012 Mar;23(3):1115-22.
62. Recker RR, Marin F, Ish-Shalom S, Möricke R, Hawkins F, Kapetanios G, de la Peña MP, Kekow J, Farrerons J, Sanz B, Oertel H, Stepan J. Comparative effects of teriparatide and strontium ranelate on

- bone biopsies and biochemical markers of bone turnover in postmenopausal women with osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 2009 Aug;24(8):1358-68.
63. Quesada-Gómez JM, Muschitz C, Gómez-Reino J, Greisen H, Andersen HS, Dimai HP. The effect of PTH(1-84) or strontium ranelate on bone formation markers in postmenopausal women with primary osteoporosis: results of a randomized, open-label clinical trial. *Osteoporos Int.* 2011 Sep;22(9):2529-37.
64. Ringe JD, Doherty JG. Absolute risk reduction in osteoporosis: assessing treatment efficacy by number needed to treat. *Rheumatol Int.* 2010 May;30(7):863-9.
65. Busse B, Jobke B, Hahn M, Priemel M, Niecke M, Seitz S, Zustin J, Semler J, Amling M. Effects of strontium ranelate administration on bisphosphonate-altered hydroxyapatite: Matrix incorporation of strontium is accompanied by changes in mineralization and microstructure. *Acta Biomater.* 2010 Dec;6(12):4513-21.
66. Luiz Roberto Gomes Vialle, Emilliano Vialle, Carlos Aguiar, Armando Secundino. Avaliação da massa óssea através da ultra-sonografia em 615 pacientes. *Rev Bras Ortop \_ Vol. 35, Nº 3# Março, 2000: 73-76.*
67. Oleksik A et al. Health-Related Quality of Life in Postmenopausal Women With Low BMD With or Without Prevalent Vertebral Fractures. *Journal of Bone and Mineral Research*, 2000; 15(7):1389-1392.
68. Stephen Birch, Amiram Gafni. Economics and the evaluation of health care programmes: generalisability of methods and implications for generalisability of results. *Health Policy* 2003;64:207-219.
69. Ann Cranney, Alexandra Papaioannou, Nicole Zytaruk, David Hanley, Jonathan Adachi, David Goltzman, Timothy Murray, Anthony Hodsman, for the Clinical Guidelines Committee of Osteoporosis Canada. Parathyroid hormone for the treatment of osteoporosis: a systematic review *CMAJ* July 4, 2006 vol. 175 no.1 52-59 ;
70. Body et al. Teriparatide Efficacy in Osteoporosis *J Clin Endocrinol Metab*, October 2002, 87(10):4528–4535
71. Han SL, Wan SL. Effect of teriparatide on bone mineral density and fracture in postmenopausal osteoporosis: meta-analysis of randomised controlled trials. *Int J Clin Pract.* 2012 Feb;66(2):199-209.
72. Kowalski, SC; Sjenzfeld,VL; Ferraz, MB. Resource Utilization in Postmenopausal Osteoporosis Without Incident Fractures. *J Rheumatol* 2004;31:938-942
73. Muniz CF, Arnaut AC, Yoshida M, Trelha CS. Caracterização dos idosos com fratura de fêmur proximal entendidos em hospital escola Público. *Revista Espaço para a Saúde, Londrina, v.8, n.2, p.33-38, jun.2007. www.ccs.uel.br/espacoparasaude*
74. Chrischilles EA et al. The Effect of Alendronate on Fracture-Related Healthcare Utilization and Costs: The Fracture Intervention Trial. *Osteoporosis International*, 2001; 12: 654-660.
75. Dolan P et al. Health-Related Quality of Life of Colles' Fracture Patients. *Osteoporosis International*, 1999; 9: 196-199.
76. DATASUS. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?ibge/cnv/popuf.def> Acessado em 25/07/2012.
77. Turbi C, Herrero-Beaumont Gabriel, et al. Compliance and Satisfaction with Raloxifeno versus Alendronate for the treatment of postmenopausal osteoporosis in clinical practice: An open-label, prospective, nonrandomized, observational study. *Clinical Therapeutics*, 2004; 26(2):245-55.
78. Jacqueline M Quail, Lisa M Lix, Beliz Acan Osman and Gary F Teare. Comparing comorbidity measures for predicting mortality and hospitalization in three population-based cohorts. *BMC Health Services Research* 2011, 11:146.83.
79. McKinlay SM. The normal menopause transition: an overview. *Maturitas.* 1996 Mar;23(2):137-45

80. National Cancer Institute (USA). Disponível em: <http://www.cancer.gov/dictionary?cdrid=46296>. Acessado em 08/08/2012.
81. Kanis JA et al. The Burden of Osteoporotic Fractures: A Method for Setting Intervention Thresholds. *Osteoporosis International*, 2001; 12: 417-427.
82. Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, Knickerbocker RK, Nickelsen T, Genant HK, Christiansen C, Delmas PD, Zanchetta JR, Stakkestad J, Glüer CC, Krueger K, Cohen FJ, Eckert S, Ensrud KE, Avioli LV, Lips P, Cummings SR. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators. *JAMA*. 1999 Aug 18;282(7):637-45.
83. Crandall C. Parathyroid hormone for treatment of osteoporosis. *Arch Intern Med*. 2002 Nov 11;162(20):2297-309.
84. Johnell O, et al. Mortality after osteoporotic fractures. *Osteoporos Int*. 2004; 15:38-42.
85. Tosteson AN et al. Impact of Hip and Vertebral Fractures on Quality-Adjusted Life Years. *Osteoporosis International*, 2001; 12: 1042-1049.
86. Maria Carolina Davel Lemos, Samira Tatiyama Miyamoto, Valéria Valim, Jamil Natour. Qualidade de Vida em Pacientes com Osteoporose: Correlação entre OPAQ e SF-36.
87. Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS. DATASUS. Disponível em: SIGTAP. <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp> Acessado em 15/07/2012.
88. Sistema de Informações Hospitalares do SUS. Disponível em: <http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=0203>. Acessado em 14/07/2012.
89. Kothawala P, Badamgarav E, Ryu S, et al. Systematic review and metaanalysis of real world adherence to drug therapy for osteoporosis. *Mayo Clin Proc*. 2007;82(12):1493-501.
90. Ettinger MP, Gallagher R, MacCosbe PE. Medication persistence with weekly versus daily doses of orally administered bisphosphonates. *Endocr Pract*. 2006;12(5):522-28.
91. Kayser J, Ettinger B, Pressman A. Postmenopausal hormonal support: discontinuation of raloxifene versus estrogen. *Menopause* 2001;8:328–32.
92. Coutinho MS. Desfechos clínicos substitutos e relevantes. O que são e como interpretá-los? *Rev Bras Hipertens* 2002 jan/mar; 9(1):24-28.
93. Middleton ET, Steel SA, Aye M, Doherty SM. The effect of prior bisphosphonate therapy on the subsequent therapeutic effects of strontium ranelate over 2 years. *Osteoporos Int* 2012;23:295-303.



11. ANEXO

Tabela estudos excluídos – Ranelato de Estrôncio.

Estudos	Justificativa
<i>Meunier et al. 2002. Strontium Ranelate: Dose-Dependent Effects in Established Postmenopausal Vertebral Osteoporosis— A 2-Year Randomized Placebo Controlled Trial. The Journal of Clinical Endocrinology &amp; Metabolism 87(5):2060–2066<sup>42</sup></i>	Desfecho primário não foi fratura, mas densidade mineral óssea (desfecho intermediário).
<i>Roux C, Reginster JY, Fechtenbaum J, Kolta S, Sawicki A, Tulassay Z, Luisetto G, Padrino JM, Doyle D, Prince R, Fardellone P, Sorensen OH, Meunier PJ. Vertebral fracture risk reduction with strontium ranelate in women with postmenopausal osteoporosis is independent of baseline risk factors. J Bone Miner Res. 2006 Apr;21(4):536-42<sup>46</sup></i>	Análise secundária de dados agrupados de estudo original.
<i>Bruyere O, Roux C, Detilleux J, Slosman DO, Spector TD, Fardellone P, Brixen K, Devogelaer JP, Diaz-Curiel M, Albanese C, Kaufman JM, Pors-Nielsen S, Reginster JY. Relationship between bone mineral density changes and fracture risk reduction in patients treated with strontium ranelate. J Clin Endocrinol Metab. 2007 Aug;92(8):3076-81<sup>47</sup></i>	Análise secundária de dados agrupados de estudo original.
<i>Arlot ME, Jiang Y, Genant HK, Zhao J, Burt-Pichat B, Roux JP, Delmas PD, Meunier PJ. Histomorphometric and microCT analysis of bone biopsies from postmenopausal osteoporotic women treated with strontium ranelate. J Bone Miner Res. 2008 Feb;23(2):215-22<sup>48</sup></i>	Análise de desfecho intermediário.
<i>Hwang JS, Chen JF, Yang TS, Wu DJ, Tsai KS, Ho C, Wu CH, Su SL, Wang CJ, Tu ST. The effects of strontium ranelate in Asian women with postmenopausal osteoporosis. Calcif Tissue Int. 2008 Nov;83(5):308-14<sup>49</sup></i>	Análise de desfecho intermediário (densidade mineral óssea).
<i>Marquis P, Roux C, de la Loge C, Diaz-Curiel M, Cormier C, Isaia G, Badurski J, Wark J, Meunier PJ. Strontium ranelate prevents quality of life impairment in post-menopausal women with established vertebral osteoporosis. Osteoporos Int. 2008 Apr;19(4):503-10<sup>50</sup></i>	Desfecho primário não era fratura.
<i>Roux C, Fechtenbaum J, Kolta S, Isaia G, Andia JB, Devogelaer JP. Strontium ranelate reduces the risk of vertebral fracture in young postmenopausal women with severe osteoporosis. Ann Rheum Dis. 2008 Dec;67(12):1736-8<sup>52</sup></i>	Análise de subgrupo de estudo original.
<i>Seeman E, Devogelaer JP, Lorenc R, Spector T, Brixen K, Balogh A, Stucki G, Reginster JY. Strontium ranelate reduces the risk of vertebral fractures in patients with osteopenia. J Bone Miner Res. 2008 Mar;23(3):433-8<sup>53</sup></i>	Pacientes com diagnóstico de osteopenia.
<i>Liu JM, Wai-Chee Kung A, Pheng CS, Zhu HM, Zhang ZL, Wu YY, Xu L, Meng XW, Huang ML, Chung LP, Hussain NH, Sufian SS, Chen JL. Efficacy and safety of 2 g/day of strontium ranelate in Asian women with postmenopausal osteoporosis. Bone. 2009 Sep;45(3):460-5<sup>54</sup></i>	Análise de desfecho intermediário (densidade mineral óssea).
<i>Meunier PJ, Roux C, Ortolani S, Diaz-Curiel M, Compston J, Marquis P, Cormier C, Isaia G, Badurski J, Wark JD, Collette J, Reginster JY. Effects of</i>	Análise de subgrupo de estudo original.

<i>long-term strontium ranelate treatment on vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis. Osteoporos Int. 2009 Oct;20(10):1663-73<sup>55</sup></i>	
<i>Reginster JY, Bruyère O, Sawicki A, Roces-Varela A, Fardellone P, Roberts A, Devogelaer JP. Long-term treatment of postmenopausal osteoporosis with strontium ranelate: results at 8 years. Bone. 2009 Dec;45(6):1059-64<sup>56</sup></i>	Estudo de extensão (3 anos) <i>open label</i> .
<i>Boivin G, Farlay D, Khebbab MT, Jaurand X, Delmas PD, Meunier PJ. In osteoporotic women treated with strontium ranelate, strontium is located in bone formed during treatment with a maintained degree of mineralization. Osteoporos Int. 2010 Apr;21(4):667-77<sup>57</sup></i>	Análise de desfecho intermediário.
<i>Seeman E, Boonen S, Borgström F, Vellas B, Aquino JP, Semler J, Benhamou CL, Kaufman JM, Reginster JY. Five years treatment with strontium ranelate reduces vertebral and nonvertebral fractures and increases the number and quality of remaining life-years in women over 80 years of age. Bone. 2010 Apr;46(4):1038-42<sup>58</sup></i>	Análise de subgrupo de estudo original.
<i>Doublier A, Farlay D, Khebbab MT, Jaurand X, Meunier PJ, Boivin G. Distribution of strontium and mineralization in iliac bone biopsies from osteoporotic women treated long-term with strontium ranelate. Eur J Endocrinol. 2011 Sep;165(3):469-76<sup>59</sup></i>	Análise de desfecho intermediário.
<i>Rolland Y, Abellan Van Kan G, Gillette-Guyonnet S, Roux C, Boonen S, Vellas B. Strontium ranelate and risk of vertebral fractures in frail osteoporotic women. Bone. 2011 Feb;48(2):332-8<sup>60</sup></i>	Análise post-hoc de dados agrupados de estudos originais
<i>Reginster JY, Kaufman JM, Goemaere S, Devogelaer JP, Benhamou CL, Felsenberg D, Diaz-Curiel M, Brandi ML, Badurski J, Wark J, Balogh A, Bruyère O, Roux C. Maintenance of antifracture efficacy over 10 years with strontium ranelate in postmenopausal osteoporosis. Osteoporos Int. 2012 Mar;23(3):1115-22<sup>61</sup></i>	Estudo de extensão <i>open-label</i> de estudo anterior.
<i>Recker RR, Marin F, Ish-Shalom S, Möricke R, Hawkins F, Kapetanos G, de la Peña MP, Kekow J, Farrerons J, Sanz B, Oertel H, Stepan J. Comparative effects of teriparatide and strontium ranelate on bone biopsies and biochemical markers of bone turnover in postmenopausal women with osteoporosis. J Bone Miner Res. 2009 Aug;24(8):1358-68<sup>62</sup></i>	Análise de desfechos intermediários.
<i>Quesada-Gómez JM, Muschitz C, Gómez-Reino J, Greisen H, Andersen HS, Dimai HP. The effect of PTH(1-84) or strontium ranelate on bone formation markers in postmenopausal women with primary osteoporosis: results of a randomized, open-label clinical trial. Osteoporos Int. 2011 Sep;22(9):2529-37<sup>63</sup></i>	Análise de desfecho intermediário.
<i>Ringe JD, Doherty JG. Absolute risk reduction in osteoporosis: assessing treatment efficacy by number needed to treat. Rheumatol Int. 2010 May;30(7):863-9<sup>64</sup></i>	Tipo de estudo.
<i>Busse B, Jobke B, Hahn M, Priemel M, Niecke M, Seitz S, Zustin J, Semler J, Amling M. Effects of strontium ranelate administration on bisphosphonate-altered hydroxyapatite: Matrix incorporation of strontium is accompanied by changes in mineralization and microstructure. Acta Biomater. 2010 Dec;6(12):4513-21<sup>65</sup></i>	Tipo de estudo.