

# DENOSUMABE

---

Indicação: Osteoporose

Centro Cochrane do Brasil

São Paulo, 26 de agosto de 2019

## **PARECER TÉCNICO-CIENTÍFICO**

**Título:** Denosumabe para o tratamento da osteoporose

**Local e data:** São Paulo, 26 de agosto de 2019.

**Instituição:** Centro Cochrane do Brasil

**Potenciais conflitos de interesse:** Nenhum conflito de interesse a declarar.

## **RESUMO EXECUTIVO**

### **Título/pergunta**

O denosumabe é eficaz e seguro para o tratamento de pessoas com osteoporose?

### **Contextualização sobre a doença**

A osteoporose consiste na diminuição da massa óssea e no comprometimento da microarquitetura do tecido ósseo, resultando em fragilidade do osso e conseqüentemente risco aumentado de fraturas. Mais recentemente se define a osteoporose como um distúrbio esquelético devido ao comprometimento da densidade e qualidade óssea levando ao risco aumentado de fraturas. Estima-se haver cerca de 200 milhões de pessoas com osteoporose, no mundo. No Brasil as estimativas são variadas devido a questões epidemiológicas, mas variam entre 15 a 33% entre as mulheres na pós-menopausa.

### **Caracterização da tecnologia**

O denosumabe é um anticorpo monoclonal totalmente humano que inibe o ligante do RANK, resultando em inibição reversível da remodelação óssea. É administrado por injeção subcutânea de 60 mg a cada seis meses.

### **Comparadores**

Os bisfosfonatos disponíveis no SUS são o alendronado, risedronato e pamidronato dissódico.

### **Avaliações prévias da tecnologia**

O denosumabe ainda não foi avaliado pela Conitec.

### **Busca e análise de evidências científicas**

Foram feitas buscas nas bases de dados do MEDLINE, Biblioteca Cochrane, LILACS, TripDatabase e Epistemonikos, além de busca manual das revisões sistemáticas, artigos de revisão narrativa e diretrizes.

### **Estudos incluídos**

A busca nas bases de dados resultou em 1235 estudos. A partir da análise dos títulos e resumos 1205 foram excluídos, então 30 estudos foram avaliados na íntegra e ao final duas revisões sistemáticas foram incluídas.

### **Breve justificativa para a recomendação**

Em relação ao risco de fraturas (a) não houve benefício do denosumabe, quando comparado aos bisfosfonatos, em mulheres pós-menopausa e (b) não houve benefício do denosumabe quando comparado com o placebo em homens. No entanto, o denosumabe se mostrou superior quanto a melhora na densidade óssea.

Não houve diferença estatisticamente significativa entre denosumabe e bisfosfonatos em termos de eventos adversos sérios e desistência do tratamento por eventos adversos.

### **Conclusão**

As evidências disponíveis não mostram superioridade do denosumabe na redução do risco de fraturas em comparação com os bisfosfonatos (recomendação: INCERTA), embora haja evidência na melhora dos índices de densidade mineral óssea (recomendação: FORTE). Em termos de segurança o denosumabe não está associado a maior risco de eventos adversos em relação ao placebo e bisfosfonatos.

**Observação**

A equipe técnica do projeto fará o monitoramento de novas tecnologias para a mesma situação analisada neste PTC, que será atualizado caso haja evidências científicas que o justifiquem.

## Sumário

|   |           |
|---|-----------|
| <b>PARECER TÉCNICO-CIENTÍFICO</b> .....   | <b>2</b>  |
| <b>RESUMO EXECUTIVO</b> .....   | <b>3</b>  |
| Lista de Abreviaturas e Siglas .....  | 7         |
| Contexto (objetivo e motivação) .....   | 9         |
| Pergunta estruturada .....  | 10        |
| <b>INTRODUÇÃO</b> .....   | <b>11</b> |
| Descrição da condição .....   | 11        |
| <i>Aspectos epidemiológicos (prevalência, incidência, fatores de risco)</i> ..... | 11        |
| <i>Critérios e métodos diagnósticos</i> .....                                     | 11        |
| Prognóstico .....   | 12        |
| Diretrizes do tratamento .....  | 12        |
| Descrição da tecnologia .....   | 13        |
| <i>Aspectos regulatórios</i> .....  | 13        |
| <i>Informações econômicas</i> .....   | 14        |
| Informações econômicas dos comparadores disponíveis no SUS .....                  | 14        |
| <i>Disponibilidade no SUS</i> .....   | 14        |
| <i>Disponibilidade na Saúde Suplementar</i> .....                                 | 14        |
| <i>Descrição de tecnologias alternativas (comparadores)</i> .....                 | 14        |
| <b>METODOLOGIA PARA A BUSCA DE EVIDÊNCIAS</b> .....                               | <b>16</b> |
| Critérios de inclusão de estudos .....  | 16        |
| Critérios de exclusão de estudos .....  | 17        |
| Busca por estudos .....   | 17        |
| Seleção dos estudos .....   | 18        |
| <i>Avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos</i> .....            | 18        |
| <i>Apresentação dos resultados</i> .....  | 18        |
| <i>Avaliação da certeza do corpo das evidências obtidas</i> .....                 | 19        |
| <b>RESULTADOS</b> .....   | <b>20</b> |
| Resultados da busca .....   | 20        |
| <b>CARACTERIZAÇÃO DAS REVISÕES SISTEMÁTICAS INCLUÍDAS</b> .....                   | <b>22</b> |
| Características Dos Estudos Incluídos .....                                       | 23        |
| Considerações gerais relacionadas à segurança e eventos adversos .....            | 26        |
| Recomendações .....   | 26        |
| Situação da Tecnologia no Brasil e no mundo .....                                 | 26        |
| <b>CONCLUSÕES</b> .....   | <b>27</b> |
| <b>REFERÊNCIAS</b> .....  | <b>28</b> |

## Lista de Abreviaturas e Siglas

AMSTAR - *A MeaSurement Tool to Assess systematic Reviews*

ANS – Agência Nacional de Saúde Suplementar

Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária

BPS – Banco de Preços em saúde

BVS – Biblioteca Virtual em Saúde

CDSR - *The Cochrane Database of Systematic Reviews*

CENTRAL - *The Cochrane Central Register of Controlled Trials*

Conitec - Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS

DeCIT - Departamento de Ciências e Tecnologia

DMO – Densidade Mineral Óssea

ECR – Ensaio clínico randomizado

EMA – *European Medicine Agency*

FDA - *Food and Drugs Administration*

GRADE - *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*

IC95% - Intervalo de confiança 95%

LILACS - Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde

MEDLINE - *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online*

NICE – *National of Institute for Health and Care Excellence*

NND - Número Necessário para causar Dano

NNT - Número Necessário para Tratar

OR – *Odds Ratio* (razão de chances)

PTC – Parecer Técnico-científico

QV – Qualidade de Vida

RR – Risco relativo





## Contexto (objetivo e motivação)

O Parecer Técnico-Científico (PTC) é o documento inicial do processo de avaliação da incorporação de tecnologias em um sistema de saúde. Este documento responde, de modo preliminar, às questões clínicas sobre os potenciais efeitos de uma intervenção. Pode assim resultar em (a) conclusões suficientes para indicar e embasar cientificamente a tomada de decisão ou, de modo contrário, (b) apenas identificar que as evidências disponíveis são insuficientes (em termos de quantidade e/ou qualidade) e sugerir que estudos apropriados sejam planejados e desenvolvidos.

Os efeitos de uma tecnologia podem ser avaliados em relação aos aspectos de eficácia, efetividade, eficiência e segurança. Eficácia refere-se aos benefícios de uma tecnologia, quando aplicada em condições ideais. Efetividade refere-se aos benefícios de uma tecnologia, quando aplicada em condições próximas ou similares ao mundo real<sup>1</sup>. Eficiência refere-se à melhor forma de alocação dos recursos disponíveis (financeiros, equipamentos, humanos) para a maximização dos resultados em saúde<sup>2</sup>. Na avaliação da segurança, possíveis malefícios causados por uma tecnologia, tais como eventos adversos de medicamentos e complicações pós-operatórias, são mensurados.

O objetivo do presente PTC foi identificar, avaliar e sumarizar as melhores evidências científicas disponíveis sobre a efetividade e a segurança do denosumabe para o tratamento da osteoporose. Para tal, buscas sistematizadas da literatura foram realizadas para localizar evidências científicas sobre os efeitos (benefícios e riscos) do denosumabe em relação ao placebo e outros medicamentos para o tratamento da osteoporose. Neste PTC, são apresentadas informações relacionadas à eficácia, efetividade e segurança de esquemas contendo denosumabe, especificamente para osteoporose.

Este PTC foi desenvolvido de acordo com as recomendações contidas nas Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-científicos, do Departamento de Ciência e Tecnologia (DECIT) do Ministério da Saúde<sup>3</sup>.

## Pergunta estruturada

O denosumabe é efetivo e seguro para o tratamento de pessoas com osteoporose?

Tal pergunta pode ser mais bem compreendida quando estruturada no formato PICO (acrônimo para População ou Problema, Intervenção, Controle e “*Outcomes*” ou desfechos), de acordo com exposto abaixo:

P – Pessoas com osteoporose do sexo masculino ou feminino

I – Denosumabe

C – Placebo ou bisfosfonatos ou modulador seletivo de receptor de estrogênio.

O – Desfechos de efetividade clínica (redução de fraturas, melhora dos parâmetros de densidade mineral óssea), e de segurança (eventos adversos graves, incluindo morte).

## INTRODUÇÃO

### Descrição da condição

A osteoporose consiste na diminuição da massa óssea e no comprometimento da microarquitetura do tecido ósseo, resultando em fragilidade do osso e consequentemente risco aumentado de fraturas<sup>4</sup>. Mais recentemente, uma definição alternativa é que a osteoporose é um distúrbio esquelético devido ao comprometimento da densidade e qualidade óssea, levando ao risco aumentado de fraturas<sup>5</sup>.

#### *Aspectos epidemiológicos (prevalência, incidência, fatores de risco)*

Estima-se haver cerca de 200 milhões de pessoas com osteoporose no mundo. No Brasil as estimativas são variadas devido a questões metodológicas, mas varia entre 15 a 33% entre as mulheres na pós-menopausa<sup>6</sup>.

Os fatores de risco para ocorrência de osteoporose primária são: sexo feminino, idade (risco aumenta com a idade), deficiência de estrogênio, raça branca, baixo peso e índice de massa corporal, história familiar de osteoporose, tabagismo e história de fratura prévia. Outras causas comuns de osteoporose são uso de medicamentos (corticosteroides, anticonvulsivantes), alcoolismo, além de outras condições médicas que podem predispor o desenvolvimento de osteoporose como hipertireoidismo, hipogonadismo, doenças do aparelho digestivo que cursam com má-absorção ou colestase, insuficiência renal crônica, entre outras<sup>7,8</sup>.

Entre os homens, hipogonadismo e alcoolismo são as causas mais frequentemente associadas ao desenvolvimento da osteoporose<sup>9</sup>.

#### *Critérios e métodos diagnósticos*

O diagnóstico de osteoporose é estabelecido pela medida da densidade mineral óssea ou pela ocorrência de fratura do quadril ou vertebral na idade adulta na ausência de trauma importante. A medição pela densitometria óssea do quadril e da coluna é a

tecnologia usada para estabelecer ou confirmar um diagnóstico de osteoporose, prever o risco futuro de fraturas e monitorar pacientes<sup>8</sup>.

Para fins de diagnóstico, osteoporose é definida pela densidade mineral óssea no quadril ou na coluna lombar menor ou igual a 2,5 desvios-padrão abaixo da média de uma população de referência jovem-adulta<sup>10</sup>.

### *Prognóstico*

As fraturas decorrentes da osteoporose estão associadas ao aumento da mortalidade principalmente quando as fraturas ocorrem no colo de fêmur e nas vértebras e medidas que evitam fraturas estão associadas a redução da mortalidade<sup>11</sup>.

### *Diretrizes do tratamento*

O tratamento da osteoporose consiste em medidas de mudança de estilo de vida como atividade física, ingestão de cálcio e vitamina D. O uso de medicamentos que atuam no aumento da densidade óssea como bisfosfonatos e moduladores seletivos de receptores de estrogênio tem se mostrado efetivos no tratamento da osteoporose no sentido de evitar fraturas. Mais recentemente o denosumabe tem sido uma alternativa ao tratamento da osteoporose com a vantagem de administração injetável a cada seis meses o que poderia estar associado a menor incidência de desistência ao tratamento que é observado com o uso dos bisfosfonatos<sup>12-14</sup>.

Segundo a *American Association of Clinical Endocrinologists* e a *American College Of Endocrinology* é recomendado o tratamento farmacológico nas seguintes situações: em pacientes com osteopenia ou baixa massa óssea e história de fratura por fragilidade do quadril ou coluna<sup>14</sup>.

O tratamento farmacológico recomendado inclui alendronato, risedronato, ácido zoledrônico e denosumabe. teriparatida. Entretanto, denosumabe ou ácido zoledrônico devem ser considerados principalmente para pacientes que não toleram medicação por via oral<sup>12-14</sup>.

No Brasil, o Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutico sobre osteoporose recomenda alendronato de sódio, risedronato de sódio e pamidronato dissódico, como de

segunda linha recomenda-se o uso de raloxifeno, estrógenos conjugados e calcitonina<sup>15</sup>.

### **Descrição da tecnologia**

O denosumabe (Prolia<sup>®</sup>) é um anticorpo monoclonal totalmente humano que inibe o ligante RANK, resultando em inibição reversível da remodelação óssea<sup>16-18</sup>. É administrado por injeção subcutânea de 60 mg a cada seis meses<sup>17</sup>.

#### *Aspectos regulatórios*

Desonumabe foi registrado pela primeira vez na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) em 24/11/2011 sob o número 101070288, na apresentação de ampola na concentração de 60mg, sendo o último registro feito no dia 25/03/2019 sob o número 102440013, estando autorizado para as seguintes indicações: osteoporose pós-menopáusia, perda óssea em pacientes submetidos a ablação hormonal contra câncer, osteoporose masculina e osteoporose induzida por corticoesteróide<sup>19</sup>.

Denosumabe foi aprovado e registrado pelo *Food and Drugs Administration* (FDA) em 01/06/2010 para uso no tratamento da osteoporose em mulheres pós-menopausa, mas na última atualização de 18/06/2018 foram incluídas as seguintes indicações do denosumabe: tratamento para aumentar a massa óssea em homens com osteoporose de alto risco para fratura, tratamento da osteoporose induzida por glicocorticóides em homens e mulheres com alto risco de fratura, tratamento para aumentar a massa óssea em homens com alto risco de fratura recebendo terapia de privação androgênica para câncer de próstata não metastático e tratamento para aumentar a massa óssea em mulheres com alto risco de fratura que recebem terapia com inibidor de aromatase como tratamento adjuvante para câncer de mama<sup>20</sup>.

A *European Medicines Agency* (EMA) aprovou o denosumabe em 26/05/2010, sob o número EMEA/H/C/001120 para tratamento da osteoporose em mulheres pós-menopausa e em homens com um risco aumentado de fratura. Também está indicado para tratar a perda óssea em homens que recebem tratamento para câncer de próstata que apresentam risco aumentado de fratura<sup>21</sup>.

### *Informações econômicas*

Denosumabe, é vendido em seringas na concentração de 60mg, o preço médio de cada ampola no Banco de Preços em Saúde (BPS) variou entre R\$ 537,20 e R\$ 578,12. Como a dose recomendada é uma ampola a cada seis meses, o custo anual pode variar entre R\$ 1.074,40 e R\$ 1.156,24 <sup>22</sup>.

### *Informações econômicas dos comparadores disponíveis no SUS*

Alendronato, comprimido de 70mg, foi comprado em um custo médio nos últimos 18 meses de R\$ 0,2368 por comprimido, considerando que a dose recomendada é um comprimido por semana, resulta num custo mensal R\$ 0,95 e um custo anual de R\$ 11,37.

Risedronato, comprimidos de 35mg, foi comprado a um custo médio nos últimos 18 meses que variou entre R\$ 6,91 e R\$10,84, considerando a dose recomendada é um comprimido por semana resultará num custo mensal médio que variará entre R\$ 27,64 e R\$ 43,36 e um custo anual variando entre R\$ 331,68 e R\$ 520,32.

Raloxifeno, comprimidos de 60mg, foi comprando a um custo médio nos últimos 18 meses de R\$ 4,03, considerando a dose recomendada de 1 comprimido ao dia, o custo mensal é de R\$ 120,09 e o custo anual de R\$ 1.450,80.

### ***Disponibilidade no SUS***

O denosumabe não está disponível no SUS<sup>23</sup>.

### ***Disponibilidade na Saúde Suplementar***

O denosumabe não foi incorporado no rol dos procedimentos da ANS<sup>24</sup>.

### ***Descrição de tecnologias alternativas (comparadores)***

Os bisfosfonatos provavelmente inibem a reabsorção óssea por serem captados e adsorvidos seletivamente às superfícies minerais no osso, afetando a reabsorção óssea mediada por osteoclastos de várias maneiras que incluem efeitos no recrutamento de osteoclastos, diferenciação e atividade reabsortiva. Os osteoclastos são responsáveis pela remodelação óssea e sua inibição em pacientes com osteoporose resulta em diminuição da perda de massa mineral óssea. Além disso, há indícios de que os bisfosfonatos também agem por meios dos osteoblastos, inibindo a reabsorção óssea por estimular a produção de fator inibitório de osteoclastos<sup>25</sup>. Os bisfosfonatos disponíveis pelo SUS são o alendronato e risedronato<sup>26</sup>.

Há evidências de que o alendronato é efetivo na prevenção primária e prevenção secundária de fraturas vertebrais, mas para prevenção das fraturas não-vertebrais em geral e de fraturas de colo de fêmur, o alendronato só se mostrou efetivo para prevenção secundária<sup>27</sup>. Quanto ao risedronato, as evidências disponíveis no momento não mostram benefício do seu uso na prevenção primária, mas na prevenção secundária ele se mostrou efetivo em termos de redução do risco de fraturas vertebrais e não-vertebrais, incluindo a fratura de colo de fêmur<sup>28</sup>.

Raloxifeno é um modulador seletivo de receptor de estrogênio produzindo um efeito similar ao do estrogênio no osso, ajudando a manter a massa óssea por meio da regulação do gene que codifica a transformação do fator de crescimento- $\beta$ 3 (TGF- $\beta$ 3), uma proteína da matriz com propriedades antiosteoclásticas. Raloxifeno também se liga ao receptor de estrogênio, agindo como agonista em pré-osteoclastos, inibindo sua capacidade proliferativa. Além disso, suprime a interleucina-6 que tem atividade no processo de reabsorção óssea<sup>29</sup>. O raloxifeno se mostrou eficaz em reduzir fraturas em mulheres pós-menopausa com osteoporose com ou sem fraturas prévias, sem aumentar risco de eventos adversos sérios, tais como eventos cardiovasculares, além de um apresentar um fator protetor para câncer de mama<sup>30</sup>.

## METODOLOGIA PARA A BUSCA DE EVIDÊNCIAS

Este PTC partiu da seguinte pergunta, seguindo o acrônimo PICO:

P = Osteoporose primária e secundária (com fratura prévia e sem fratura prévia)

I = Denosumabe (Prolia®) como primeira linha, ou após resposta inadequada ao tratamento prévio, ou após tempo máximo recomendado de uso do bisfosfonato.

C = Antirreabsortivos ósseos disponíveis no SUS (bisfosfonatos e modulador seletivo de receptor de estrogênio) e saúde suplementar

O = Primários (fratura vertebral, fratura de quadril, eventos adversos graves) e secundários (outras fraturas, DMO, QV, eventos adversos não graves).

### **Critérios de inclusão de estudos**

- Desenho de estudo

A pesquisa nas bases de dados se direcionou inicialmente para estudos de revisões sistemáticas, caso não se encontrasse revisões sistemáticas ou, caso tais revisões fossem consideradas desatualizadas ou de baixa qualidade, seria considerada busca por ensaios clínicos randomizados. Em havendo uma ou mais revisões sistemáticas recentes, os resultados do PTC foram embasados nas revisões com maiores pontuações na qualidade metodológica de acordo com a ferramenta *A Measurement Tool to Assess systematic Reviews 2 (AMSTAR-2)* <sup>31</sup>.

- Participantes

Pessoas com osteoporose primária com ou sem história prévia de fraturas decorrente de fragilidade óssea.



- **Comparações**
  - Denosumabe *versus* placebo;
  - Denosumabe *versus* bisfosfonatos ou modulador seletivo de receptor de estrogênio.

## **Desfechos**

- *Desfechos primários*
  - Fraturas vertebrais e não vertebral e quadril.
  - Reações adversas classificadas como sérias
  
- *Desfechos secundários*
  - Variação percentual da densidade mineral óssea do colo do fêmur, do quadril total e da coluna lombar medida por densitometria óssea.
  - Eventos adversos classificados como não sérios
  - Desistência do estudo devido a eventos adversos
  - Qualidade de vida relacionada à saúde, medida por um instrumento validado;

## **Crítérios de exclusão de estudos**

Revisões sistemáticas com metanálise incluindo comparações indiretas ou mistas (metanálises em rede) foram excluídas, devido a sua maior probabilidade de gerar incertezas e falta de instrumento adequado de avaliação da qualidade metodológica validada.

## **Busca por estudos**

*Busca em bases de dados eletrônicas*

As seguintes bases de dados foram utilizadas para localização de estudos:

- Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE, via PubMed);

- Biblioteca Cochrane, incluindo Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR) e Cochrane Controlled Register of Trials (CENTRAL)
- Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS, via Biblioteca Virtual em Saúde, BVS);
- TripDatabase.
- Epistemonikos Database

Busca manual a partir dos estudos identificados, revisões narrativas e protocolos clínicos foi realizada no sentido de se localizar revisões sistemáticas ou ECR não recuperados a partir das bases de dados eletrônicos.

#### Estratégias de Busca

As estratégias de busca conforme base de dados estão descritas no **ANEXO 1**.

#### **Seleção dos estudos**

Dois revisores realizaram o processo de seleção e de coleta de dados de forma independente.

#### **Avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos.**

A avaliação da qualidade metodológica e/ou do risco de viés dos estudos incluídos no PTC foi realizada a partir do AMSTAR-2 <sup>31</sup>, por dois revisores de forma independente.

#### **Apresentação dos resultados**

Os resultados foram apresentados em termos do risco relativo, com respectivos intervalos de confiança e nível de significância estatística. Para melhor entendimento da evidência clínica foi calculado número necessário para tratar<sup>a</sup> (NNT), ou seja, quantos pacientes necessitam serem tratados com desonumabe para se ter um

---

<sup>a</sup> O NNT quantifica o grau de benefício de uma intervenção, quanto menor o seu número maior é o benefício de um tratamento. Um NNT de 20 significa que precisamos tratar 20 pacientes com uma determinada intervenção para evitar uma morte. NNT de 2 significa que a cada 2 casos tratados com uma determinada intervenção 1 se beneficia ou se salva comparativamente com os que recebem o tratamento de controle.

desfecho favorável em comparação com outra droga. Na análise de segurança, quando disponível, foi calculado número necessário para causa malefício (NNM).

### **Avaliação da certeza do corpo das evidências obtidas**

A abordagem *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE) foi utilizada para a avaliação do nível de certeza do corpo final das evidências obtidas, considerando seus cinco domínios: limitações metodológicas dos estudos, inconsistência, imprecisão, evidências indiretas e viés de publicação <sup>32</sup>.

## RESULTADOS

### Resultados da busca

A busca nas bases de dados resultou em 1235 estudos. A partir da análise dos títulos e resumos 1205 foram excluídos, então 30 estudos foram lidos na íntegra e, ao final, dois estudos<sup>33,34</sup> foram incluídos e 28 excluídos<sup>35-48</sup> (**Figura 1**).

Os estudos excluídos após a leitura do texto na íntegra e as respectivas razões para exclusão estão listados no **ANEXO 2**.

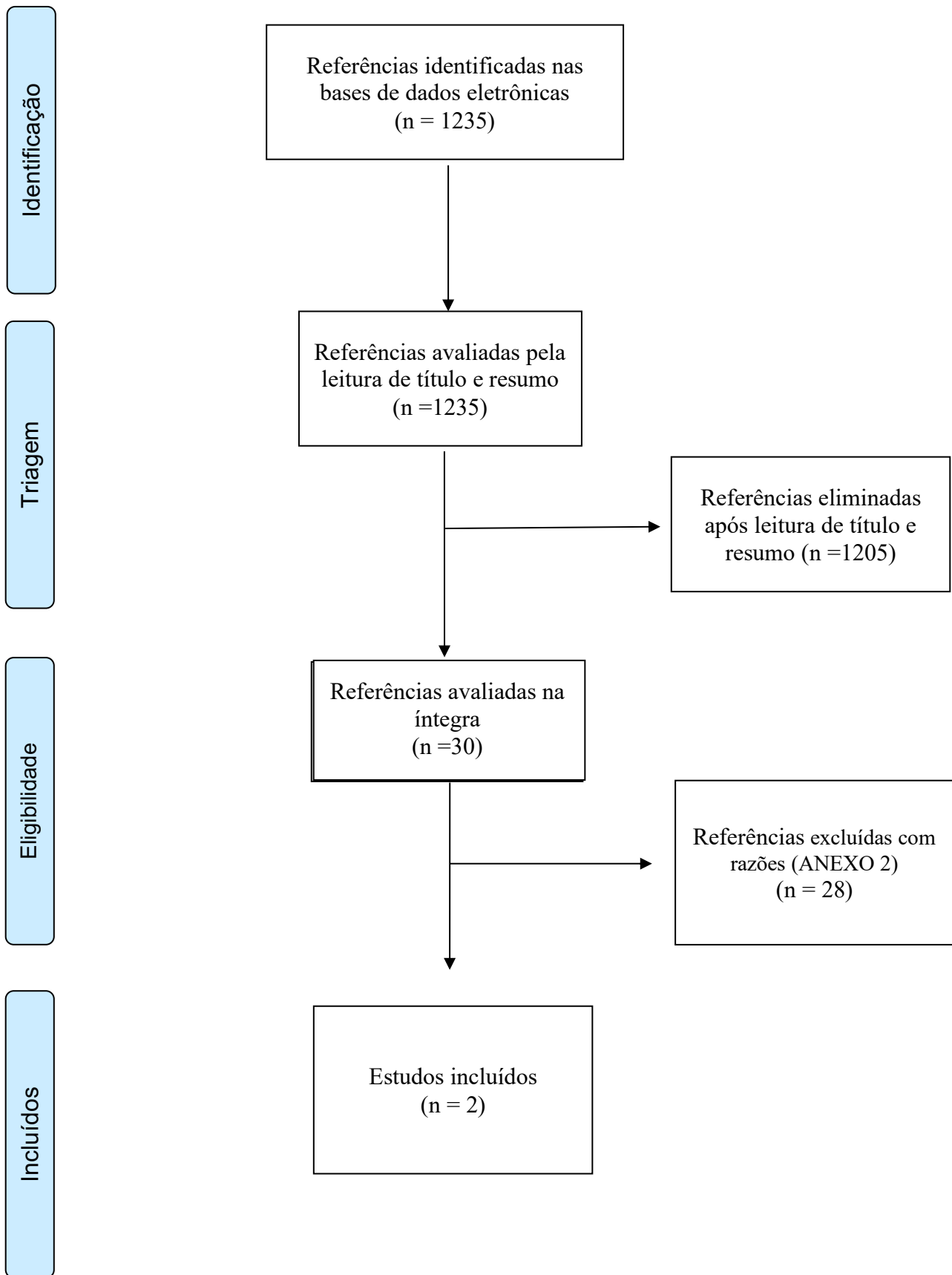


Figura 1. Diagrama com fluxo do processo de seleção dos estudos

### *Caracterização dos estudos incluídos*

Duas revisões sistemáticas (RS) foram incluídas e suas principais características estão contidas no **Quadro 1**. Elas foram incluídas a partir dos critérios de melhor qualidade metodológica e mais atualizadas e atenderem os critérios de inclusão de população, intervenção, comparações e desfechos.

Em uma revisão sistemática, a população de interesse era mulheres em pós-menopausa<sup>34</sup> e outra revisão sistemática avaliou o efeito do denosumabe em homens com osteoporose<sup>35</sup>.

**Quadro 1.** Características das revisões sistemáticas incluídas

| <b>Autor, ano</b>        | <b>Estudos primários</b>   | <b>População</b>   | <b>Comparações</b>   | <b>Desfechos</b>   |
|--------------------------|----------------------------|--|--|--|
| Nayak 2017 <sup>33</sup> | 2 ECR avaliaram denosumabe | Homens com osteoporose ou baixa densidade mineral óssea (n = 4868) | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Denosumabe <i>versus</i> placebo</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Risco de fratura</li> </ul>   |
| Wu 2018 <sup>34</sup>    | 11 ECR                     | Mulheres com osteoporose pós-menopausa (n = 5446)                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Denosumabe <i>versus</i> alendronato (8 ECR)</li> <li>• Denosumabe <i>versus</i> ibandronato (1 ECR)</li> <li>• Denosumabe <i>versus</i> risedronato (1 ECR)</li> <li>• Denosumabe <i>versus</i> ácido zoledrônico (1 ECR)</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Risco de fratura vertebral ou de quadril</li> <li>• Densidade mineral óssea - colo de fêmur</li> <li>• Densidade mineral óssea - lombar</li> <li>• Densidade mineral óssea - quadril</li> <li>• Eventos adversos</li> </ul> |

*ECR: ensaio clínico randomizado;*

## **Resultados de eficácia**

O resumo dos resultados das revisões sistemáticas está apresentado na **Quadro 2**.

### ***Risco de fraturas***

Duas revisões sistemáticas avaliaram risco de fraturas. Nenhuma mostrou diferença estatisticamente significativa no risco de fratura. Não houve heterogeneidade entre os estudos.

### ***Densidade mineral óssea de quadril***

Apenas a revisão sistemática que avaliou o efeito do denosumabe na osteoporose pós-menopausa<sup>34</sup>, verificou a efetividade na melhora da densidade mineral óssea de quadril, e foi constatado benefício estatisticamente significativo do desonumabe. Na avaliação da certeza da evidência, classificamos a certeza da evidência como alta (ANEXO 4).

### ***Densidade mineral óssea da coluna vertebral***

Apenas o estudo de Wu et al<sup>34</sup> avaliou o benefício do desonumabe entre mulheres com osteoporose pós-menopausa e constatou diferença estatisticamente significativa, mas a metanálise foi estatisticamente heterogênea. Na avaliação da certeza da evidência, classificamos a certeza da evidência como moderada.

### ***Densidade mineral óssea do colo de fêmur***

Apenas a revisão sistemática que avaliou o efeito do denosumabe na osteoporose pós-menopausa<sup>34</sup>, verificou a efetividade na melhora da densidade mineral óssea do colo do fêmur, sendo constatado benefício estatisticamente significativo do desonumabe. A metanálise apresentou heterogeneidade moderada. Na avaliação da certeza da evidência, classificamos a certeza da evidência como alta (ANEXO 4).



**Tabela 2.** Resultados das revisões sistemáticas incluídas

| Desfecho / autor                      | Wu <sup>34</sup>  | Naya <sup>33</sup>                                       |
|---------------------------------------|---|--|
| Risco de fratura (qualquer fratura)   | N = 4218<br>RR 1,13;<br>IC95% 0,82 a 1,55; P = 0,466<br>I <sup>2</sup> = 0% | N = DND#<br>RR 0, 256, IC95% 0,029–<br>2,238; p = 0,833. |
| Densidade mineral óssea do quadril    | DMP 1,05%; IC 95% 0,85 a 1,26; P = 0,000<br>I <sup>2</sup> = 31,4%          |  |
| Densidade mineral óssea em vértebra   | WMD = 1,55%; IC95% 1,09 a 2,02; P = 0,000<br>I <sup>2</sup> = 72,2%         |  |
| Densidade mineral no colo de fêmur    | DMP = 1,06%; IC 95% 0,79 a 1,32; P = 0,000,<br>I <sup>2</sup> = 30,5%       |  |
| Eventos adversos                      | N = 4776<br>RR 1,00; IC95% 0,96 a 1,04; P = 0,957<br>I <sup>2</sup> = 14,6% |  |
| Desistência devido a eventos adversos | N = 4816<br>RR 0,68; IC95% 0,34 a 1,37; P = 0,280<br>I <sup>2</sup> = 50,8% |  |

# DMP: diferença de média padronizada; DND: dados não disponíveis; I<sup>2</sup>: teste para inconsistência estatística entre os resultados dos estudos incluídos na metanálise. IC95%: Intervalo de confiança de 95%; RR: risco relativo;.

## **Considerações gerais relacionadas à segurança e eventos adversos**

Na revisão sistemática de Wu et al<sup>34</sup> o risco de eventos adversos não foi estatisticamente significativo entre denosumabe e bisfosfonatos (RR 1,00; IC95% 0,96 a 1,04; P = 0,957), também não houve aumento no risco de desistência do tratamento em decorrência do risco de eventos adversos (RR 0,68; IC95% 0,34 a 1,37; P = 0,280)

## **Recomendações**

### **Situação da Tecnologia no Brasil e no mundo**

O denosumabe não foi avaliado até o momento pela Conitec, portanto não está disponível na rede pública<sup>49</sup>.

A agência canadense, *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH) avaliou denosumabe juntamente com ácido zoledrônico e raloxifeno e conclusão foi: *“os dados de mortalidade e a incidência de eventos adversos graves não resultam em preocupações de segurança. No entanto, algumas toxicidades específicas foram relatadas com mais frequência com denosumabe, ácido zoledrônico ou raloxifeno (do que o placebo) e, portanto, perfis de danos específicos devem ser considerados na seleção desses agentes. Nenhuma evidência foi identificada para avaliar a eficácia e os danos dessas drogas como uma opção de tratamento de segunda linha para mulheres na pós-menopausa com intolerância ou resposta inadequada aos bisfosfonatos orais, embora essa população possa receber a prescrição desses medicamentos.”*<sup>50</sup>

A *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)* recomenda o denosumabe como uma opção de tratamento para a prevenção primária e secundária de fraturas por fragilidade osteoporótica somente em mulheres na pós-menopausa com risco aumentado de fraturas e que são incapazes de cumprir as instruções necessárias para administração de alendronato e risedronato ou etidronato, ou que tenham intolerância ou uma contraindicação a esses tratamentos e que tenham, ainda, uma combinação de T-score a partir da densitometria óssea, idade e número de fatores de risco clínicos independentes para fratura. Os fatores de risco clínicos independentes para fratura

incluem história de fratura de quadril dos pais, ingestão de quatro ou mais unidades de álcool por dia e artrite reumatoide<sup>51</sup>.

## CONCLUSÕES

### **Conclusões finais de eficácia e segurança.**

As evidências disponíveis não mostram superioridade do denosumabe em comparação com os bisfosfonatos na redução de risco de fraturas. O denosumabe se mostrou superior na obtenção de melhora da densidade mineral óssea (desfecho intermediário) em relação ao placebo e bifosfonatos.

Em termos de segurança o denosumabe não está associado a maior risco de eventos adversos em relação ao placebo e bisfosfonatos.

As recomendações deste PTC com base nos estudos identificados neste PTC e na certeza nas evidências existentes sobre o uso de denosumabe para osteoporose na pós-menopausa

Osteoporose pós-menopausa, denosumabe como primeira ou segunda linha de tratamento quando comparado aos biofosfonatos na prevenção do risco de fraturas:

FAVOR ( ) fraca ( ) forte

INCERTA ( X )

CONTRA ( ) fraca ( ) forte

Osteoporose pós-menopausa, denosumabe como primeira ou segunda linha de tratamento quando comparado aos biofosfonatos na melhora da densidade óssea:

FAVOR ( ) fraca ( X ) forte

INCERTA ( )

CONTRA ( ) fraca ( ) forte

## REFERÊNCIAS

1. Gartlehner G, Hansen R, Nissman D, Lohr K, Carey T. Criteria for Distinguishing Effectiveness From Efficacy Trials in Systematic Reviews. Technical Review 12 (Prepared by the RTI-International–University of North Carolina Evidence-Based Practice Center under Contract No. 290-02-0016.). Rockville, MD; 2016.
2. Palmer S, Torgerson D. Definitions of efficiency. *BMJ*. 1999;318:1136.
3. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes Metodológicas: Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos. 4a.; 2014. doi:10.1007/s13398-014-0173-7.2.
4. Consensus development conference: diagnosis, prophylaxis, and treatment of osteoporosis. *Am J Med*. 1993 Jun;94(6):646-50.
5. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *JAMA*. 2001;285(6):785-95.
6. Baccaro LF, Conde DM, Costa-Paiva L, Pinto-Neto AM. The epidemiology and management of postmenopausal osteoporosis: a viewpoint from Brazil. *Clin Interv Aging*. 2015; 10: 583-91.
7. Papaioannou A, Morin S, Cheung AM, Atkinson S, Brown JP, Feldman S, et al; Scientific Advisory Council of Osteoporosis Canada. 2010 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada: summary. *CMAJ*. 2010; 182(17): 1864-73.
8. Brown JP, Josse RG; Scientific Advisory Council of the Osteoporosis Society of Canada. 2002 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada. *CMAJ*. 2002;167(10 Suppl):S1-34.
9. Ebeling PR. Clinical practice. Osteoporosis in men. *N Engl J Med*. 2008; 358(14): 1474-82.
10. Cosman F, de Beur SJ, LeBoff MS, et al. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis [published correction appears in *Osteoporos Int*. 2015 Jul;26(7):2045-7]. *Osteoporos Int*. 2014;25(10):2359–2381.
11. Ioannidis G, Papaioannou A, Hopman WM, Akhtar-Danesh N, Anastassiades

- T, Pickard L, et al. Relation between fractures and mortality: results from the Canadian Multicentre Osteoporosis Study. CMAJ. 2009; 181(5):265-71.
12. Qaseem A, Forciea MA, McLean RM, Denberg TD; Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. Treatment of Low Bone Density or Osteoporosis to Prevent Fractures in Men and Women: A Clinical Practice Guideline Update From the American College of Physicians. Ann Intern Med. 2017; 166(11): 818-839.
  13. Compston JE, McClung MR, Leslie WD. Osteoporosis. Lancet. 2019; 393(10169): 364-376.
  14. Camacho PM, Petak SM, Binkley N, Clarke BL, Harris ST, Hurley DL, et al. AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS AND AMERICAN COLLEGE OF ENDOCRINOLOGY CLINICAL PRACTICE GUIDELINES FOR THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF POSTMENOPAUSAL OSTEOPOROSIS - 2016. Endocr Pract. 2016; 22(Suppl 4): 1-42.
  15. Disponível em:  
<https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2014/abril/02/pcdt-osteoporose-2014.pdf>. Acesso em: 20 de setembro de 2019.
  16. Lewiecki EM. Denosumab update. Curr Opin Rheumatol. 2009; 21(4):369-73.
  17. Hanley DA, Adachi JD, Bell A, Brown V. Denosumab: mechanism of action and clinical outcomes. Int J Clin Pract. 2012; 66(12):1139-46.
  18. Black DM, Rosen CJ. Postmenopausal Osteoporosis. N Engl J Med. 2016; 374(21):2096-7.
  19. Disponível em: Agência Nacional de Vigilância Sanitária. .  
<https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351105103201924/?substancia=25309>. Acesso em 21 de julho de 2019..
  20. Disponível em: Food and Drugs Administration. Disponível em:  
<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&AppNo=125320>. Acesso em: 21 de julho de 2019.
  21. Disponível em: European Medicines Agency.  
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/prolia> . Acesso em 21 de julho de 2019.
  22. Disponível em: Banco de preços em saúde.

- <http://bps.saude.gov.br/visao/consultaPublica/relatorios/geral/index.jsf>.  
Acesso em 21 de julho de 2019.
23. Disponível em:  
[http://conitec.gov.br/images/FichasTecnicas/Denosumabe\\_Osteoporose\\_27\\_mai2016.pdf](http://conitec.gov.br/images/FichasTecnicas/Denosumabe_Osteoporose_27_mai2016.pdf) Acesso em: 21 de julho de 2019.
24. Disponível em:  
[http://www.ans.gov.br/images/stories/Participacao\\_da\\_sociedade/consultas\\_publicas/cp61/cp61\\_relatorio\\_nota\\_tecnica\\_196\\_2017.pdf](http://www.ans.gov.br/images/stories/Participacao_da_sociedade/consultas_publicas/cp61/cp61_relatorio_nota_tecnica_196_2017.pdf). Acesso em: 21 de julho de 2019.
25. Russell RG, Rogers MJ. Bisphosphonates: from the laboratory to the clinic and back again. *Bone*. 1999; 25(1): 97-106.
26. Disponível em:  
[https://sei.saude.gov.br/sei/documento\\_consulta\\_externa.php?id\\_acesso\\_externo=26156&id\\_documento=4986148&infra\\_hash=af4219d779c00c55e656f999b5870b12](https://sei.saude.gov.br/sei/documento_consulta_externa.php?id_acesso_externo=26156&id_documento=4986148&infra_hash=af4219d779c00c55e656f999b5870b12). Acesso: em 21 de julho de 2019.
27. Wells GA, Cranney A, Peterson J, Boucher M, Shea B, Welch V, Coyle D, Tugwell P. Alendronate for the primary and secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 1. Art. No.: CD001155. DOI: 10.1002/14651858.
28. Wells GA, Cranney A, Peterson J, Boucher M, Shea B, Welch V, Coyle D, Tugwell P. Risedronate for the primary and secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 1. Art. No.: CD004523. DOI: 10.1002/14651858.
29. D'Amelio P, Isaia GC. The use of raloxifene in osteoporosis treatment. *Expert Opin Pharmacother*. 2013 May;14(7):949-56.
30. Barrett-Connor E, Grady D, Sashegyi A, Anderson PW, Cox DA, Hozowski K, et al; MORE Investigators (Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation). Raloxifene and cardiovascular events in osteoporotic postmenopausal women: four-year results from the MORE (Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation) randomized trial. *JAMA*. 2002; 287(7): 847-57.
31. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR

- 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017 Sep 21;358:j4008.
32. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations *BMJ* 2008; 336 :924.
  33. Nayak S, Greenspan SL. Osteoporosis Treatment Efficacy for Men: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2017;65(3):490-5.
  34. Wu J, Zhang Q, Yan G, Jin X. Denosumab compared to bisphosphonates to treat postmenopausal osteoporosis: a meta-analysis 2018 2018-Aug-02. 194 p.
  35. Beaudoin C, Jean S, Bessette L, Ste-Marie L-G, Moore L, Brown JP. Denosumab compared to other treatments to prevent or treat osteoporosis in individuals at risk of fracture: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. 2016;27(9):2835-44.
  36. Fontalis A, Kenanidis E, Prousalis E, Potoupnis M, Tsiridis E. Safety and efficacy of denosumab in osteoporotic patients previously treated with other medications: a systematic review and meta-analysis. 2018-04-. 413-28 p.
  37. Gu H-F, Gu L-J, Wu Y, Zhao X-H, Zhang Q, Xu Z-R, et al. Efficacy and Safety of Denosumab in Postmenopausal Women With Osteoporosis: A Meta-Analysis. *Medicine*. 2015;94(44):e1674.
  38. Lin T, Wang C, Cai X-Z, Zhao X, Shi M-M, Ying Z-M, et al. Comparison of clinical efficacy and safety between denosumab and alendronate in postmenopausal women with osteoporosis: a meta-analysis 2012 2012-Apr-. 399-408 p.
  39. Zhou Z, Chen C, Zhang J, Ji X, Liu L, Zhang G, et al. Safety of denosumab in postmenopausal women with osteoporosis or low bone mineral density: a meta-analysis. *International journal of clinical and experimental pathology*. 2014;7(5):2113-22.
  40. Albert SG, Reddy S. CLINICAL EVALUATION OF COST EFFICACY OF

## DRUGS FOR TREATMENT OF OSTEOPOROSIS: A META-ANALYSIS.

Endocrine practice : official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists. 2017;23(7):841-56.

41. Anastasilakis AD, Toulis KA, Goulis DG, Polyzos SA, Delaroudis S, Giomisi A, et al. Efficacy and safety of denosumab in postmenopausal women with osteopenia or osteoporosis: a systematic review and a meta-analysis. *Hormone and metabolic research = Hormon- und Stoffwechselforschung = Hormones et métabolisme*. 2009;41(10):721-9.
42. Bridgeman MB, Pathak R. Denosumab for the reduction of bone loss in postmenopausal osteoporosis: a review. *Clinical therapeutics*. 2011;33(11):1547-59.
43. Chandran T, Venkatachalam I. Efficacy and safety of denosumab compared to bisphosphonates in improving bone strength in postmenopausal osteoporosis: a systematic review. *Singapore medical journal*. 2019.
44. Crandall CJ, Newberry SJ, Diamant A, Lim Y-W, Gellad WF, Booth MJ, et al. Comparative effectiveness of pharmacologic treatments to prevent fractures: an updated systematic review. *Annals of internal medicine*. 2014;161(10):711-23.
45. Diédhiou D, Cuny T, Sarr A, Norou Diop S, Klein M, Weryha G. Efficacy and safety of denosumab for the treatment of osteoporosis: A systematic review. *Annales d'endocrinologie*. 2015;76(6):650-7.
46. Lou S, Lv H, Yin P, Li Z, Tang P, Wang Y. Combination therapy with parathyroid hormone analogs and antiresorptive agents for osteoporosis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. 2019;30(1):59-70.
47. Lyu H, Jundi B, Xu C, Tedeschi SK, Yoshida K, Zhao S, et al. Comparison of Denosumab and Bisphosphonates in Patients With Osteoporosis: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2019;104(5):1753-65.
48. Silva-Fernández L, Rosario MP, Martínez-López JA, Carmona L, Loza E.



- Denosumab for the treatment of osteoporosis: a systematic literature review. *Reumatologia clinica*. 2013;9(1):42-52.
49. Lyu H, Jundi B, Xu C, Tedeschi SK, Yoshida K, Zhao S, Nigwekar SU, Leder BZ, Solomon DH. Comparison of Denosumab and Bisphosphonates in Patients With Osteoporosis: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019; 104(5):1753-1765.
50. Disponível em: Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologia do SUS. [http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2018/Relatorio\\_Empagliflozi\\_na\\_DiabetesII\\_CP44\\_2018.pdf](http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2018/Relatorio_Empagliflozi_na_DiabetesII_CP44_2018.pdf). Acesso em 25 de abril de 2019.
51. CADTH Canadian Drug Expert Committee Final Recommendation: Canagliflozin and Metformin Hydrochloride: (Invokamet — Janssen Inc.): Indication: Type 2 Diabetes Mellitus [Internet]. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2016 Aug. No abstract available. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK540288>. Acesso em 25 de abril de 2019.
52. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta390/chapter/1-Recommendations>. Acesso em 25 de abril de 2019.

## ANEXO 1

### Estratégia utilizada nas bases de dados

| BASE DE DADOS       | ESTRATÉGIA  | RESULTADO             |
|---------------------|---|-----------------------|
| Medline, via PubMed | <p>(((overview OR review OR synthesis OR summary OR cochrane OR analysis)) AND (reviews OR meta-analyses OR articles OR umbrella OR "umbrella review" OR meta-review OR meta review))) AND ((osteoporoses OR osteoporosis, post-traumatic OR osteoporosis, post traumatic OR post traumatic osteoporosis OR post-traumatic osteoporosis OR osteoporosis, senile OR osteoporoses, senile OR senile osteoporosis OR osteoporosis, involucional OR senile osteoporosis OR osteoporosis, age-related OR osteoporosis, age related OR bone loss, age-related OR age-related bone loss OR age-related bone losses OR bone loss, age related OR bone losses, age-related OR age-related osteoporosis OR age related osteoporosis OR age-related osteoporoses OR osteoporoses, age-related OR "Osteoporosis"[Mesh] OR "Osteoporosis, Postmenopausal"[Mesh) AND (Denosumab [Mesh]) OR AMG 162 OR Prolia)<br/>Filters: published in the last 10 years</p> | 973                   |
| CENTRAL             | <p>#1 MeSH descriptor: [Osteoporosis] explode all trees</p> <p>#2 osteoporosis</p> <p>#3 #1 or #2</p> <p>#4 MeSH descriptor: [Denosumab] explode all trees</p> <p>#5 denosumab</p> <p>#6 #4 or #5</p> <p>#7 #3 and #6</p>   | 6 RS<br>10 protocolos |

|                      |   |     |
|----------------------|---|-----|
| <b>LILACS</b>        | (Denosumabe OR Denosumab) AND (Osteoporose OR osteoporosis) | 105 |
| <b>TRIPDATABASE</b>  | Denosumab AND osteoporosis                                  | 14  |
| <b>EPISTEMONIKOS</b> | Denosumab AND osteoporosis                                  | 127 |

## ANEXO 2

### TABELA DOS ESTUDOS EXCLUÍDOS

| Autor                            | Motivo  |
|----------------------------------|---|
| Beaudoin 2016 <sup>35</sup>      | Revisão sistemática incompleta em termos de estudos incluídos e desfechos avaliados |
| Fontalis 2018 <sup>36</sup>      | Revisão sistemática incompleta em termos de estudos incluídos e desfechos avaliados |
| Gu 2015 <sup>37</sup>            | Revisão sistemática incompleta em termos de estudos incluídos e desfechos avaliados |
| Lin 2014 <sup>38</sup>           | Revisão sistemática incompleta em termos de estudos incluídos e desfechos avaliados |
| Zhou 2014 <sup>39</sup>          | Revisão sistemática incompleta em termos de estudos incluídos e desfechos avaliados |
| Albert 2017 <sup>40</sup>        | Não avalia desfecho de interesse.   |
| Anastasilakis 2009 <sup>41</sup> | Escore no Amistar baixo <12   |
| Bridgeman 2011 <sup>42</sup>     | Não é revisão sistemática   |
| Chandran 2019 <sup>43</sup>      | Escore no Amistar baixo <12   |
| Crandall 2014 <sup>44</sup>      | Incluiu estudos observacionais, sem separar ensaios clínicos randomizados.          |
| Diédhiou 2015 <sup>45</sup>      | Escore no Amistar baixo <12   |
| Lou 2019 <sup>46</sup>           | Não avaliou a intervenção de interesse  |
| Silva-Fernández <sup>47</sup>    | Escore no Amistar baixo <12   |
| Lyu 2019 <sup>48</sup>           | Escore no Amistar baixo <12   |

### ANEXO 3

**TABELA COM ESCORE DE AMSTAR-2 DAS REVISÕES SISTEMÁTICAS QUE PREENCHERAM OS CRITÉRIOS DE INCLUSÃO**

| <b>Autores / Ítems</b>          | <b>1</b> | <b>2</b> | <b>3</b> | <b>4</b> | <b>5</b> | <b>6</b> | <b>7</b> | <b>8</b> | <b>9</b> | <b>10</b> | <b>11</b> | <b>12</b> | <b>13</b> | <b>14</b> | <b>15</b> | <b>16</b> | <b>Score total</b> |
|---------------------------------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|--------------------|
| <b>Wu 2018 <sup>34</sup></b>    | 1        | 0        | 1        | 1        | 1        | 1        | 1        | 1        | 0        | 1         | 1         | 1         | 1         | 1         | 1         | 1         | 14                 |
| <b>Nayak 2017 <sup>33</sup></b> | 1        | 0        | 1        | 1        | 1        | 1        | 0        | 1        | 1        | 0         | 1         | 1         | 1         | 1         | 0         | 1         | 12                 |

\* Estudos não incluídos

## ANEXO 4

### SUMÁRIO DA CERTEZA DE EVIDÊNCIA A PARTIR DO GRADE

| Desfechos  | Nº de participantes<br>(studies)<br>Follow-up | Certainty of the evidence<br>(GRADE) | Efeito relativo<br>(95% CI)  |
|--|---|--------------------------------------|------------------------------|
| Melhora da densidade mineral óssea de quadril          | (7 ECRs)                                      | ⊕⊕⊕⊕<br>ALTA                         | DM 1,05%; IC95% 0,85 a 1,26  |
| Melhora da densidade mineral óssea do colo de fêmur    | (7 ECRs)                                      | ⊕⊕⊕⊕<br>ALTA                         | WMD 1,06%; IC95% 0,79 a 1,32 |
| Melhora da densidade mineral óssea da coluna vertebral | (7 ECRs)                                      | ⊕⊕⊕○<br>MODERADA                     | WMD 1.55%; IC95% 1,09 a 2,02 |
| Risco de fraturas                                      | (6 ECRs)                                      | ⊕⊕⊕⊕<br>ALTA                         | RR 1,13; IC95% 0,82 a 1,55   |