

EFICÁCIA E SEGURANÇA DO DENOSUMABE COMPARADO AOS BIFOSFONADOS ORAIS PARA TRATAMENTO DE OSTEOPOROSE E PREVENÇÃO DE FRATURAS: REVISÃO RÁPIDA DE EVIDÊNCIAS

EFFECTIVENESS, SAFETY AND COST-EFFECTIVENESS OF DENOSUMAB
COMPARED TO ORAL BIOPHOSPHONATES FOR TREATING OSTEOPOROSIS AND
FRACTURE PREVENTION: RAPID REVIEW OF EVIDENCE

BARBOSA, Aurélio de Melo¹
HÉRCULES, Adib Jose²

1. Fisioterapeuta, mestre, sanitarista, docente na Universidade Estadual de Goiás (UEG), analista técnico na Escola de Saúde de Goiás/Secretaria de Estado da Saúde de Goiás, aurelio.barbosa@goias.gov.br.

2. Médico, especialista em traumatologia e ortopedia, analista técnico na Escola de Saúde de Goiás/Secretaria de Estado da Saúde de Goiás, adib.hercules@goias.gov.br.

RESUMO

Tecnologia: Denosumabe e bifosfonados. **Indicação:** tratamento de osteoporose para prevenção de fraturas. **Pergunta:** O denosumabe é mais eficaz e seguro que os bifosfonados orais para tratamento da osteoporose e prevenção de fraturas secundárias à osteoporose? **Métodos:** Levantamento bibliográfico realizado na PUBMED seguindo estratégia de busca predefinida. Avaliação da qualidade metodológica das revisões sistemáticas com a ferramenta AMSTAR (*Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews*). **Resultados:** Foram selecionadas e incluídas 3 revisões sistemáticas, com pontuação de 9 a 11 no AMSTAR. **Conclusão:** Denosumabe tem menor risco relativo que alendronato e risedronato de sódio para fraturas vertebrais e maior efeito sobre densidade óssea mineral femoral, com risco similar de outros tipos de fratura e eventos adversos (infecções, transtornos cardiovasculares, óbito por infecção, morte cardiovascular ou por qualquer causa). Denosumabe evita 0,00154 fraturas, previne 0,00025 institucionalizações (ou cuidados permanentes de enfermagem no domicílio) e promove um ganho de 0,0018 anos de vida a mais que o alendronato de sódio por paciente tratado. Denosumabe é um pouco mais eficaz e tão seguro quanto os bifosfonados, mas a diferença de eficácia é mínima.

Palavras-chave: Fraturas por Osteoporose/prevenção & controle. Denosumab. Difosfonatos.

Estudo Comparativo. Revisão Sistemática.

ABSTRACT

Technology: Denosumab and bisphosphonates. **Indication:** osteoporosis treatment for fracture prevention. **Question:** Denosumab is more effective and safer than oral bisphosphonates for treating osteoporosis and preventing fractures related to osteoporosis? **Methods:** Bibliographic search was performed on PUBMED, following predefined search strategies. Evaluation of the methodological quality of systematic reviews was carried out using the AMSTAR (*Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews*) tool. **Results:** We selected and included 3 systematic reviews. Their scores ranged from 9 to 11 on AMSTAR. **Conclusion:** Denosumab has a lower relative risk than sodium alendronate and risedronate for vertebral fractures and greater effect on femoral mineral bone density, with a similar risk for non-vertebral fractures and adverse events (infections, cardiovascular disorders, death caused by infection, cardiovascular death or any cause mortality). Denosumab avoids 0.00154 fractures, prevents 0.00025 nursing home/ residential care admissions and get 0.0018 years of life gained per treated patient more than sodium alendronate. Denosumab is slightly more effective and as safe as bisphosphonates, but the effectiveness difference is minimal.

Keywords: Osteoporotic Fractures/prevention & control. Denosumab. Diphosphonates. Comparative Study. Systematic Review.

GLOSSÁRIO, ABREVIATURAS E ACRÔNIMOS

AAR: aumento absoluto do risco

AMSTAR: escala "Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews"

ANVISA: Agência Nacional de Vigilância Sanitária.

CBAF: Componente Básico de Assistência Farmacêutica do SUS

CEAF: Componente Básico de Assistência Farmacêutica do SUS

CONITEC: Comissão Nacional de

HR: *Hazard ratio*, que pode ser interpretada como o risco relativo da ocorrência do evento em função do tempo, como a probabilidade de algum participante que não teve o evento até agora, tê-lo nesse momento, sendo assim uma estimativa de um evento em um período de tempo determinado.

IC95%: intervalo de confiança de 95%

PCDT: Protocolo(s) Clínico(s) e Diretriz(es) Terapêutica(s)

PUBMED: versão online e pública do Index

Incorporação de Tecnologias do SUS.

DMO: densidade mineral óssea

DMO femoral: densidade mineral óssea do colo do fêmur, mensurada por densitometria

EA: eventos adversos

EAG: eventos adversos graves

ECR: Ensaio clínico randomizados

ECR's: Ensaios clínicos randomizados

Medicus da Biblioteca Nacional de Medicina dos Estados Unidos da América, contém a MEDLINE - Medical Literature Analysis and Retrieval System Online.

RENAME: Relação Nacional de Medicamentos Essenciais

RAR redução absoluta no risco (redução do risco absoluto)

RR: razão de risco ou risco relativo

RS: revisão sistemática

RS's: Revisões sistemáticas.

SES-GO: Secretaria de Estado da Saúde de Goiás

SUS: Sistema Único de Saúde

INTRODUÇÃO

Contexto

A osteoporose é uma doença caracterizada por redução da massa óssea e deterioração estrutural do tecido ósseo, que promove aumento da suscetibilidade à fratura por fragilidade. Esta é definida pela Organização Mundial da Saúde como um osso fraturado resultante de uma queda da própria altura¹.

Segundo o estudo transversal BRAZOS (*Brazilian Osteoporosis Study*)², realizado em 2006 (março-abril) em todas as regiões brasileiras com homens e mulheres em idade superior a 40 anos (incluiu principalmente mulheres com 65 anos ou mais), a prevalência de fraturas por baixo impacto era de 13,8% [11,3%; 16,3%; IC95%] no sexo masculino e 10,5% [9,0%; 12,0%; IC95%) no sexo feminino, na região Centro-Oeste. O diagnóstico autorreferido de osteoporose foi de 6%, mas os autores afirmam que a frequência de fraturas por baixo impacto, encontrada na investigação, reflete um provável diagnóstico clínico de osteoporose².

Alendronato e risedronato de sódio (bifosfonados orais), associados a suplementação oral de vitamina D e cálcio, são os medicamentos utilizados no tratamento padrão da osteoporose no SUS, para prevenir fraturas por baixo impacto, relacionadas à fragilidade óssea³ e, respectivamente, integram o CBAF e CEAF da RENAME.

O denosumabe é um não-bifosfonado imunobiológico (anticorpo monoclonal humano), que inibe a ação dos osteoclastos, reduzindo a reabsorção óssea e aumentando a DMO, sendo utilizado para tratamento de osteoporose pós-menopáusia, perda óssea em pacientes submetidos a ablação hormonal contra câncer, osteoporose masculina e induzida por glicocorticoide⁴. Não faz parte do rol de medicamentos disponíveis no SUS para tratamento da osteoporose³, porém é uma droga frequentemente solicitada à SES-GO, por via judicial e pré-judicial, pelos usuários da assistência pública à saúde.

Registro da tecnologia na ANVISA

Denosumabe possui registro na ANVISA⁴:

- 102440008: Prolia, da Amgen Biotecnologia do Brasil Limitada.

Estágio de incorporação ao SUS

Denosumabe não foi avaliado pela CONITEC, porém não foi padronizado no SUS para tratamento de osteoporose, “por não ter sido demonstrada superioridade em desfechos clínicos comparativamente aos bifosfonados”³, como consta no PCDT³ do SUS.

Inserção da tecnologia em protocolos clínicos nacionais

Há um PCDT³ do Ministério da Saúde para osteoporose, que não inclui denosumabe, mas inclui bifosfonados orais, suplementação oral de vitamina D e cálcio, além de tratamento hormonal ou modulador hormonal, como alternativa aos bifosfonados orais.

Objetivo

Comparar a eficácia e segurança terapêutica entre denosumabe e os bifosfonados orais, disponíveis no SUS, no tratamento de osteoporose para prevenção de fraturas, por meio de um estudo de revisão rápida de evidências para avaliação de tecnologias em saúde.

Pergunta clínica ou problema de pesquisa

O denosumabe é mais eficaz e seguro que os bifosfonados orais para tratamento da

osteoporose e prevenção de fraturas secundárias à osteoporose?

P (problema): Pacientes com osteoporose e risco de fraturas secundárias, seja do sexo masculino ou feminino.

I (intervenção): denosumabe.

C (comparador): bifosfonados orais.

O (*outcome*/ desfecho): risco de fraturas de quadril, fraturas vertebrais e outras fraturas maiores e menores, EA ou EAG.

S (*study*/ estudo): RS's de ECR's.

MATERIAIS E MÉTODOS

Esta é uma revisão rápida de evidências científicas para tomada de decisão informada por evidências em políticas e práticas de saúde. Seguiu o protocolo proposto por Silva et al.⁵.

Critérios de inclusão e de seleção

Os critérios de inclusão para esta revisão rápida foram: RS's de ECR's ou, na falta delas, diretamente os ECR's. A RS, para ser selecionada, deveria: ter sido publicada o mais recente possível; revisar o maior número de ensaios clínicos realizados até 2020 e que testassem o denosumabe, comparado a placebo, nenhum tratamento ou, preferencialmente, os bifosfonados orais; ter meta-análise, sumarizando os dados dos desfechos; abordar desfechos de eficácia e/ou segurança clínica, como fraturas, EA e EAG. Na escolha das RS's, foi feita a tentativa de incluir todos os ensaios clínicos disponíveis na literatura, sem deixar nenhum de fora. As revisões da Colaboração Cochrane tinham preferência na escolha. Não foram incluídas as RS's mais antigas ou que incluíam os mesmos ECR's já repetidos nas revisões selecionadas.

Definição da estratégia e realização da busca

Foram realizadas buscas nas bases de dados PUBMED, em julho de 2020, conforme o quadro 1.

Seleção das evidências

A pesquisa na PUBMED recuperou 56 registros. Após exclusão dos não elegíveis, pela análise de título e resumo, foram selecionadas 12 publicações. Essas foram inteiramente lidas e analisadas, sendo finalmente selecionadas 3 RS's para compor a revisão rápida.

Avaliação da qualidade das evidências

A qualidade metodológica das RS's foi avaliada utilizando-se a ferramenta AMSTAR, versão 1.

Quadro 1. Estratégias de busca e bases utilizadas

Estratégia na base PUBMED	Resultados
systematic[sb] AND (osteoporosis denosumab)	56

RESULTADOS

Análise das evidências disponíveis

O quadro 2 apresenta os resumos analíticos das RS's selecionadas. O quadro 3, a avaliação da qualidade dos estudos.

Quadro 2. Características das revisões sistemáticas incluídas

Estudo	Davis et al. ¹
Objetivo	Determinar a efetividade clínica de denosumabe, raloxifeno, romosozumabe e teriparatida para o tratamento de osteoporose.
Métodos	RS de ECR. Foram incluídos 46 ECR sobre medicamentos não bifosfonados e 49 ECR sobre bifosfonados. A qualidade dos estudos foi avaliada usando a ferramenta <i>Cochrane Risk of Bias</i> . Meta-análises de rede foram usadas para determinar a efetividade relativa dos tratamentos.

Conclusões	Os quatro não bifosfonados estudados (raloxifeno, denosumabe, teriparatida e romosozumabe) apresentaram eficácia clínica estatisticamente significativa para reduzir fraturas vertebrais e para mudar a DMO femoral, comparados ao placebo. Teriparatida, romosozumabe (associado a alendronato de sódio) e denosumabe eram os únicos que tinham efeito benéfico estatisticamente significativo para reduzir fraturas de quadril, quando comparados a placebo. Denosumabe tinha menor risco, estatisticamente significativo, que alendronato e risedronato para fraturas vertebrais e maior efeito sobre DMO femoral, porém tinha risco similar de fraturas de punho, quadril, úmero e outras fraturas não vertebrais.
Limitações	As evidências foram restritas às publicações em inglês. A maioria dos ensaios clínicos randomizados teve como desfecho primário a DMO, que é um desfecho substituto, em vez de fraturas, que são de importância clínica para os pacientes. Os estudos variaram em qualidade, principalmente nos domínios de cegamento e abandono de tratamento, e nem todos foram bem relatados. Para fraturas de punho e úmero proximal, havia menos evidências de ECR. Embora foram elaboradas meta-análises de rede, há uma incerteza considerável nos efeitos do tratamento para certas intervenções nessas redes.
Evidência	Qualidade alta – 11/11

Continua na próxima página...

Quadro 2. Características das revisões sistemáticas incluídas

Estudo	Lv et al. ⁶
Objetivo	Investigar os efeitos do tratamento de denosumabe ou romosozumabe sobre desfechos cardiovasculares em pacientes com osteoporose primária.
Métodos	RS de 11 ECR's sobre denosumabe (n= 13.615 participantes) e 6 ECR's sobre romosozumab (n= 12.219 participantes). A qualidade dos estudos foi avaliada usando a ferramenta <i>Cochrane Risk of Bias</i>. Foi calculada meta-análise para determinar a RR para os principais desfechos de eficácia e segurança.

Conclusões	Não houve diferença de risco, estatisticamente significativa, entre o grupo de paciente tratados com denosumabe e o grupo controle, acompanhados durante 12 a 36 meses. A terapia com romosozumabe também não aumentou o risco para desfechos de EA cardiovasculares, em períodos de tratamento entre 12 a 36 meses.
Limitações	Houve dificuldade em se extrair as informações de maneira objetiva sobre eventos cardiovasculares, inclusive morte cardiovascular, dos ECR incluídos. Os dados da linha de base para os fatores de risco cardiovasculares (como presença de doenças ateroscleróticas, cardiopatias, diabetes e nefropatias) eram heterogêneos e informados apenas em um estudo. O período de seguimento dos estudos (12 a 36 meses) talvez não tenha sido suficiente para abranger ocorrência de patologias cardiovasculares de evolução mais lenta.
Evidência	Qualidade moderada a alta – 9/11

Continua na próxima página...

Quadro 2. Características das revisões sistemáticas incluídas

Estudo	Diker-Cohen et al.⁷
Objetivo	Avaliar o risco de EAG de infecções e a mortalidade em paciente em uso de denosumabe.
Métodos	RS de 33 ECR's (n= 22.253 participantes). Denosumabe em comparação com bifosfonados, teriparatida e placebo (grupo controle).
Conclusões	O denosumabe apresentou, quando comparado ao controle, maior incidência estatisticamente significativa de EAG de infecções, porém, nas estratificações por tipo de terapia no controle, o denosumabe tinha maior risco de infecções graves que o placebo, mas tinha risco similar aos bifosfonados e teriparatida. Essa infecções eram principalmente gastrintestinais, de nariz, ouvido e garganta. O risco de qualquer infecção ou morte relacionada à infecção foi semelhante nos pacientes tratados com denosumabe e nos grupos comparadores.

Limitações	Os estudos eram heterogêneos em muitos aspectos, incluindo a população pesquisada, número de participantes, indicação de tratamento com denosumabe etc.
	Havia dados insuficientes para a análise de subgrupos de diferenças entre homens e mulheres.
	Existem vieses inerentes na avaliação da verdadeira taxa de EAG como desfecho secundário, bem como na interpretação de seu impacto clínico. Pelo menos alguns dos pacientes que desenvolveram infecções provavelmente apresentavam fatores predisponentes; no entanto, não foi possível avaliar o risco de viés derivado desses fatores último ou realizar uma análise de subgrupo por fatores de risco para infecções específicas.
Evidência	Qualidade moderada a alta – 9/11

Quadro 3. Avaliação da qualidade da evidência das revisões sistemáticas incluídas

Revisão sistemática	AMSTAR Item											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	#Sim
Davis et al. ¹	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	11
Lv et al. ⁶	S	S	S	N	S	S	S	N	S	S	S	9
Diker-Cohen et al. ⁷	S	S	S	S	S	S	S	N	S	N	S	9

Legenda: N: não; S: sim. # Sim: número de sim.

DISCUSSÃO

Síntese dos resultados

Conforme a RS de Davis et al.¹, denosumabe tinha menor risco, estatisticamente significativo, que alendronato e risedronato de sódio para fraturas vertebrais (respectivamente: HR= 0,61 [0,39; 0,91] IC95%, HR= 0,58 [0,40; 0,88] IC95%) e maior efeito sobre DMO femoral (respectivamente: 0,87 [0,24; 1,49] IC95%, HR= 1,56 [0,83; 2,30] IC95%), porém tinha risco similar de fraturas não vertebrais (respectivamente: HR= 1,12 [0,87; 1,57] IC95%, HR= 1,18 [0,90; 1,63] IC95%), de quadril (respectivamente: HR= 0,88 [0,45; 1,63] IC95%, HR= 0,85 [0,43; 1,57] IC95%), de punho (respectivamente: HR= 1,54 (0,20; 16,36] IC95%, HR= 1,60

(0,17; 18,83] IC95%) e de úmero (respectivamente: HR= 1,21 [0,26; 5,68] IC95%, HR= 1,14 [0,28; 4,57] IC95%).

Ainda essa RS¹ afirma que o denosumabe evita 1,54% fraturas a mais que o alendronato de sódio, evita 0,25% mais institucionalizações (ou cuidados permanentes de enfermagem no domicílio) e promove um ganho de 0,0018 anos de vida a mais por paciente tratado. Se vê que a RAR promovida pelo denosumabe nesses desfechos clínicos adversos é desprezível, promovendo um ganho clinicamente pouco significativo de anos de vida. O ácido zoledrônico e teriparatida têm RAR também pouco significativa clinicamente. A tabela 1, apresenta os dados sumarizados de desfechos evitados no tratamento da osteoporose com os medicamentos utilizados no SUS (risedronato de sódio, alendronato de sódio e raloxifeno) e os 3 principais medicamentos solicitados à SES-GO (ácido zoledrônico, denosumabe e teriparatida), pré-judicial e judicialmente.

Tabela 1. Número de desfechos clínicos evitados por mil pacientes tratados e AVG por paciente, com medicamento comparado a nenhum tratamento*.

Droga	Fraturas					Total de fraturas	Novas admissões a cuidados de enfermagem domiciliar ou ILP	Total de AVG por paciente tratado
	fatais	de quadril	vertebrais	de úmero proximal	de punho			
ALN	0,14	0,93	0,85	0,45	1,30	3,53	0,16	0,0011
RIS	0,13	0,83	0,85	0,52	1,47	3,66	0,15	0,0010
RLX	-0,01	-0,16	0,27	0,17	0,09	0,37	0,05	0,0005
ZOL	0,26	1,45	1,61	0,80	2,31	6,17	0,25	0,0020
DEN	0,30	1,72	1,82	0,42	1,10	5,07	0,41	0,0029
TPTD	0,27	1,76	1,47	0,91	2,47	6,60	0,31	0,0020

*Adaptado de Davis et al.¹.

Legenda:

AVG: anos de vida ganhos

ALN: alendronato de sódio.

ILP: instituição de longa permanência

RIS: risedronato de sódio.

RLX: raloxifeno.

ZOL: ácido zoledrônico.

DEN: denosumabe.

TPTD: teriparatida.

Observa-se que denosumabe evita menos fraturas que ácido zoledrônico e teriparatida, porém promove maior ganho de anos de vida, porque evita mais fraturas fatais¹. De toda maneira, as

diferenças entre os tratamentos são clinicamente pouco significativas. Na prática, em cada 10 mil pacientes tratados, se comparados a 10 mil não tratados, o denosumabe evita 3 fraturas fatais e promove ganho de 29 anos (em média 9,7 AVG para cada uma das mortes evitadas), mas se comparado ao alendronato, promove ganho de 18 anos de vida e evita 1,6 fraturas fatais para cada 10 mil pacientes tratados.

Aparentemente, raloxifeno é bem menos eficaz que todos os outros medicamentos, pois é o que menos evita fraturas e institucionalizações, quando comparado a nenhum tratamento, inclusive se associa a uma maior frequência de fraturas de quadril e fatais, que provoca a menor taxa de AVG¹. Isto possivelmente indica que raloxifeno pode ser um tratamento modulador hormonal menos indicado para a terapia preventiva em osteoporose que outros medicamentos hormonais, como teriparatida.

Para Davis et al.¹, nos estudos que relataram mortalidade geral, as taxas de eventos variaram de 0% a 6,4% entre os não-bifosfonados e comparadores, e as diferenças entre os grupos não foram estatisticamente significativas. Nenhum dos estudos incluídos relatou mortalidade após fratura de quadril, fratura vertebral ou qualquer outro tipo de fratura¹.

As taxas de EA variaram de 12,1% a 94,3% para denosumabe, de 24,0% a 96% para raloxifeno e de 16,1% a 91,9% para teriparatida. A maioria das diferenças relatadas e estimadas entre os grupos não foram estatisticamente significativas para comparações com placebo/ nenhum tratamento ativo e nas comparações *head-to-head* com não-bifosfonados ou entre bifosfonados¹.

As taxas de EAG variaram de 2% a 25,8% para o denosumabe, de 2% a 18,6% para raloxifeno e de 0% a 33% para teriparatida. A maioria das diferenças relatadas e estimadas entre os grupos não foram estatisticamente significativas para comparações com placebo/ nenhum tratamento ativo e nas comparações *head-to-head* com não-bifosfonados ou entre bifosfonados¹.

O estudo de Davis et al.¹ é uma RS de qualidade alta, além de ter um estudo econômico comparando as tecnologias. A qualidade dos ECR's variou bastante, de baixa e alta qualidade,

inclusive os domínios relacionados à qualidade metodológica não foram consistentemente relatados nos ECR's. Como as meta-análises combinam dados de vários estudos clínicos, alcançaram amostras de *megatrial*, conferindo grau A de recomendação para a prática baseada em evidências.

Conforme Lv et al.⁶, o risco de EA cardiovasculares (numa combinação de acidente vascular cerebral, fibrilação atrial, insuficiência cardíaca e doença cardíaca coronária) foi de RA= 3,25% nos pacientes tratados com denosumabe, contra RA= 3,01% no grupo controle, com acompanhamento de 12 a 36 meses, com AAR= 0,24%, que não era estatisticamente significativo (RR= 1,06 [0,88; 1,28] IC95%, I²= 0%). Denosumabe não difere dos comparadores (teriparatida, bifosfonados orais e injetáveis) no risco de mortalidade cardiovascular e mortalidade por qualquer causa. Também a terapia com romosozumabe não aumentou o risco para desfechos de EA cardiovasculares (RR= 1,26 [0,95; 1,68] IC95%, I²= 0%), em períodos de tratamento entre 12 a 36 meses.

A RS de Lv et al.⁶ é de qualidade metodológica moderada a alta e nos ECR's incluídos o risco de viés variou de baixo a alto. As amostras das meta-análises eram grandes, com baixa heterogeneidade. As evidências apresentadas podem ser consideradas de A de recomendação para a prática baseada em evidências.

Na RS de Diker-Cohen et al.⁷, a meta-análise mostra uma incidência mais alta (3,45%) de EA sérios de infecções durante o tratamento com denosumabe, que no grupo comparador (2,80%), com uma RAR= 0,65% (RR= 1,21 [1,04; 1,40] IC95%, I²= 0%). A análise de subgrupos demonstrou um risco relativo aumentado de EA sérios de infecções no tratamento com denosumabe quando comparado ao placebo (RR= 1,23 [1,05; 1,44] IC95%, I²= 0%), mas não quando comparado aos bifosfonados ou teriparatida. A alta incidência de EA sérios de infecções foi evidente na duração do tratamento de, no mínimo, 12 meses (RR= 1,24 [1,05; 1,46] IC95%), mas não em uma exposição mais curta ao denosumabe. Os EA sérios de infecções foram mais incidentes nos caucasianos (RR= 1,19 [1,00; 1,41] IC 95%), mas não na população asiática.

O risco de qualquer infecção ou morte relacionada à infecção foi semelhante nos pacientes

tratados com denosumabe e nos grupos comparadores (bifosfonados, teriparatida, placebo). EAG de infecções de ouvido, nariz e garganta (RR= 2,66 [1,20; 5,91] IC95%, I^2 = 0%) e gastrointestinais (RR= 1,43 [1,02; 2,01], IC95%, I^2 = 0%) foram mais prevalentes nos participantes tratados com denosumabe⁷.

Na avaliação de risco de viés, 15% dos ECR's incluídos na RS⁷ tinham baixo risco de viés em todos os itens analisados (grande qualidade). O restante apresentava um ou alguns itens que tinham risco incerto de viés. Apesar da qualidade variável dos ECR's, a RS tinha qualidade moderada a alta e as meta-análises alcançaram amostra de *megatrial*, indicando que, possivelmente, as informações são de grau A de recomendação para a prática baseada em evidências.

CONCLUSÃO

Com grau A de recomendação para a prática baseada em evidências, é possível afirmar-se que denosumabe: tem menor risco relativo que alendronato e risedronato de sódio para fraturas vertebrais e maior efeito sobre DMO femoral, com risco similar de fraturas não vertebrais, de quadril, de punho e de úmero; apresenta redução de risco absoluto pequena, pois evita 15,4 fraturas e 2,5 institucionalizações (ou cuidados permanentes de enfermagem no domicílio) a mais que o alendronato de sódio para cada 10 mil pacientes tratados, além de um ganho de 0,0018 anos de vida por paciente tratado; quando comparado ao placebo, em cada 10 mil pacientes tratados, evita 3 fraturas fatais e promove ganho total de 29 anos de vida, em média um ganho de 9,7 anos de vida para cada uma das mortes evitadas, mas se comparado ao alendronato, promove ganho de 18 anos de vida e evita 1,6 fraturas fatais a mais; tem risco similar aos bifosfonados para eventos adversos como infecções, transtornos cardiovasculares, óbito relacionado a infecções, morte cardiovascular ou por qualquer causa.

Aparentemente, denosumabe é um pouco mais eficaz e tão seguro quanto os bifosfonados, mas a diferença de eficácia é mínima, exigindo um número necessário a tratar de 650 pacientes para se evitar mais uma fratura e 6.250 pacientes para se evitar mais uma morte por fratura.

DECLARAÇÃO DE POTENCIAIS CONFLITOS DE INTERESSES

Aurélío não tem vínculo com indústria farmacêutica ou com empresas privadas de serviços de saúde. Não participa de projetos de pesquisa de ensaios clínicos de medicamentos.

Adib não tem vínculo com indústria farmacêutica. Não participa de projetos de pesquisa de ensaios clínicos de medicamentos.

REFERÊNCIAS

1. Davis S, Simpson E, Hamilton J, James MM-S, Rawdin A, Wong R, et al. Denosumab, raloxifene, romosozumab and teriparatide to prevent osteoporotic fragility fractures: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* [Internet]. 2020 Jun;24(29):1–314. Available from: <https://doi.org/10.3310/hta24290>
2. Pinheiro MM, Ciconelli RM, Jacques N de O, Genaro PS, Martini LA, Ferraz MB. O impacto da osteoporose no Brasil: dados regionais das fraturas em homens e mulheres adultos - The Brazilian Osteoporosis Study (BRAZOS). *Rev Bras Reumatol* [Internet]. 2010 Apr;50(2):113–20. Available from: <https://dx.doi.org/10.1590/S0482-50042010000200002>
3. Ministerio da Saúde (BR). Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Osteoporose [Internet]. Brasília; 2014 [cited 2020 Apr 20]. Available from: <http://conitec.gov.br/images/Protocolos/Osteoporose.pdf>
4. Amgen Biotecnologia do Brasil LTDA. Prolia® Denosumabe: bula para o profissional de saúde [Internet]. Taboão da Serra: Amgen; 2019. p. 13. Available from: https://www.amgen.com.br/~media/amgen/full/www-amgen-com/www-amgen-com-br/pdf/products/prolia_healthcareprofessionals_leaflet.ashxla=pt-BR
5. Silva MT, Silva EN da, Barreto JOM. Rapid response in health technology assessment: a Delphi study for a Brazilian guideline. *BMC Med Res Methodol* [Internet]. 2018 Jun 8 [cited 2020 Apr 20];18(1):51. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29884121>
6. Lv F, Cai X, Yang W, Gao L, Chen L, Wu J, et al. Denosumab or romosozumab therapy and risk of cardiovascular events in patients with primary osteoporosis: Systematic review and meta-analysis. *Bone* [Internet]. 2020;130:115121. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bone.2019.115121>
7. Diker-Cohen T, Rosenberg D, Avni T, Shepshelovich D, Tsvetov G, Gaftor-Gvili A. Risk for Infections During Treatment With Denosumab for Osteoporosis: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2020;105(5):dgz322. Available

from: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgz322>