



MINISTÉRIO DA SAÚDE
SECRETARIA DE ATENÇÃO ESPECIALIZADA À SAÚDE
SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E COMPLEXO DA SAÚDE

PORTARIA CONJUNTA SAES/SECTICS Nº 19, DE 28 DE SETEMBRO DE 2023(*).

Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Osteoporose.

O SECRETÁRIO DE ATENÇÃO ESPECIALIZADA À SAÚDE e o SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E COMPLEXO DA SAÚDE no uso de suas atribuições,

Considerando a necessidade de se atualizarem os parâmetros sobre a osteoporose no Brasil e as diretrizes nacionais para diagnóstico, tratamento e acompanhamento dos indivíduos com esta doença;

Considerando que os protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas são resultado de consenso técnico-científico e são formulados dentro de rigorosos parâmetros de qualidade e precisão de indicação;

Considerando os Registros de Deliberação nº 777/2022 e nº 823/2023 e os Relatórios de Recomendação nº 780, de novembro de 2022 e nº 826, de maio de 2023, da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC), a atualização da busca e a avaliação da literatura; e

Considerando a avaliação técnica do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SECTICS/MS), do Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos (DAF/SECTICS/MS) e do Departamento de Atenção Especializada e Temática (DAET/SAES/MS), resolvem:

Art. 1º Fica aprovado o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – Osteoporose.

Parágrafo único. O Protocolo objeto deste artigo, que contém o conceito geral da osteoporose, critérios de diagnóstico, critérios de inclusão e de exclusão, tratamento e mecanismos de regulação, controle e avaliação, disponível no sítio <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/protocolos-clinicos-e-diretrizes-terapeuticas-pcdt>, é de caráter nacional e deve ser utilizado pelas Secretarias de Saúde dos Estados, do Distrito Federal e dos Municípios na regulação do acesso assistencial, autorização, registro e ressarcimento dos procedimentos correspondentes.

Art. 2º É obrigatória a cientificação do paciente, ou de seu responsável legal, dos potenciais riscos e efeitos colaterais (efeitos ou eventos adversos) relacionados ao uso de procedimento ou medicamento preconizados para o tratamento da osteoporose.

Art. 3º Os gestores estaduais, distrital e municipais do SUS, conforme suas competências e pactuações, deverão estruturar a rede assistencial, definir os serviços referenciais e estabelecer os fluxos para o atendimento dos indivíduos com essa doença em todas as etapas descritas no Anexo a esta Portaria, disponível no sítio citado no parágrafo único do art. 1º.

Art. 4º Fica revogada a Portaria SAS/MS nº 451, de 09 de junho de 2014, publicada no Diário Oficial da União nº 109, de 10 de junho de 2014, seção 1, página 45.

Art. 5º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

HELVÉCIO MIRANDA MAGALHÃES JÚNIOR

CARLOS AUGUSTO GRABOIS GADELHA

(*) Republicada por ter saído, no DOU nº 188, de 2-10-2023, Seção 1, pág. 197, com incorreções no original

ANEXO
PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS
OSTEOPOROSE

1. INTRODUÇÃO

A osteoporose é uma doença metabólica caracterizada pela diminuição da massa óssea e pela deterioração da sua microarquitetura, com consequente aumento da fragilidade óssea e da suscetibilidade a fraturas¹. Estima-se que aproximadamente 50% das mulheres e 20% dos homens com idade igual ou superior a 50 anos sofrerão uma fratura osteoporótica ao longo da vida². Além das fraturas, as complicações clínicas da osteoporose incluem dor crônica, deformidade, redução da mobilidade, piora da qualidade de vida e aumento da mortalidade. A fratura de quadril é considerada a mais grave, com aumento da taxa de mortalidade em 12% a 20% nos dois anos seguintes à fratura². Entretanto, outras fraturas vertebrais e não vertebrais também podem ocorrer e trazer limitações físicas, interferindo na qualidade de vida do paciente³.

A presença de determinadas condições nas primeiras décadas de vida com o potencial de interferir na saúde óssea pode determinar o risco de osteoporose de um indivíduo. Durante o crescimento e desenvolvimento, o esqueleto passa por um processo complexo de formação e reabsorção óssea, que inicia na vida fetal e continua até a fusão epifisária ao final da segunda década de vida, determinando a forma adulta dos ossos. A massa óssea é adquirida lentamente durante a infância, seguida por uma aceleração significativa nos primeiros anos de puberdade. O pico de aquisição de massa óssea usualmente ocorre aos 12 anos em meninas e aos 14 anos em meninos, logo após o pico de crescimento. Nos anos seguintes até o final da adolescência, cerca de 95% da massa óssea adulta estará formada. Estima-se que aproximadamente 60% a 80% da massa óssea seja determinada geneticamente, enquanto fatores ambientais e hormônios sexuais modulam os 20% restantes. Entre os fatores ambientais que podem afetar o pico de massa óssea estão ingestão de cálcio, níveis de vitamina D, prática de atividade física, medicamentos e comorbidades. A otimização do pico de massa óssea, com condições ambientais favoráveis, pode prevenir ou retardar o desenvolvimento de osteoporose nos anos seguintes⁴.

Devido à elevada prevalência, a osteoporose representa um sério problema de saúde pública. Estima-se que afete mais de 200 milhões de pessoas no mundo e, aproximadamente, 30% das mulheres nos Estados Unidos e na Europa⁵. No Brasil, dados epidemiológicos do estudo BRAZOS (*Brazilian Osteoporosis Study*), que incluiu 2.420 indivíduos com mais de 40 anos oriundos de várias regiões do país, mostraram que fraturas de baixo impacto foram identificadas em 15,1% das mulheres e 12,8% dos homens avaliados, sendo os principais sítios de fratura o antebraço distal (30%), quadril (12%), úmero (8%), costelas (6%) e coluna (4%). Não foram observadas diferenças significativas dessas fraturas em relação ao gênero e à classe social, mas houve maior incidência de fraturas nas mulheres das regiões metropolitanas quando comparada às da área rural. A maioria dos pacientes com fratura osteoporótica prévia desconhecia a condição de fragilidade óssea associada ao diagnóstico de osteoporose⁶. Estudo conduzido em São Paulo, em indivíduos com mais de 65 anos, mostrou a incidência de fraturas vertebrais morfométricas em 17,1% das mulheres e 13,2% dos homens, das quais 7,6% e 5,4% eram moderadas a graves, respectivamente⁷. Nessa população, foi observada a associação entre fraturas vertebrais e piores escores de qualidade de vida, particularmente no domínio de desempenho físico⁸. Em uma cidade do sul do Brasil, uma análise de todas as internações por fratura de quadril entre 2010 e 2012 verificou uma incidência anual de 268 casos/100.000 mulheres e 153 casos/100.000 homens, com taxa de mortalidade hospitalar de 7,5%, sendo de 25% nos 12 meses seguintes ao evento⁹.

A osteoporose pode ser classificada em primária ou secundária, conforme sua etiologia. A forma primária, mais comum, é diagnosticada na ausência de doenças ou outras condições associadas à fragilidade óssea. Nesses casos, a perda de massa óssea é atribuída ao processo de envelhecimento ou pós-menopausa. A osteoporose secundária deve ser considerada na presença de uma condição sabidamente associada à fragilidade óssea e corresponde a aproximadamente 30% dos casos em mulheres na pós-menopausa, 40% a 50% em mulheres na pré-menopausa e 50% a 55% em homens com diagnóstico de osteoporose^{10, 11}.

A identificação de fatores de risco e da doença em seu estágio inicial e o encaminhamento ágil e adequado para o atendimento especializado dão à Atenção Primária um caráter essencial para um melhor resultado terapêutico e prognóstico dos casos.

Este Protocolo visa a estabelecer os critérios diagnósticos e terapêuticos da osteoporose. A metodologia de busca e avaliação das evidências está detalhada no **Apêndice 1**.

2. CLASSIFICAÇÃO ESTATÍSTICA INTERNACIONAL DE DOENÇAS E PROBLEMAS RELACIONADOS À SAÚDE (CID-10)

- M80.0 Osteoporose pós menopáusia com fratura patológica
- M80.1 Osteoporose pós ooforectomia com fratura patológica
- M80.2 Osteoporose de desuso com fratura patológica
- M80.3 Osteoporose por má absorção pós cirúrgica com fratura patológica
- M80.4 Osteoporose induzida por drogas com fratura patológica
- M80.5 Osteoporose idiopática com fratura patológica
- M80.8 Outras osteoporoses com fratura patológica
- M81.0 Osteoporose pós menopáusia
- M81.1 Osteoporose pós ooforectomia
- M81.2 Osteoporose de desuso
- M81.3 Osteoporose devido à má-absorção pós cirúrgica
- M81.4 Osteoporose induzida por drogas
- M81.5 Osteoporose idiopática
- M81.6 Osteoporose localizada
- M81.8 Outras osteoporoses
- M82.0 Osteoporose na mielomatose múltipla
- M82.1 Osteoporose em distúrbios endócrinos
- M82.8 Osteoporose em outras doenças classificadas em outra parte
- M85.8 Outros transtornos especificados da densidade e da estrutura óssea

3. DIAGNÓSTICO

3.1 Diagnóstico clínico e densitométrico

A definição clínica de osteoporose baseia-se tanto na evidência de fratura por fragilidade, independentemente da massa óssea, como na avaliação da densidade mineral óssea (DMO), por meio de densitometria óssea (g/cm^2) da coluna lombar, fêmur total, colo do fêmur ou terço médio do rádio¹⁴.

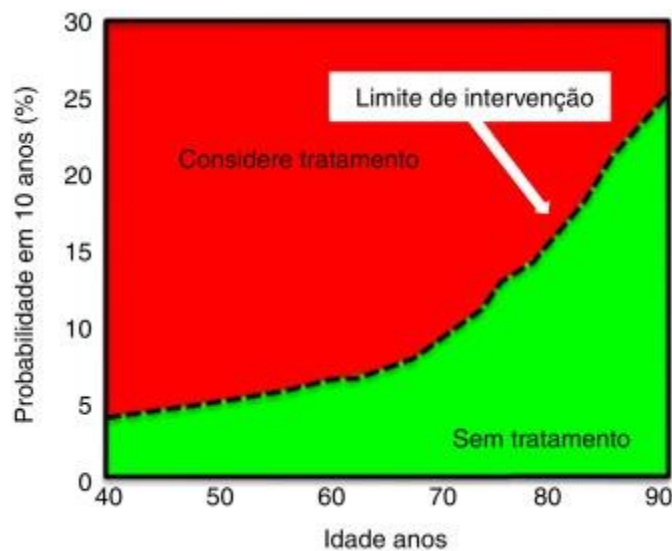
A realização de rastreamento populacional amplo e aleatório com densitometria óssea não é preconizada pelo custo relativamente elevado. No entanto, o rastreamento para avaliar a DMO está indicado para todas as mulheres com idade ≥ 65 anos e homens ≥ 70 anos ou na presença de fatores de risco para osteoporose, como baixo peso, fratura prévia, uso de medicamentos ou presença de doenças que sabidamente afetam a saúde óssea¹⁵.

Sendo assim, o número de desvios-padrão abaixo do normal em comparação ao adulto jovem, conhecido como T-escore, é usado para definir a doença em mulheres e homens, geralmente, na pós-menopausa e acima dos 50 anos de idade, respectivamente. Embora a redução da massa óssea esteja associada a um maior risco de fratura, o T-escore, obtido pela densitometria óssea, indica um risco relativo e não um risco absoluto para fraturas. A maior parte das fraturas ocorre em pacientes

com osteopenia, já que a distribuição gaussiana da massa óssea na população concentra o maior número de indivíduos no intervalo entre -1,0 e -2,5 desvios padrão (DP) em relação ao T-escore¹⁶. A classificação de osteoporose estabelecida refere-se a uma condição em que há presença de fratura osteoporótica, independentemente do T-score; quando T-score é menor ou igual a -3,0 DP, classifica-se como osteoporose grave^{14,17}.

Estratégias que levem em consideração fatores clínicos de risco podem adicionar informações sobre o risco individual de fratura, independentemente das medidas da DMO. A ferramenta FRAX[®] (*Fracture Risk Assessment Tool*) é o primeiro modelo de predição de fraturas específico, com calibração para cada país onde a epidemiologia das fraturas de quadril e mortalidade tenha sido publicada. Consiste em um algoritmo que calcula a probabilidade de ocorrer, em 10 anos, uma fratura osteoporótica maior (fratura clínica vertebral, úmero, punho ou quadril) ou uma fratura de quadril isolada, em homens e mulheres entre 40 e 90 anos após análise individual. A probabilidade é calculada a partir de dados clínicos do paciente como idade, sexo e índice de massa corporal, além de fatores de risco como história de fratura por fragilidade óssea, história parental de fratura de quadril, tabagismo atual, uso prolongado de glicocorticoides, artrite reumatoide, alto consumo de álcool ou outras causas de osteoporose secundária. A DMO do colo femoral pode ser opcionalmente inserida para melhorar a predição do risco de fratura. O limiar de intervenção calculado, a partir das variáveis clínicas inseridas, é então fixado como “limiar de fratura” e mostrado na ferramenta, baseado na probabilidade de fratura por idade específica equivalente a mulheres com fratura de fragilidade prévia (**Figura 1**)¹⁸⁻²⁰. Esse instrumento foi validado para uso na população brasileira, é reconhecido pela Organização Mundial da Saúde (OMS) e é disponibilizado pela Associação Brasileira de Avaliação Óssea e Osteometabolismo (ABRASSO)²¹ no endereço eletrônico <https://abrasso.org.br/calculadora/calculadora/>. O FRAX[®] auxilia na identificação dos pacientes com risco de fratura e, baseado nos critérios do *National Osteoporosis Guideline Group* (NOGG), auxilia na indicação de tratamento. Essa abordagem de avaliação mostrou-se custo-efetiva em determinados cenários, sendo incorporada nas indicações de tratamento medicamentoso para pacientes com osteoporose em uma variedade de diretrizes clínicas^{2,10,18,20}.

Figura 1 - Limite de intervenção FRAX^{®20,21}.



Além disso, a gravidade da osteoporose e o risco de fraturas também podem ser classificados conforme as categorias do Quadro 1, a seguir:

Quadro 1 – Categorias de estratificação de risco de fratura.

Risco	Fatores
Baixo	Todos os fatores: Paciente sem diagnóstico de osteoporose (T-escore maior que -2,5 DP) e baixo risco de fratura no FRAX® e sem fraturas prévias
Moderado	Osteopenia e sem fraturas prévias
Alto	Qualquer um dos fatores: T-escore igual ou inferior a -2,5 DP ou T-escore entre -1,0 e -2,49 DP e alto risco de fratura no FRAX® ou Fratura prévia
Muito alto	Um ou mais dos seguintes fatores: Fratura nos últimos 12 meses ou Múltiplas fraturas ou Fraturas durante o tratamento ou Fraturas em uso de medicamento que altera o metabolismo ósseo ou T-escore inferior a -3,0 DP ou Muito alto risco de fratura no FRAX® ou Risco de queda aumentada

Legenda: DP – desvio padrão. Fonte: Kanis, 2020²²; Schoback, 2020²³; Eastell, 2019²⁴; e Camacho, 2020¹⁰.

3.2 Diagnóstico laboratorial

Exames laboratoriais devem ser feitos com o objetivo de diagnosticar causas secundárias de osteoporose ou monitorar o tratamento. Podem ser incluídos o hemograma, velocidade de hemossedimentação (VHS), dosagens séricas de cálcio, fósforo, albumina, creatinina, fosfatase alcalina, PTH, TSH, T4 livre, 25-hidroxivitamina D (25OHD) e dosagem de cálcio na urina de 24 horas²⁵. Podem ser necessários outros exames complementares para diagnosticar causas secundárias de osteoporose, a partir do quadro clínico e da história do paciente.

3.3 Diagnóstico por imagem

Exames radiológicos, em especial radiografias da coluna vertebral dorsal e lombar em AP (anteroposterior) e perfil, são indicados para diagnóstico de fraturas vertebrais, sintomáticas ou não, que aumentam em muito o risco de novas fraturas osteoporóticas, além de ajudar no diagnóstico diferencial com outras doenças ósseas. Devem ser solicitados nos casos de pacientes com diagnóstico densitométrico ou clínico de osteoporose, no início do tratamento e sempre que sintomas sugestivos de fraturas vertebrais (dor aguda intensa ou crônica persistente e perda de altura maior do que 4 cm) estiverem presentes²⁶.

4. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão incluídos neste Protocolo indivíduos com suspeita de osteoporose ou osteoporose confirmada que apresentarem pelo menos um dos critérios a seguir^{17,27}:

- Fraturas maiores (i.e., fêmur proximal, rádio distal, úmero proximal ou coluna vertebral) ou fraturas de quadril, por baixo impacto (decorrentes de queda da própria altura ou menos) e comprovadas radiologicamente, sem necessidade de densitometria;

- Exame densitométrico com T-escore menor ou igual a -2,5 no fêmur proximal (colo ou fêmur total) ou coluna lombar;
- Baixa massa óssea (T-escore menor ou igual a -1,0 e maior ou igual a -2,49) em pacientes frágeis com risco de queda aumentada, independentemente da idade, ou em pacientes com probabilidade de fratura pelo FRAX[®] acima do limiar de intervenção.

Adicionalmente, para o uso dos seguintes medicamentos, os pacientes devem apresentar os seguintes critérios:

Para o uso de **ácido zoledrônico**, os pacientes deverão apresentar intolerância ou dificuldades de deglutição dos bisfosfonatos orais decorrentes de anormalidades do esôfago que retardam o esvaziamento esofágico, tais como estenose ou acalasia.

Para o uso de **calcitonina**, o paciente deve apresentar osteonecrose de mandíbula ou fratura atípica de fêmur ou contraindicação absoluta aos demais medicamentos.

Para o uso de **raloxifeno**, a paciente deve ser mulher, estar no período pós menopausa, ter baixo risco de tromboembolismo venoso, não estar em uso concomitante de estrógenos e apresentar um dos critérios abaixo:

- Alto risco de câncer de mama;
- Osteonecrose de mandíbula ou fratura atípica de fêmur;
- Intolerância ou contraindicação aos bisfosfonatos.

Para o uso de **estrógenos conjugados**, a paciente deve ser mulher, estar no climatério, apresentar comprometimento da qualidade de vida pelos sintomas vasomotores e não estar em uso concomitante de raloxifeno.

Para o uso de **teriparatida**, os pacientes precisam apresentar todos os seguintes critérios:

- Falha ao tratamento com os demais medicamentos preconizados neste Protocolo;
- Alto risco de fratura calculado pelo FRAX[®];
- T-escore menor ou igual a -3,0 DP ou com fraturas vertebral ou não vertebral por fragilidade óssea.

Para o uso de **romosozumabe**, a paciente deve ser mulher com idade superior a 70 anos de idade e estar no período pós menopausa, bem como apresentar todos os seguintes critérios:

- Risco muito alto de fratura (Quadro 1);
- Falha ao tratamento (duas ou mais fraturas) com os demais medicamentos preconizados neste Protocolo.

5. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão excluídos os pacientes que apresentarem toxicidade (intolerância, hipersensibilidade ou outro evento adverso) ou contraindicação absoluta ao uso dos respectivos medicamentos ou procedimentos preconizados neste Protocolo.

Este Protocolo não preconiza o tratamento medicamentoso de pacientes com doença renal crônica (DRC) estágios 4 e 5, uma vez que os medicamentos aqui citados podem ser contraindicados para essa população. Para estes pacientes, o tratamento não medicamentoso e o controle adequado da DRC devem ser considerados.

6. CASOS ESPECIAIS

Para indivíduos adultos com plano de início e manutenção de tratamento com glicocorticoides em dose diária superior a 5 mg de prednisona ou equivalente por período igual ou superior a 3 meses há indicação de tratamento medicamentoso na presença de fratura osteoporótica prévia, T-escore menor ou igual a -2,0 na coluna ou quadril ou probabilidade de fratura pelo FRAX[®] acima do limiar de intervenção^{28,29}.

Para homens com história de carcinoma de próstata e plano de início e manutenção de terapia de privação androgênica com agonistas ou antagonistas de GnRH ou com terapia antiandrogênica há indicação de tratamento medicamentoso na presença de fratura osteoporótica prévia, T-escore menor ou igual a $-2,0$ na coluna ou quadril ou probabilidade de fratura pelo FRAX[®] acima do limiar de intervenção^{30,31}.

Para indivíduos com história de carcinoma de mama com plano de início e manutenção de tratamento com inibidores de aromatase há indicação de tratamento medicamentoso na presença de T-escore menor ou igual a $-2,0$ na coluna ou quadril ou redução anual da DMO em 5% a 10% após início da terapia. Para pacientes com T-escore maior que $-2,0$ o tratamento medicamentoso está indicado na presença de 2 ou mais fatores de risco: T-escore menor que $-1,5$, idade maior que 65 anos, IMC menor que 20 kg/m², história familiar de fratura de quadril, história pessoal de fratura por fragilidade, tabagismo ou uso de glicocorticoides por período maior que 6 meses^{30,32}.

7. TRATAMENTO

Em pacientes com risco de desenvolver osteoporose, medidas preventivas devem ser adotadas. Já em pacientes com baixa DMO ou histórico de fraturas, o tratamento visa a diminuir o risco da primeira ou segunda fratura óssea e suas consequências de morbimortalidade. Sabe-se que, clinicamente, a fratura de quadril está associada à dor aguda e perda de função, frequentemente ocasionando a hospitalização do paciente. A recuperação é lenta e o processo de reabilitação incompleto, com 50% desses pacientes necessitando de institucionalização permanente.

As fraturas vertebrais podem cursar com dor aguda e perda de função, mas são, frequentemente, assintomáticas. Uma fratura vertebral aumenta exponencialmente o risco de novas fraturas e pode ocorrer a “cascata fraturaria”. Quando recorrentes, as fraturas vertebrais podem interferir significativamente na qualidade de vida e este impacto aumenta com o número de fraturas. Já as fraturas de antebraço cursam com dor aguda, mas, usualmente, a recuperação funcional é completa³.

O tratamento da osteoporose consiste em medidas não medicamentosas e medicamentosas. Ainda, as medidas não medicamentosas e suplementação de cálcio e vitamina D são preconizadas em todas as situações citadas²⁴. A figura 2, apresentada ao final desta seção, apresenta o fluxograma de tratamento da osteoporose preconizado por este Protocolo.

7.1 TRATAMENTO NÃO MEDICAMENTOSO

7.1.1 Exercício físico

A atividade física contribui para a redução do risco de fratura porque a força biomecânica que os músculos exercem sobre os ossos é capaz de aumentar a DMO. Exercícios com ação da gravidade parecem desempenhar importante papel no aumento e na preservação da massa óssea. Além disso, a atividade física regular pode ajudar a prevenir quedas que ocorrem devido a alterações do equilíbrio e diminuição de força muscular e de resistência³³.

7.1.2 Prevenção de quedas e reabilitação

Tendo em vista a forte relação causal entre quedas e fraturas, medidas de prevenção devem ser adotadas. Além dos exercícios físicos, deve-se incluir a revisão do uso de medicamentos associados ao risco de quedas, avaliação de problemas neurológicos, correção de distúrbios visuais e auditivos, medidas de segurança ambiental, conforme protocolos de prevenção de quedas³⁴. Preconiza-se que sejam adotadas as medidas previstas na Cartilha do Idoso do Ministério da Saúde e as orientações do Instituto Nacional de Traumatologia e Ortopedia^{35,36}.

Além disso, estratégias relacionadas à reabilitação podem incluir a proposição de grupos de orientação sobre prevenção de quedas, conservação de energia e proteção articular, adaptação na rotina e de utensílios para melhora da capacidade funcional, treino de atividade de vida diária com pacientes egressos de procedimentos cirúrgicos ortopédicos ou ambulatoriais de reumatologia, com diminuição da massa óssea e prescrição de órteses para repouso ou auxílio na função manual.

7.1.3 Fumo e álcool

O tabagismo deve ser desencorajado, bem como a ingestão excessiva de álcool, desde a fase de crescimento (adolescência) até a vida adulta.

7.2 TRATAMENTO MEDICAMENTOSO

A maior parte dos estudos que demonstraram eficácia do tratamento medicamentoso na prevenção de fraturas foi realizada em populações de pacientes com osteoporose na pós-menopausa. Os fármacos utilizados para tratamento de osteoporose incluem: o carbonato de cálcio e a vitamina D (colecalfiferol), que podem fazer parte de todos os esquemas terapêuticos; os agentes antirreabsortivos bisfosfonatos (alendronato, risedronato, pamidronato e ácido zoledrônico); o modulador seletivo dos receptores de estrogênio raloxifeno; os estrógenos conjugados; a calcitonina; o agente anabólico teriparatida; e o agente antirreabsortivo e anabólico romosozumabe.

Preconiza-se a reposição de cálcio e de colecalfiferol (vitamina D) associada ao uso de um bisfosfonato (alendronato e risedronato), como tratamento preferencial. Contudo, pacientes que não possam utilizar alendronato ou risedronato devido à intolerância gastrointestinal ou a dificuldades de deglutição devem utilizar um medicamento administrado por via endovenosa, como o ácido zoledrônico ou o pamidronato. Os critérios de utilização são detalhados a seguir.

7.2.1 Reposição de cálcio e vitamina D

Apesar de vários nutrientes estarem envolvidos na formação e manutenção da massa óssea, o cálcio e o colecalfiferol (vitamina D) são os mais importantes e fazem parte do tratamento padrão na prevenção de fraturas. A suplementação de cálcio deve ser garantida caso a ingestão mínima diária de alimentos lácteos não seja atingida. A ingestão de cálcio recomendada varia ao longo da vida, mas, de maneira geral, recomenda-se que seja mantida na faixa de 1.000 a 1.200 mg de cálcio elementar por dia. Casos especiais, como na gravidez, lactação e síndromes disabsortivas intestinais, podem se beneficiar de doses maiores à critério clínico. Preocupações sobre a segurança da suplementação de cálcio quanto ao aumento do risco de eventos cardiovasculares não foram confirmadas, exceto nos casos de excesso de suplementação, principalmente acima de 1.400 mg/dia. Assim, a dose deve ser inferior a 1.400 mg/dia de cálcio elementar e fracionada em doses de 500 mg de cálcio elementar.

Em relação à vitamina D, recomenda-se a ingestão diária de pelo menos 800 a 1.000 UI de colecalfiferol ou a ingestão semanal de 7.000 UI de colecalfiferol para todos os pacientes, exceto idosos a partir dos 60 anos, que podem necessitar de até 2.000 UI por dia ou 14.000 UI por semana. Eventualmente, pacientes com níveis séricos de 25-hidroxivitamina D abaixo de 20 ng/mL e idosos a partir dos 60 anos de idade podem utilizar doses maiores até que os níveis séricos se estabilizem acima de 30 ng/mL^{37,38}. Alguns estudos mostraram que essa dose de vitamina D associada ao cálcio leva à redução das fraturas de quadril e das não vertebrais, especialmente na população com risco aumentado de quedas, como nos idosos institucionalizados com histórico ou risco de fraturas por fragilidade³⁹.

Já o calcitriol, análogo do colecalfiferol, não repõe níveis de 25-hidroxivitamina D e só é preconizado para pacientes renais crônicos com depuração de creatinina endógena (DCE) menor ou igual a 30 mL/min, com osteomalácia hipofosfatêmica ou por deficiência de 1-alfa-hidroxilase, com insuficiência hepática ou hipoparatiroidismo.

7.2.2 Bisfosfonatos

Os bisfosfonatos são a classe mais utilizada entre os medicamentos que reduzem fraturas osteoporóticas^{40,41}, sendo os de uso oral a primeira escolha⁴². Embora não haja evidência de superioridade de um bisfosfonato em relação aos outros na prevenção de fraturas ou em termos de perfil de eventos adversos, a escolha de alendronato de sódio ou risedronato sódico baseia-se na maior experiência de seu uso e no menor custo. Os eventos adversos gastrointestinais mais frequentes, como esofagite e gastrite, são similares para todos os bisfosfonatos orais^{40,42}. Fraturas atípicas do fêmur e necrose asséptica da mandíbula, apesar de raras, têm sido associadas a uso em longo prazo de bisfosfonatos⁴³, portanto, após cinco anos de uso de bisfosfonatos orais podem ser indicadas pausas ou 'férias' no seu uso de 1 a 2 anos.

Para evitar o risco de ulceração esofágica, é importante que seja observada a orientação de evitar o decúbito por até 30 a 60 minutos após a ingestão do medicamento. A comparação entre o uso diário ou semanal de bisfosfonato mostra maiores taxas de adesão e persistência de tratamento a favor do uso semanal^{44,45}.

No caso de bisfosfonatos de uso oral (alendronato e risedronato), as contraindicações ao seu uso incluem hipersensibilidade ao fármaco ou a qualquer componente da fórmula, hipocalcemia, gravidez e lactação e insuficiência renal grave (DCE abaixo de 30 mL/min), bem como incapacidade do paciente para sentar-se ou ficar em pé por pelo menos 30 a 60 minutos após a ingestão do medicamento.

Alendronato sódico

O alendronato sódico é efetivo na prevenção primária de fraturas em pacientes com osteoporose, havendo evidência de sua efetividade na redução de incidência de fraturas vertebrais, não vertebrais e de quadril⁴⁶. Seu uso deve ser evitado em pacientes com insuficiência renal grave. Em casos de pacientes com insuficiência renal pré-existente leve a moderada, a função renal deve ser monitorada de forma individualizada⁴⁰.

Risedronato sódico

O risedronato sódico previne fraturas tanto em mulheres na pós-menopausa como em homens com osteoporose estabelecida, havendo evidência de sua efetividade na prevenção secundária de fraturas vertebrais, não vertebrais e de quadril⁴⁷. Em pacientes com perda de função renal pré-existente, essa função deve ser monitorada a cada 1 a 3 meses.

Ácido zoledrônico

A terapia antirreabsortiva óssea com ácido zoledrônico intravenoso (IV) é indicada para pacientes de ambos os sexos com osteoporose densitométrica ou osteopenia e história de fratura por fragilidade ou alto risco de fratura, calculado pelo FRAX[®]. Devido à sua via de administração, deve ser utilizado por pacientes com intolerância ou dificuldades de deglutição dos bisfosfonatos orais decorrentes de anormalidades do esôfago que retardam o esvaziamento esofágico, tais como estenose ou acalasia.

Pamidronato

O pamidronato é outro bisfosfonato de uso intravenoso e constitui uma alternativa de tratamento para pacientes com intolerância ao bisfosfonato de administração oral. Há evidências oriundas de estudos controlados não randomizados e de estudos retrospectivos de que o uso de pamidronato associado a cálcio e colecalciferol (vitamina D) aumenta a DMO e é bem tolerado no tratamento da osteoporose na pós-menopausa. Entretanto, devido à maior frequência de administrações, este Protocolo preconiza seu uso apenas em casos de indisponibilidade ou contraindicações ao ácido zoledrônico.

7.2.3 Raloxifeno

O raloxifeno é um modulador seletivo do receptor de estrógeno aprovado para prevenção e tratamento da osteoporose em mulheres após a menopausa e para a redução do risco de câncer de mama em mulheres na pós-menopausa com osteoporose⁴⁸. Apresenta evidência para prevenção de fraturas vertebrais, mas não para as de quadril ou não vertebrais⁴⁹. Dessa forma, parece ser um tratamento menos efetivo do que os bisfosfonatos.

Seu uso deve ser reservado para pacientes com baixo risco de eventos tromboembólicos, que não estão em uso concomitante de estrógenos e que tenham alto risco de câncer de mama, uma vez que ele pode diminuir este risco⁵⁰. É uma opção para pacientes com histórico de osteonecrose de mandíbula ou fratura atípica de fêmur, secundárias ao uso de bisfosfonados. O raloxifeno também é preconizado para mulheres com intolerância ou contraindicação aos bisfosfonatos com baixo risco de tromboembolismo venoso⁵⁰.

7.2.4 Estrógenos conjugados

Os estrógenos conjugados constituem uma alternativa para prevenção de osteoporose para as pacientes no climatério e que apresentam comprometimento da qualidade de vida pelos sintomas vasomotores. Deve-se atentar para os riscos potenciais dos estrógenos conjugados, como acidente vascular encefálico, câncer de mama ou tromboembolismo venoso. Quando prescritos, a dose deve ser individualizada. Há evidência de que o uso de estrógenos reduz o risco de fraturas de quadril, vertebrais e não vertebrais⁴⁸.

Antes do início do tratamento, devem ser avaliados os antecedentes pessoais e familiares de neoplasias dependentes de estrogênios, além de realizados exames ginecológico e geral completos, considerando as contraindicações e advertências de uso. Mulheres não submetidas à histerectomia necessitam fazer uso de associação com progestágenos.

7.2.5 Teriparatida

A teriparatida é um medicamento cuja composição assemelha-se ao hormônio da paratireoide (PTH), de modo que sua ação estimula a formação óssea. Está indicada para pacientes de ambos os sexos que apresentaram todos os seguintes critérios:

- Falha ao tratamento (duas ou mais fraturas) com os demais medicamentos preconizados neste Protocolo;
- Alto risco de fratura calculado pelo FRAX®;
- T-escore menor ou igual a -3,0 DP ou com fraturas vertebral ou não vertebral por fragilidade óssea.

7.2.6 Romosozumabe

O romosozumabe é um anticorpo monoclonal humanizado (IgG2) que se liga e inibe a esclerostina, estimulando a formação óssea em superfícies ósseas trabeculares e corticais, bem como a atividade osteoblástica, resultando em aumentos de massa óssea trabecular e cortical e em melhorias na massa, estrutura e força óssea.

É preconizado para o tratamento de osteoporose grave em mulheres no período pós menopausa, com mais de 70 anos, que apresentem todos os critérios a seguir:

- Risco muito alto de fratura (Quadro 1);
- Falha ao tratamento (duas ou mais fraturas) com os demais medicamentos preconizados neste Protocolo.

7.2.7 Calcitonina

Permanece como opção terapêutica somente nos casos raros de osteonecrose de mandíbula, fratura atípica e em pacientes com contraindicação absoluta aos outros fármacos. A calcitonina *spray nasal* na dose de 400 UI/dia mostrou redução do risco de novas fraturas vertebrais, com mínimo aumento da DMO da coluna e sem redução significativa de fraturas não vertebrais e de quadril. Além disso, foi observada maior incidência de malignidade em pacientes tratados com calcitonina. Apesar de haver pouca plausibilidade biológica para esta associação e de limitações de segurança, como, por exemplo o desenvolvimento de malignidades no uso de longo prazo, preconiza-se evitar seu uso ou limitar o uso prolongado da calcitonina no tratamento de pacientes com osteoporose^{12,24,50-53}.

7.2.8 Fármacos

- Ácido zoledrônico: solução injetável de 5 mg/100 mL;
- Alendronato sódico: comprimidos de 10 e 70 mg;
- Calcitonina: spray nasal com 200 UI/dose;
- Calcitriol: cápsula mole de 0,25 mcg;
- Carbonato de cálcio + colecalciferol: comprimidos de 1.250 mg (equivalente a 500 mg de cálcio elementar) + 200 UI ou 400 UI; comprimidos de 1.500 mg (equivalente a 600 mg de cálcio elementar) + 400 UI;
- Cloridrato de raloxifeno: comprimidos de 60 mg;
- Estrogênios conjugados: comprimidos de 0,3 mg;
- Pamidronato dissódico: pó para solução injetável de 60 mg;
- Risedronato sódico: comprimidos de 35 mg;
- Romosozumabe: solução injetável de 90 mg/mL em seringas com 1,17 mL;
- Teriparatida: solução injetável de 20 mcg.

7.2.9 Esquemas de administração

- Ácido zoledrônico: dose de 5 mg, por via intravenosa (IV), uma vez ao ano.
- Alendronato sódico: dose de 10 mg, uma vez por dia, ou 70 mg, uma vez por semana, por via oral (VO). Deve ser ingerido em jejum, pelo menos meia hora antes da primeira refeição e de outros medicamentos, com um copo de água (200 mL). Após a ingestão, o paciente deve ficar sentado ou de pé por pelo menos 30 a 60 minutos.
- Calcitonina: dose de 400 UI/dia, por via intranasal.
- Calcitriol: dose de 0,25 mcg, duas vezes ao dia, por VO.
- Carbonato de cálcio: dose de 500 a 1.400 mg por dia de cálcio elementar por VO, dividida em administrações de, no máximo, 500 mg de cálcio elementar por vez.
- Estrógenos conjugados: dose individualizada, por VO.
- Pamidronato dissódico: dose de 60 mg, por via IV a cada 3 meses. Após reconstituição, deve-se diluir o fármaco em 500 mL de soro fisiológico. A duração mínima da infusão é de 2 horas.
- Raloxifeno: dose de 60 mg por dia, por VO.
- Risedronato sódico: dose de 35 mg, uma vez por semana, por VO. Deve ser ingerido em jejum, pelo menos 30 minutos antes da primeira refeição e de outros medicamentos, com um copo de água. Após a ingestão, o paciente deve ficar sentado ou de pé por 30 minutos.
- Romosozumabe: dose recomendada de 210 mg, por via SC, uma vez por mês durante um período de 12 meses. Os pacientes devem ser adequadamente suplementados com cálcio e colecalciferol (vitamina D).
- Teriparatida: dose de 20 mcg/dia, por via subcutânea.

7.2.10 Tempo de Tratamento

A maioria dos estudos que embasa o uso de medicamentos na prevenção de fraturas osteoporóticas tem seguimento de 3 a 5 anos. O estudo FIT mostrou redução de fraturas com alendronato por 5 anos⁴⁰. No entanto, o estudo FLEX, seguimento do primeiro, randomizou os pacientes do grupo alendronato para manutenção com alendronato por mais 5 anos (totalizando 10 anos de tratamento) ou para placebo (com interrupção do alendronato após 5 anos), mostrando leve benefício apenas na prevenção de fraturas vertebrais com a manutenção em longo prazo⁴¹. Portanto, com base no exposto, o tratamento da osteoporose deve ser mantido por cinco anos em pacientes em uso de bisfosfonato oral e por três anos para bisfosfonato intravenoso. No entanto, em pacientes com risco de fratura elevado (T-escore menor que -3,0 ou na presença de fraturas), o tratamento pode ser estendido

por dez anos para bisfosfonato oral e seis anos para bisfosfonato IV. Nestes casos, recomenda-se a individualização da conduta^{12,24}.

Naqueles pacientes de alto risco, com piora da DMO à densitometria ou com T-escore menor ou igual a -3,5 ou ocorrência de fraturas, deve-se considerar a troca do medicamento, conforme os critérios de inclusão deste Protocolo.

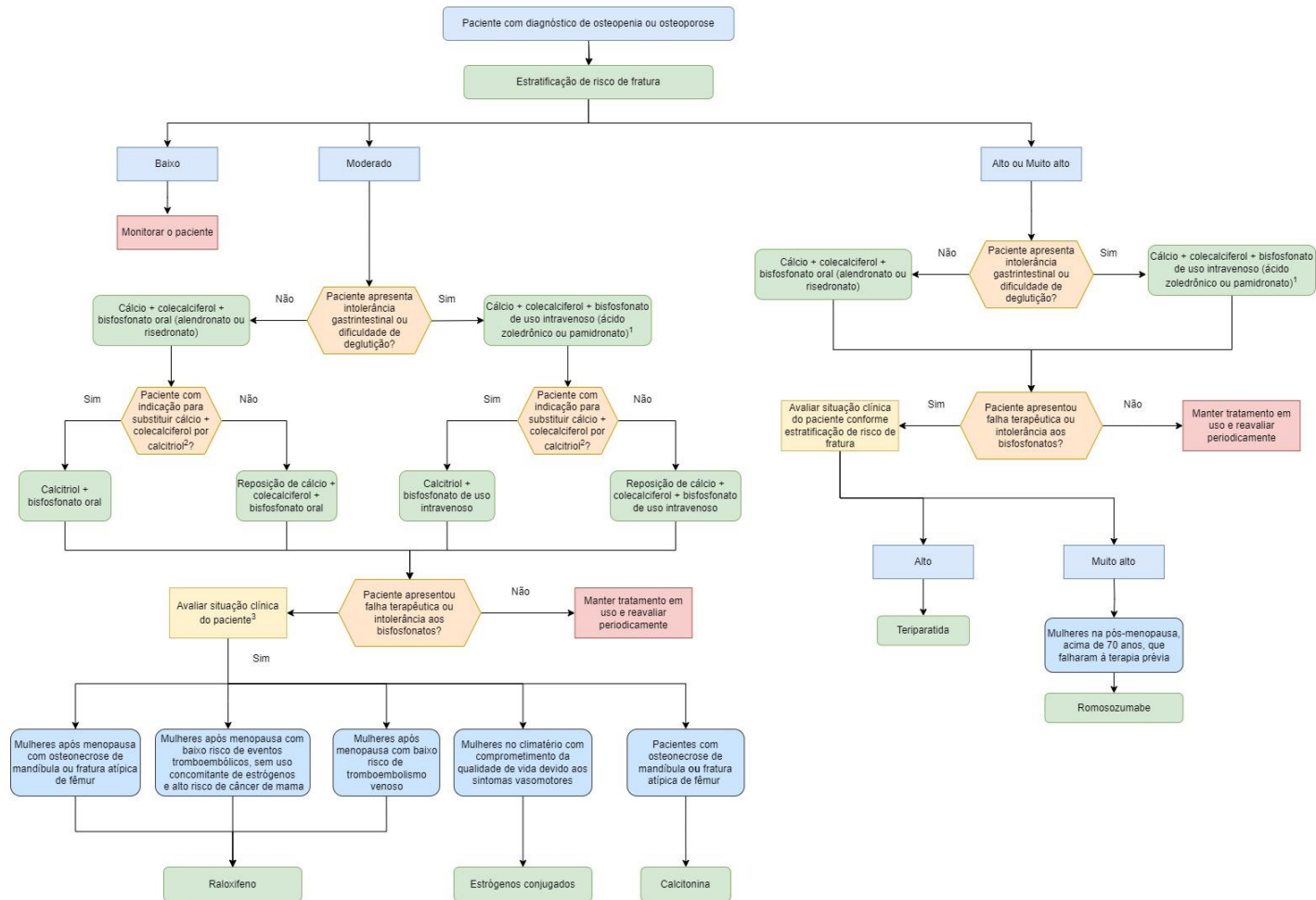
O tempo de uso de teriparatida é de no máximo dois anos devido ao risco de osteossarcoma (duração máxima aprovada pela Anvisa e preconizada neste PCDT). Pacientes que suspendem o uso de teriparatida podem posteriormente utilizar terapia antirreabsortiva, usualmente com o uso de bisfosfonatos, para preservar o ganho de massa óssea e prevenir fraturas^{12,24}.

O tempo de uso de romosozumabe é de no máximo um ano, sendo recomendado o seguimento com o uso de bisfosfonato, usualmente alendronato, para preservar o ganho de massa óssea e prevenir fraturas.

7.2.11 Benefícios esperados

O tratamento da osteoporose tem por objetivo reduzir a incidência de fraturas osteoporóticas vertebrais, não vertebrais e de quadril, bem como as complicações delas advindas.

Figura 2 – Fluxograma de tratamento da osteoporose



¹ O uso de pamidronato está reservado às situações em que o ácido zoledrônico estiver indisponível ou o paciente apresentar contraindicação ao seu uso.
 ² O calcitriol é recomendado para pacientes renais crônicos com depuração de creatinina endógena (DCE) menor ou igual a 30 mL/mi, com osteomalácia hipofosfatêmica ou por deficiência de 1-alfa-hidroxiase, com insuficiência hepática ou hipoparatiroidismo.
 ³ Manter a reposição de cálcio + colecalciferol ou calcitriol independente da alternativa terapêutica escolhida.

8. MONITORAMENTO

Deve ser realizada densitometria óssea inicial na primeira avaliação, repetindo-se o exame a cada 1 a 2 anos, até que se estabeleça que a massa óssea esteja estável. O antebraço pode ser considerado uma alternativa quando os outros sítios apresentam artefatos ou em pacientes com hiperparatireoidismo. O monitoramento posterior deve se basear em avaliação clínica individual. É importante considerar utilizar o mesmo equipamento de densitometria para as comparações futuras.

Radiografia de coluna dorsal e lombar em perfil deve ser repetida, caso o paciente apresente clínica sugestiva de fratura ou perda progressiva de altura superior a 4 cm.

Exames laboratoriais devem ser repetidos a critério clínico, basicamente para verificar níveis séricos de vitamina D e cálcio ou para investigar novamente causas secundárias se o tratamento não for eficaz.

O tratamento é considerado bem-sucedido²⁵ com a DMO crescente ou estável ou sem evidência de novas fraturas.

A adesão ao tratamento medicamentoso e não medicamentoso deve ser monitorada regularmente durante o tratamento. Deve-se reforçar a importância do uso correto dos medicamentos e identificar e tratar possíveis eventos adversos que contribuam para a má adesão.

9. REGULAÇÃO, CONTROLE E AVALIAÇÃO PELO GESTOR

Devem ser observados os critérios de inclusão e exclusão de pacientes deste PCDT, a duração e a monitorização do tratamento, bem como a verificação periódica das doses prescritas e dispensadas e a adequação de uso de medicamentos.

Doentes de osteoporose devem ser preferencialmente atendidos em serviços especializados, para seu adequado diagnóstico, inclusão no protocolo de tratamento e acompanhamento, e devem ser avaliados periodicamente em relação à eficácia do tratamento e ao desenvolvimento de toxicidade aguda ou crônica.

Verificar na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) vigente em qual componente da Assistência Farmacêutica se encontram os medicamentos preconizados neste Protocolo. Os estados e municípios deverão manter atualizadas as informações referentes aos registros de estoque, distribuição e dispensação do(s) medicamento(s) e encaminhar estas informações ao Ministério da Saúde via Base Nacional de Dados de Ações e Serviços da Assistência Farmacêutica no âmbito do Sistema Único de Saúde (BNAFAR), conforme as normativas vigentes.

Os procedimentos diagnósticos (Grupo 02), terapêuticos clínicos (Grupo 03) e terapêuticos cirúrgicos (Grupo 04 e os vários subgrupos cirúrgicos por especialidades e complexidade) da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS podem ser acessados, por código ou nome do procedimento e por código da CID-10, no SIGTAP – Sistema de Gerenciamento dessa Tabela (<http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>), com versão mensalmente atualizada e disponibilizada.

10. TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE (TER)

Deve-se informar ao paciente, ou seu responsável legal, sobre os potenciais riscos, benefícios e eventos adversos relacionados ao uso dos medicamentos preconizados neste Protocolo, levando-se em consideração as informações contidas no TER.

11. REFERÊNCIAS

1. Kanis JA, Melton LJ, 3rd, Christiansen C, Johnston CC, Khaltaev N. The diagnosis of osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 1994;9(8):1137-41.
2. Radominski Sebastião César BW, Paula Ana Patrícia de, Albergaria Ben-Hur, Moreira Caio, Fernandes Cesar Eduardo et al. Diretrizes brasileiras para o diagnóstico e tratamento da osteoporose em mulheres na pós-menopausa. *Rev. Bras. Reumatol.* [Internet]. 2017 [citado 2020 Out 14]; 57(Suppl 2): s452-s466. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0482-50042017000800005&lng=pt. <https://doi.org/10.1016/j.rbre.2017.07.001>.
3. Kanis J, Cooper C, Rizzoli R, Reginster J. On behalf of the Scientific Advisory Board of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis (ESCEO) and the Committees of Scientific Advisors and National Societies of the International Osteoporosis Foundation (IOF). European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos International.* 2019;30:3-44.
4. Weaver CM, Gordon CM, Janz KF, Kalkwarf HJ, Lappe JM, Lewis R, et al. The National Osteoporosis Foundation's position statement on peak bone mass development and lifestyle factors: a systematic review and implementation recommendations. *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(4):1281-386.
5. Sözen T, Özişik L, Başaran NÇ. An overview and management of osteoporosis. *Eur J Rheumatol.* 2017 Mar;4(1):46-56. doi: 10.5152/eurjrheum.2016.048. Epub 2016 Dec 30. PMID: 28293453; PMCID: PMC5335887.
6. Pinheiro MM, Ciconelli RM, Martini LA, Ferraz MB. Clinical risk factors for osteoporotic fractures in Brazilian women and men: the Brazilian Osteoporosis Study (BRAZOS). *Osteoporos Int.* 2009;20(3):399-408.
7. Domiciano DS, Machado LG, Lopes JB, Figueiredo CP, Caparbo VF, Takayama L, et al. Incidence and risk factors for osteoporotic vertebral fracture in low-income community-dwelling elderly: a population-based prospective cohort study in Brazil. The São Paulo Ageing & Health (SPAH) Study. *Osteoporos Int.* 2014;25(12):2805-15.
8. Lopes JB, Fung LK, Cha CC, Gabriel GM, Takayama L, Figueiredo CP, et al. The impact of asymptomatic vertebral fractures on quality of life in older community-dwelling women: the São Paulo Ageing & Health Study. *Clinics (Sao Paulo).* 2012;67(12):1401-6.
9. Silva DMW, Lazaretti-Castro M, Freitas Zerbini CA, Szejnfeld VL, Eis SR, Borba VZC. Incidence and excess mortality of hip fractures in a predominantly Caucasian population in the South of Brazil. *Arch Osteoporos.* 2019;14(1):47.
10. Camacho PM, Petak SM, Binkley N, Diab DL, Eldeiry LS, Farooki A, et al. American association of clinical endocrinologists/american college of endocrinology clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis- 2020 update executive summary. *Endocr Pract.* 2020;26(5):564-70.
11. Walker-Bone K. Recognizing and treating secondary osteoporosis. *Nat Rev Rheumatol.* 2012;8(8):480-92.
12. Ferreira CBT. Diretrizes Metodológicas: Elaboração de Diretrizes Clínicas. *Rev Bras Cancerol.* 2016;62(2):165-166.
13. Guyatt G H, Oxman A D, Vist G E, 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 doi:10.1136/bmj.39489.470347.AD.
14. Kanis JA. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO Study Group. *World Health Organ Tech Rep Ser.* 1994;843:1-129.
15. International Society of Clinical Densitometry. (ISCD) Official Positions – Adult [Internet]. Disponível em <https://www.iscd.org/official-positions/2019-iscd-official-positions-adult/>. Acesso em 06 de outubro de 2020.
16. Siris ES, Chen YT, Abbott TA, Barrett-Connor E, Miller PD, Wehren LE, et al. Bone mineral density thresholds for pharmacological intervention to prevent fractures. *Arch Intern Med.* 2004;164(10):1108-12.

17. Foundation NO. National Osteoporosis Foundation. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. Washington, DC: National Osteoporosis Foundation; 2010. . 2010.
18. Kanis JA, Harvey NC, Johansson H, Liu E, Vandenput L, Lorentzon M, et al. A decade of FRAX: how has it changed the management of osteoporosis? *Aging Clin Exp Res.* 2020;32(2):187-96.
19. Sousa CJ, Oliveira MLC. Ferramenta FRAX no Brasil: Revisão Integrativa da literatura após sua validação. *Rev Bras Geriatr Gerontol.* 2018;21(1).
20. Zerbini CAF. FRAX Modelo Brasil: um texto clínico explicativo sobre limiares para intervenção terapêutica. *Diagn Tratamento.* 2019;24(2):41-9.
21. Zerbini CAF, Szejnfeld VL, Abergaria BH, McCloskey EV, Johansson H, Kanis JA. Incidence of hip fracture in Brazil and the development of a FRAX model. *Arch Osteoporos.* 2015;10:224.
22. Kanis JA, Cooper C, Rizzoli R, Reginster JY, (IOF) SAB of the ES for C and EA of O (ESCEO) and the C of SA and NS of the IOF. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporosis International.* 2019;30:3–44.
23. Shoback D, Rosen CJ, Black DM, Cheung AM, Murad MH, Eastell R. Pharmacological management of osteoporosis in postmenopausal women: an endocrine society guideline update. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(3):587–94.
24. Eastell R, Rosen CJ, Black DM, Cheung AM, Murad MH, Shoback D. Pharmacological management of osteoporosis in postmenopausal women: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019;104(5):1595–622.
25. Pauline M, Camacho SMP, Neil Binkley et al (2020) American association of clinical endocrinologists/American college of endocrinology clinical. American association of clinical endocrinologists/american college of endocrinology clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis— 2020 update executive summary. 2020. p. 564-70.
26. Kanis J, Cooper C, Rizzoli R, Reginster J. On behalf of the Scientific Advisory Board of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis (ESCEO) and the Committees of Scientific Advisors and National Societies of the International Osteoporosis Foundation (IOF). European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos International.* 2019;30:3-44.
27. Organization WH. Prevention and management of osteoporosis: report of a WHO scientific group. WHO technical report series: WHO; 2003. p. 192.
28. Compston J. Glucocorticoid-induced osteoporosis: an update. *Endocrine.* 2018;61(1):7-16.
29. Buckley L, Guyatt G, Fink HA, Cannon M, Grossman J, Hansen KE, et al. 2017 American College of Rheumatology Guideline for the Prevention and Treatment of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. *Arthritis Rheumatol.* 2017;69(8):1521-37.
30. Rachner TD, Coleman R, Hadji P, Hofbauer LC. Bone health during endocrine therapy for cancer. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018;6(11):901-10.
31. Russell N, Grossmann M. Management of bone and metabolic effects of androgen deprivation therapy. *Urol Oncol.* 2018.
32. Hadji P, Aapro MS, Body JJ, Bundred NJ, Brufsky A, Coleman RE, et al. Management of aromatase inhibitor-associated bone loss in postmenopausal women with breast cancer: practical guidance for prevention and treatment. *Ann Oncol.* 2011;22(12):2546-55.
33. Howe TE, Shea B, Dawson LJ, Downie F, Murray A, Ross C, et al. Exercise for preventing and treating osteoporosis in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011(7):Cd000333.
34. Tricco AC, Thomas SM, Veroniki AA, Hamid JS, Cogo E, Striffler L, et al. Comparisons of Interventions for Preventing Falls in Older Adults: A Systematic Review and Meta-analysis. *Jama.* 2017;318(17):1687-99.

35. Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. Caderneta de saúde da pessoa idosa. 5 ed, Brasília – DF, 2018. Disponível em: https://bvsmis.saude.gov.br/bvsmis/publicacoes/caderneta_saude_pessoa_idosa_5ed.pdf Acesso em: 05/08/2022.
36. INTO, Instituto Nacional de Traumatologia e Ortopedia. Como reduzir quedas no idoso. Disponível em: <https://www.into.saude.gov.br/lista-dicas-dos-especialistas/186-quedas-e-inflamacoes/272-como-reduzir-quedas-no-idoso>. Acesso em: 05/08/2022.
37. Moreira CA, Ferreira CEdS, Madeira M, Silva BCC, Maeda SS, Batista MC, et al. Reference values of 25-hydroxyvitamin D revisited: a position statement from the Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism (SBEM) and the Brazilian Society of Clinical Pathology/Laboratory Medicine (SBPC). *Archives of Endocrinology and Metabolism*. 2020;64:462-78.
38. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(7):1911-30.
39. Avenell A, Mak JC, O'Connell D. Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures in post-menopausal women and older men. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;2014(4):Cd000227.
40. Black DM, Cummings SR, Karpf DB, Cauley JA, Thompson DE, Nevitt MC, et al. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. Fracture Intervention Trial Research Group. *Lancet (London, England)*. 1996;348(9041):1535-41.
41. Black DM, Schwartz AV, Ensrud KE, Cauley JA, Levis S, Quandt SA, et al. Effects of continuing or stopping alendronate after 5 years of treatment: the Fracture Intervention Trial Long-term Extension (FLEX): a randomized trial. *Jama*. 2006;296(24):2927-38.
42. Byun JH, Jang S, Lee S, Park S, Yoon HK, Yoon BH, et al. The Efficacy of Bisphosphonates for Prevention of Osteoporotic Fracture: An Update Meta-analysis. *J Bone Metab*. 2017;24(1):37-49.
43. Black DM, Abrahamsen B, Bouxsein ML, Einhorn T, Napoli N. Atypical Femur Fractures: Review of Epidemiology, Relationship to Bisphosphonates, Prevention, and Clinical Management. *Endocr Rev*. 2019;40(2):333-68.
44. Kothawala P, Badamgarav E, Ryu S, Miller RM, Halbert RJ. Systematic review and meta-analysis of real-world adherence to drug therapy for osteoporosis. *Mayo Clin Proc*. 2007;82(12):1493-501.
45. Wells GA, Cranney A, Peterson J, Boucher M, Shea B, Robinson V, et al. Alendronate for the primary and secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2008(1):CD001155.
46. Alendronato de sódio. Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A. Farmacêutica Responsável: Gabriela Mallmann - CRF-SP no 30.138. Bula de medicamento. Data da última atualização: 21/11/2022.
47. Risedronato sódico. ACTONEL® CHRONOS. Farm. Resp.: Lúcia Cristina Vieira Lima - CRF-SP: 61.428. Bula de medicamento. Data da última atualização: 10/05/2021.
48. EMS S/A. Bula - Cloridrato de raloxifeno/comprimidos revestido/60 mg. Versão: 18/01/2021.
49. Barrionuevo P, Kapoor E, Asi N, Alahdab F, Mohammed K, Benkhadra K, et al. Efficacy of Pharmacological Therapies for the Prevention of Fractures in Postmenopausal Women: A Network Meta-Analysis. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2019;104(5):1623-30.
50. Agnusdei D, Iori N. Raloxifene: results from the MORE study. *J Musculoskelet Neuronal Interact*. 2000;1(2):127-32.
51. Wells G, Chernoff J, Gilligan JP, Krause DS. Does salmon calcitonin cause cancer? A review and meta-analysis. *Osteoporos Int*. 2016;27(1):13-9.

52. Li N, Gong YC, Chen J. A meta-analysis of the therapeutic effect of intranasal salmon calcitonin on osteoporosis. *Eur J Med Res.* 2021;26(1):140.
53. Laboratório Químico Farmacêutico Bergamo Ltda. Bula - SEACALCIT®- (calcitonina sintética de salmão). 2021.

TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE

ÁCIDO ZOLEDRÔNICO, ALENDRONATO, CALCITONINA, CALCITRIOL, CARBONATO DE CÁLCIO, COLECALCIFEROL, PAMIDRONATO, RALOXIFENO, RISEDRONATO, ROMOSUZUMABE E TERIPARATIDA

Eu, _____

(nome do(a) paciente), declaro ter sido informado(a) claramente sobre os benefícios, riscos, contraindicações e principais eventos adversos relacionados ao uso de ácido zoledrônico, alendronato, calcitonina, calcitriol, carbonato de cálcio, colecalciferol, pamidronato, raloxifeno, risedronato, romosozumabe e teriparatida indicados para o tratamento da **osteoporose**.

Os termos médicos foram explicados e todas as dúvidas foram esclarecidas pelo médico (a) _____ (nome do (a) médico (a) que prescreve).

Assim, declaro que fui claramente informado(a) de que o medicamento que passo a receber pode trazer os seguintes benefícios:

- redução de fraturas osteoporóticas;
- redução das complicações relacionadas a fraturas.

Fui também claramente informado(a) a respeito das seguintes contraindicações, potenciais eventos adversos e riscos:

- os bisfosfonatos orais (alendronato e risedronato) não devem ser usados por quem não consegue ficar sentado ou de pé por 30 min após a ingestão com água; a função dos rins deve ser avaliada antes e durante o tratamento; são contraindicados em quem tem cálcio baixo no sangue, na gravidez e na amamentação; caso engravide, devo avisar imediatamente o médico;

- o raloxifeno é contraindicado em quem tem risco de trombose ou embolia; não se pode usar estrógenos ao mesmo tempo;

- os estrógenos conjugados são contraindicados em quem tem risco de câncer de mama, de trombose ou de isquemia;
- eventos adversos mais comuns do calcitriol: náusea, vômitos, sede aumentada, urina aumentada (por hipercalcêmicas). Os eventos menos comuns incluem dor de cabeça, dor abdominal e manchas na pele (*rash*);

- eventos adversos mais comuns dos bisfosfonatos orais (alendronato e risedronato): dores abdominais, náusea, diarreia, gases, dor no estômago, depressão, tonturas, insônia, ansiedade, dores nos músculos, câimbras, formigamentos, aumento da pressão arterial, dor no peito, falta de ar, vermelhidão e coceira na pele, infecções em geral;

- eventos adversos mais comuns do ácido zoledrônico: dores de cabeça, musculares e nas juntas, febre, cansaço, fraqueza, sonolência ou insônia, náusea, perda do apetite, aumento dos batimentos do coração, aumento da pressão arterial, tonturas, formigamentos, prisão de ventre, aftas, dor no local da aplicação, diminuição das células do sangue (células brancas e plaquetas);

- eventos adversos mais comuns do raloxifeno: câimbras nas pernas, fogachos, formação de coágulos nas veias profundas das pernas, inchaço, náusea, vômitos, dores abdominais e dor de cabeça;

- eventos adversos mais comuns da calcitonina: náusea, diarreia, prisão de ventre, gases, dor no estômago, perda de apetite, calorões/fogachos, aumento da pressão arterial, dor no peito, falta de ar, chiado no peito, tonturas, aumento do volume de urina, infecções, dores em geral, sangramento e irritação nasal, formação de crostas no nariz quando via nasal, espirros, reações no local de aplicação do medicamento (quando administrado pela via subcutânea), reações alérgicas, vermelhidão na pele e fraqueza;

- eventos adversos mais comuns do pamidronato: febre, cansaço, sonolência ou insônia, náusea, perda do apetite, aumento dos batimentos do coração, aumento da pressão arterial, prisão de ventre, aftas, dor no local da aplicação e diminuição das células do sangue (células brancas e plaquetas);

- eventos adversos mais comuns do romosozumabe: o uso de romosozumabe pode resultar em hipocalcemia transitória, sendo necessário corrigir a hipocalcemia antes de iniciar o tratamento, além de monitorar os pacientes quanto a sinais e sintomas de hipocalcemia e suplementá-los com cálcio e vitamina D. Muito comumente pode ocorrer infecção viral do trato respiratório superior e artralgia. Comumente, podem ocorrer reações de hipersensibilidade (com erupções cutâneas, dermatite ou urticária), dor de cabeça, tosse, dor no pescoço, espasmos musculares, edema periférico e reações no local da injeção;

- eventos adversos mais comuns da teriparatida: espasmos musculares, náusea e hiperuricemia;
- contraindicação em caso de hipersensibilidade (alergia) aos fármacos ou aos componentes da fórmula;
- risco da ocorrência de eventos adversos aumenta com a superdosagem.

Estou ciente de que este medicamento somente pode ser utilizado por mim, comprometendo-me a devolvê-lo caso não queira ou não possa utilizá-lo ou se o tratamento for interrompido. Sei também que continuarei ser atendido(a), inclusive em caso de desistir de usar o medicamento.

Autorizo o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde a fazerem uso de informações relativas ao meu tratamento, desde que assegurado o anonimato.

Sim Não

Meu tratamento constará de um ou mais dos seguintes medicamentos:

- ácido zoledrônico alendronato sódico calcitonina calcitriol carbonato de cálcio colecalciferol (vitamina D)
- estrogênios conjugados pamidronato raloxifeno risedronato sódico romosozumabe teriparatida

Local:		Data:	
Nome do paciente:			
Cartão Nacional de Saúde:			
Nome do responsável legal:			
Documento de identificação do responsável legal:			
Assinatura do paciente ou do responsável legal			
Médico Responsável:	CRM:	UF:	
Assinatura e carimbo do médico			
Data: _____			

Nota: Verificar na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) vigente em qual componente da Assistência Farmacêutica se encontram os medicamentos preconizados neste Protocolo.

APÊNDICE 1

METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DA LITERATURA

Atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Osteoporose após a incorporação do romosozumabe no SUS

1. Escopo e finalidade do Protocolo

O objetivo da atualização deste Protocolo foi o de incluir orientações sobre o uso do romosozumabe à versão anteriormente aprovada pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde, a Conitec, por ocasião de sua 114ª reunião ordinária, realizada nos dias 09 e 10 de novembro de 2022. Conforme o Registro de Deliberação nº 777/2022, os membros da Conitec presentes à referida reunião deliberaram, por unanimidade, recomendar a atualização do PCDT da Osteoporose. Posteriormente, em sua 11ª reunião extraordinária, realizada no dia 11 de novembro de 2022, a deliberação da Conitec, conforme o Relatório de Recomendação nº 788 – Romosozumabe para o tratamento da osteoporose grave em mulheres na pós-menopausa, acima de 70 anos, em falha terapêutica ao padrão de tratamento disponível no SUS e em muito alto risco de fratura por fragilidade, foi “recomendar a incorporação do romosozumabe para mulheres com osteoporose na pós menopausa, a partir de 70 anos, que apresentam risco muito alto de fratura por fragilidade e que falharam (apresentaram duas ou mais fraturas) com o padrão de tratamento medicamentoso, conforme protocolo estabelecido pelo Ministério da Saúde. A decisão de incorporação da tecnologia foi publicada por meio da Portaria SCTIE/MS nº 166, de 5 de dezembro de 2022.

2. Processo de atualização do Protocolo

Houve atualização na seção sobre o tratamento da osteoporose, sendo o romosozumabe incluído entre as opções de tratamento medicamentoso.

Avaliação da Subcomissão Técnica de Avaliação de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas

A proposta de atualização do PCDT de Osteoporose foi apresentada na 105ª Reunião da Subcomissão Técnica de Avaliação de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas, realizada em janeiro de 2023. A reunião teve a presença de representantes da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação Complexo da Saúde (SECTICS); Secretaria de Atenção Especializada à Saúde (SAES); Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente (SVSA); e Secretaria de Atenção Primária à Saúde (SAPS). O PCDT foi aprovado para avaliação da Conitec e a proposta foi apresentada aos membros do Comitê de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas da Conitec em sua 116ª reunião ordinária, os quais recomendaram favoravelmente ao texto. Posteriormente, na 118ª reunião ordinária da Conitec, houve a ratificação da recomendação favorável à aprovação do Protocolo.

Consulta pública

A Consulta Pública nº 06/2023, para a atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Osteoporose, foi realizada entre os dias 06/04/2023 a 25/04/2023. Foram recebidas 171 contribuições, que podem ser verificadas em: <https://www.gov.br/conitec/pt-br/assuntos/participacao-social/consultas-publicas/encerradas>.

APÊNDICE 2

METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DA LITERATURA

Atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Osteoporose após a incorporação da teriparatida e do ácido zoledrônico no SUS

1. Escopo e finalidade do Protocolo

O presente apêndice consiste no documento de trabalho do grupo elaborador da atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da Osteoporose contendo a descrição da metodologia de busca de evidências científicas, as recomendações e seus julgamentos (fundamentos para a tomada de decisão), tendo como objetivo embasar o texto do PCDT, aumentar a sua transparência e prover considerações adicionais para profissionais da saúde, gestores e demais potenciais interessados.

A atualização do PCDT da Osteoporose iniciou-se com a demanda pelo Ministério da Saúde (MS) da atualização do texto e das referências do PCDT vigente. A reunião de escopo foi realizada em Brasília, em 19 de março de 2019.

O grupo desenvolvedor desta diretriz foi composto por um painel de especialistas sob coordenação do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos do Ministério da Saúde (DGITS/SCTIE/MS).

Todos os participantes do processo de elaboração do PCDT preencheram o formulário de Declaração de Conflitos de Interesse, que foram enviados ao Ministério da Saúde para análise prévia às reuniões de escopo e formulação de recomendações.

Os trabalhos foram conduzidos considerando o Protocolo publicado por meio da Portaria SAS/MS nº 45, de 09 de junho de 2014, publicada em 10 de junho de 2014 e retificada em 18 de junho de 2014) e a estrutura de PCDT definida pela Portaria SAS/MS nº 375, de 10 de novembro de 2009.

Ficou estabelecido que as recomendações diagnósticas, de tratamento ou acompanhamento que utilizassem tecnologias previamente disponibilizadas no SUS não demandariam questões de pesquisa definidas por serem práticas clínicas estabelecidas, exceto em casos de incertezas sobre seu uso, casos de desuso ou oportunidades de desinvestimento. Ainda, foram elencadas três novas questões de pesquisa para a revisão do PCDT.

2. Equipe de elaboração e partes interessadas

O grupo desenvolvedor deste PCDT foi composto por um painel de especialistas sob coordenação do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde do Ministério da Saúde (DGITS/SCTIE/MS).

As reuniões de escopo e de recomendações contaram com a participação de médicos especialistas, além de representantes do Ministério da Saúde e representantes do grupo elaborador (Hospital Alemão Oswaldo Cruz – HAOC). Este grupo foi responsável pelo julgamento das evidências propostas em resposta às questões da diretriz e das suas respectivas recomendações, além da revisão do documento final.

Avaliação da Subcomissão Técnica de Avaliação de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas

A proposta de atualização do PCDT de Osteoporose foi apresentada na 102ª Reunião da Subcomissão Técnica de Avaliação de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas, realizada em agosto de 2022. A reunião teve a presença de representantes da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE); Secretaria de Atenção Primária à Saúde (SAPS); Secretaria de Atenção Especializada à Saúde (SAES); e Secretaria Especial de Saúde Indígena. O PCDT foi aprovado para avaliação da Conitec e a proposta foi apresentada aos membros do Plenário da Conitec em sua 112ª Reunião Ordinária, os quais recomendaram favoravelmente ao texto.

Consulta Pública

A Consulta Pública nº 63/2022, sobre o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Osteoporose, foi realizada entre os dias 20/09/2022 e 10/10/2022. Foram recebidas 86 contribuições, que podem ser verificadas em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/contribuicoes/2022/CP_CONITEC_063_2022_Atualizacao_do_Protocolo.pdf

3. Busca da evidência e recomendações

O processo de desenvolvimento desse PCDT seguiu recomendações da Diretriz Metodológica de Elaboração de Diretrizes Clínicas do Ministério da Saúde. As perguntas de pesquisa foram estruturadas segundo o acrônimo PICO ou PIRO (**Figura A**). Durante a reunião de escopo deste PCDT três questões de pesquisa foram definidas (**Quadro A**).

Figura A - Definição da questão de pesquisa estruturada de acordo com o acrônimo PICO.

P	•População ou condição clínica
I	•Intervenção, no caso de estudos experimentais •Fator de exposição, em caso de estudos observacionais •Teste índice, nos casos de estudos de acurácia diagnóstica
C	•Controle, de acordo com tratamento/níveis de exposição do fator/exames disponíveis no SUS
O	•Desfechos: sempre que possível, definidos a priori, de acordo com sua importância

Quadro A - Questões PICO elencadas para atualização do PCDT da Osteoporose.

PICO	Pergunta	Material Suplementar
1	Ácido zoledrônico é eficaz, seguro e custo-efetivo no tratamento de pacientes com osteoporose com intolerância ou dificuldades de deglutição dos bisfosfonatos orais, comparado a alendronato, risedronato, pamidronato ou placebo?	1
2	Denosumabe e teriparatida são eficazes, efetivos, seguros e custo-efetivos no tratamento de pacientes com osteoporose grave e falha terapêutica (após segunda fratura) comparado a bisfosfonatos e raloxifeno?	2
3	Denosumabe é eficaz, seguro e custo-efetivo no tratamento de pacientes com osteoporose com insuficiência renal grave (DCE < 30 mL/min), comparado a qualquer comparador ativo ou placebo?	3

A equipe de metodologistas do projeto PCDT do HAOC foi responsável pela busca e avaliação de evidências, segundo metodologia GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*)¹. A busca na literatura foi realizada nas bases de dados PubMed e Embase, bem como no Google Scholar e Epistemonikos. A estratégia de busca contemplou os vocabulários padronizados e não padronizados para cada base de dados para os elementos “P” e “I” da questão de pesquisa, combinados por meio de operadores booleanos apropriados.

O fluxo de seleção dos artigos foi descritivo. A seleção das evidências foi realizada por um metodologista e checada por outro ou por dois metodologistas independentes. Dessa forma, na etapa de triagem dos estudos por meio da leitura do título e resumo, os estudos que potencialmente preenchessem os critérios de elegibilidade (de acordo com a pergunta de pesquisa) foram mantidos, independentemente do delineamento do estudo. Havendo mais de uma revisão sistemática com meta-análise, a mais completa, atual e com menor risco de viés foi selecionada. Se a sobreposição dos estudos nas revisões sistemáticas com meta-análise era pequena, mais de uma revisão sistemática com meta-análise foi considerada. Quando a revisão sistemática não tinha meta-análise, preferiu-se considerar os estudos originais, por serem mais completos em relação às descrições das variáveis demográfico-clínicas e desfechos de eficácia/segurança.

Adicionalmente, verificou-se a existência de ensaios clínicos randomizados adicionais, para complementar o corpo das evidências, que poderiam não ter sido incluídos nas revisões sistemáticas com meta-análises selecionadas por conta de limitações na estratégia de busca da revisão ou por terem sido publicados após a data de publicação da revisão sistemática considerada. Na ausência de ensaios clínicos randomizados, priorizou-se os estudos comparativos não randomizados. Os estudos excluídos na elegibilidade (leitura completa dos textos) tiveram suas razões de exclusão relatadas e referenciadas. O processo de seleção dos estudos foi representado em forma de fluxograma e pode ser visto ao longo do texto dos materiais suplementares específicos.

Com o corpo das evidências identificado, procedeu-se à extração dos dados quantitativos dos estudos. A extração dos dados foi feita por um metodologista e revisado por um segundo, em uma única planilha de Excel[®]. As características dos participantes nos estudos foram definidas com base na importância para interpretação dos achados e com o auxílio do especialista relator da questão. As características dos estudos também foram extraídas, bem como os desfechos de importância definidos na questão de pesquisa.

O risco de viés dos estudos foi avaliado de acordo com o delineamento de pesquisa e ferramenta específica. Se o estudo apresentasse baixo risco de viés, significaria que não havia nenhum comprometimento do domínio avaliado pela respectiva ferramenta. Se o estudo apresentasse alto risco de viés, os domínios da ferramenta que estavam comprometidos eram explicitados. Desta forma, o risco de viés de revisões sistemáticas foi avaliado pela ferramenta *A Measurement Tool to Assess systematic Reviews 2 (AMSTAR-2)*², os ensaios clínicos randomizados pela ferramenta de risco de viés da Cochrane - *Risk of Bias – segunda versão (RoB)*³ e os estudos observacionais pela ferramenta *Risk Of Bias In Non-Randomised Studies - of Interventions (ROBINS-I)*⁴.

Após a finalização da extração dos dados, as tabelas foram editadas de modo a auxiliar na interpretação dos achados pelos especialistas. A seguir, podem ser consultadas as estratégias de busca, síntese e avaliação das evidências para cada uma das questões PICO avaliadas para o presente PCDT.

MATERIAL SUPLEMENTAR 1

ÁCIDO ZOLEDRÔNICO PARA PACIENTES COM OSTEOPOROSE COM INTOLERÂNCIA OU DIFICULDADES DE DEGLUTIÇÃO DOS BISFOSFONATOS ORAIS⁵⁻⁶

Para a avaliação desta tecnologia, foi elaborada a seguinte pergunta de pesquisa: “Ácido zoledrônico é eficaz, seguro e custo-efetivo no tratamento de pacientes com osteoporose com intolerância ou dificuldades de deglutição dos bisfosfonatos orais, comparado a alendronato, risedronato, pamidronato ou placebo?”

Nesta pergunta, a população (P) foram os pacientes com osteoporose com intolerância ou dificuldades de deglutição dos bisfosfonatos orais; a intervenção (I) foi o ácido zoledrônico; o comparador alendronato, risedronato, pamidronato ou placebo (C); os *outcomes*/desfechos (O) primários ‘qualquer fratura osteoporótica’; e secundários eventos adversos graves e não graves e a densidade mineral óssea; o desenho de estudo incluído (S) foi ensaio clínico randomizado.

A seguir, são apresentados o processo de busca da evidência, triagem e seleção de estudos, resultados e síntese dos dados, avaliação do risco de viés e avaliação da certeza na evidência. A avaliação detalhada dessa tecnologia encontra-se no Relatório de Recomendação nº 741, de junho de 2022 - Ácido zoledrônico para pacientes com osteoporose com intolerância ou dificuldades de deglutição dos bisfosfonatos orais².

A) Busca da Evidência

Com base na pergunta estruturada no acrônimo PICOS, foi realizada uma busca em 10 de setembro de 2021 nas plataformas de busca PubMed e Embase. Não houve restrições com relação à data de publicação, mas houve em relação ao idioma na busca inicial para português, inglês e espanhol. As estratégias de busca podem ser vistas no **Quadro B**.

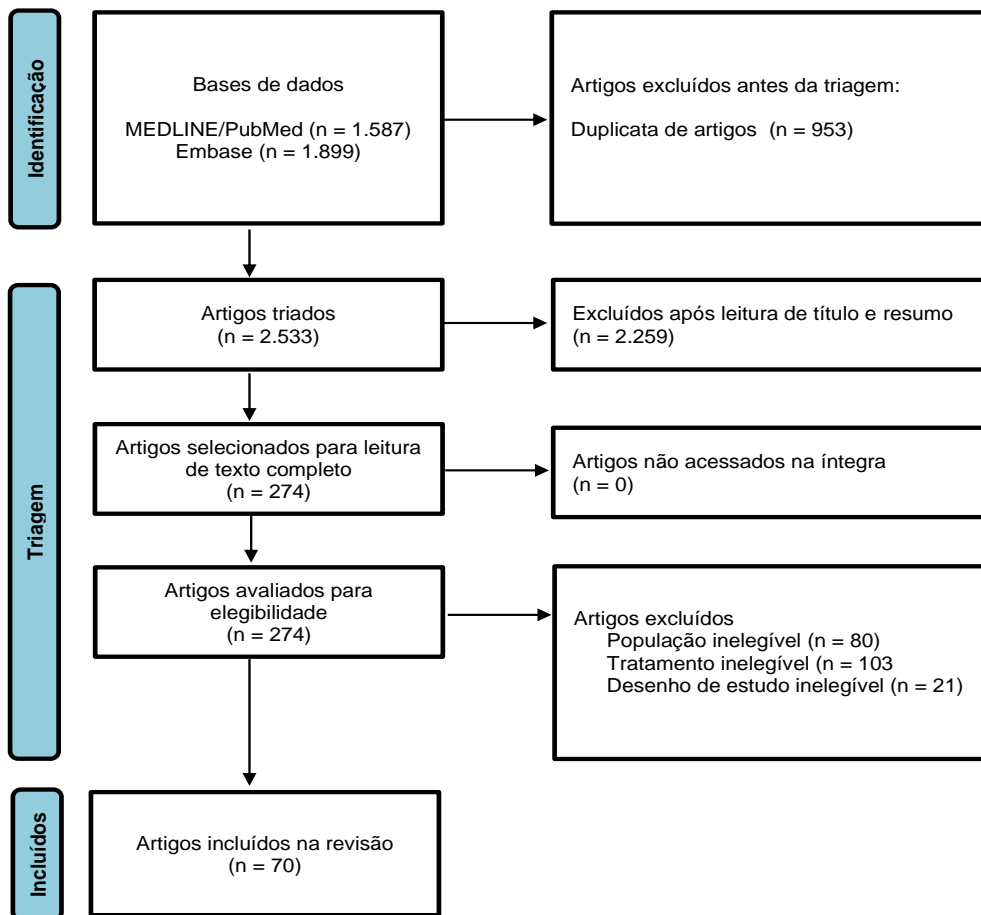
Quadro B - Estratégias de busca sobre o uso de ácido zoledrônico para tratamento da osteoporose.

Fonte de dados	Estratégia de busca	Estudos acessados
PubMed/Embase	((((osteoporosis[MeSH Terms]) OR (osteoporosis[Title/Abstract])) AND (((((((risedronate[MeSH Terms]) OR (risedronate[Title/Abstract])) OR (alendronate[Title/Abstract])) OR (alendronate[MeSH Terms])) OR (pamidronate[MeSH Terms])) OR (pamidronate[Title/Abstract])) OR (zoledronic acid[Title/Abstract])) OR (zoledronic acid[MeSH Terms]))) AND (((randomized controlled trial[Publication Type]) OR (Controlled clinical trial[Publication Type]) OR (randomized[Title/Abstract]) OR (randomly[Title/Abstract]) OR (trial[Title/Abstract])))	1.587
Embase	('osteoporosis'/exp OR osteoporosis) AND ('risedronic acid'/exp/mj OR 'alendronic acid'/exp/mj OR 'pamidronic acid'/exp/mj OR 'zoledronic acid'/exp/mj) AND ('randomized controlled trial'/exp OR 'randomized controlled trial' OR (randomized AND controlled AND ('trial'/exp OR trial)) OR 'controlled clinical trial'/exp OR 'controlled clinical trial' OR randomized:ti,ab,kw OR randomly:ti,ab,kw OR trial:ti,ab,kw)	1.899

B) Seleção dos estudos

A revisão sistemática avaliou 2.533 registros depois de remoção de duplicidades, dos quais 2.259 foram considerados irrelevantes durante a triagem e 204 foram excluídos após leitura dos textos na íntegra. Desta forma, foram incluídos 70 estudos na análise final. O fluxograma do processo de seleção dos estudos pode ser visto na **Figura B**.

Figura B - Fluxograma da seleção dos estudos.



C) Resultados e síntese de dados

Descrição dos estudos incluídos

Os estudos incluídos foram descritos narrativamente. As informações sobre cada um deles podem ser consultadas no Relatório de Recomendação nº 741, de junho de 2022², disponível no *site* da Conitec.

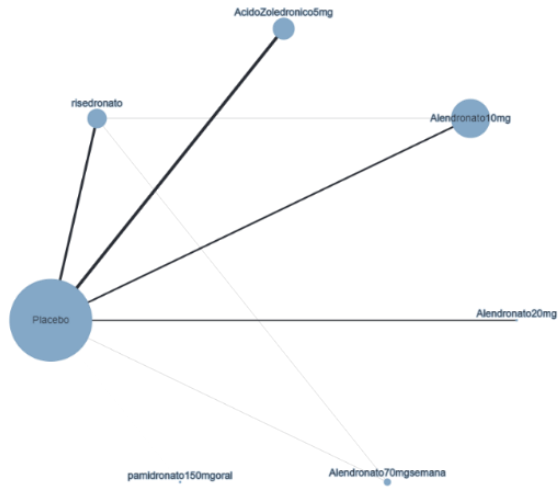
Síntese dos dados

Foram conduzidas meta-análises para os desfechos de fratura geral, fratura vertebral, fratura não vertebral, DMO em coluna, em colo femoral, quadril, trocanter, evento adverso, evento adverso grave e evento adverso gastrointestinal.

Fratura geral

A NMA (*network meta-analysis*) foi composta por 36 estudos, os quais totalizaram 32.901 participantes. A **Figura C** demonstra a rede, na qual o tamanho dos nós representa o número de estudos e a espessura das linhas representa o tamanho da amostra. A NMA permitiu comparar o efeito relativo entre qualquer par de intervenções. Para este desfecho, existem sete intervenções (ácido zoledrônico 5 mg, alendronato 10 mg, alendronato 20 mg, alendronato 70 mg semana, placebo, risedronato), com 21 estimativas de efeito relativo (**Quadro C**). Estes resultados foram apresentados usando uma matriz chamada tabela de classificação (ou *league table*), a qual contém todas as informações sobre a eficácia relativa e sua incerteza para todos os pares de intervenções possíveis. A NMA também verificou a contribuição de cada par de intervenções e de cada estudo no resultado apresentado na matriz.

Figura C - NMA para fratura geral em pacientes com osteoporose.



Ao considerar a NMA, o ácido zoledrônico possui menor risco para a ocorrência de fraturas quando comparado ao placebo (RR 0,762; IC95% 0,584 a 0,995) e não possui diferença significativa quando comparado aos demais tratamentos.

Quadro C - League table para fratura geral em pacientes com osteoporose.

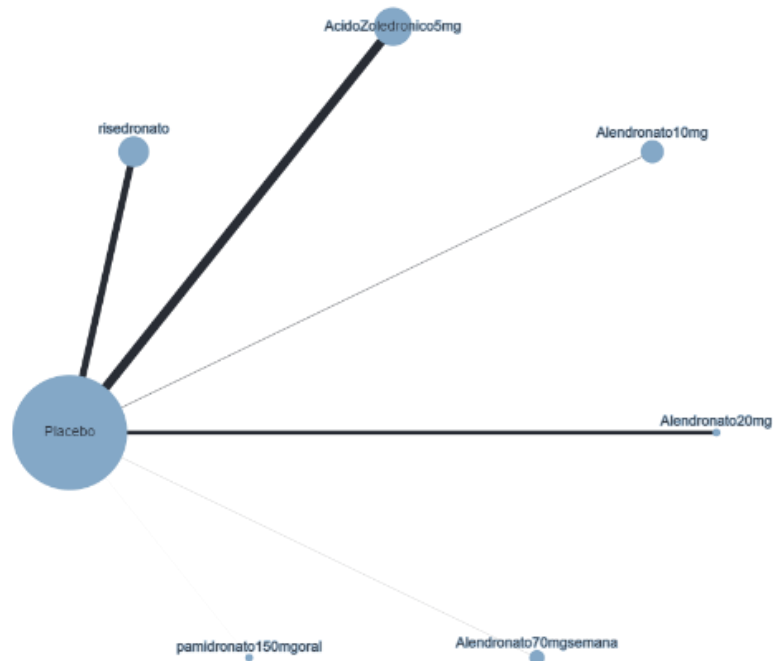
Ácido Zoledrônico 5 mg	1,008 (0,703 a 1,444)	0,873 (0,488 a 1,562)	0,899 (0,352 a 2,294)	2,287 (0,785 a 6,662)	0,762 (0,584 a 0,995)	1,362 (0,943 a 1,968)
0,992 (0,693 a 1,422)	Alendronato 10 mg	0,866 (0,489 a 1,534)	0,893 (0,354 a 2,253)	2,270 (0,784 a 6,575)	0,757 (0,594 a 0,964)	1,352 (0,976 a 1,872)
1,146 (0,640 a 2,050)	1,154 (0,652 a 2,044)	Alendronato 20 mg	1,030 (0,365 a 2,904)	2,620 (0,823 a 8,338)	0,873 (0,521 a 1,465)	1,560 (0,877 a 2,777)
1,112 (0,436 a 2,837)	1,120 (0,444 a 2,828)	0,971 (0,344 a 2,737)	Alendronato 70 mg semana	2,543 (0,646 a 10,015)	0,848 (0,345 a 2,081)	1,514 (0,615 a 3,731)
0,437 (0,150 a 1,274)	0,441 (0,152 a 1,276)	0,382 (0,120 a 1,215)	0,393 (0,100 a 1,548)	Pamidronato 150 mg oral	0,333 (0,118 a 0,939)	0,595 (0,205 a 1,729)
1,312 (1,005 a 1,712)	1,322 (1,037 a 1,684)	1,145 (0,682 a 1,921)	1,180 (0,481 a 2,895)	3,000 (1,065 a 8449)	Placebo	1,786 (1,385 a 2,303)
0,734 (0,508 a 1,061)	0,740 (0,534 a 1,024)	0,641 (0,360 a 1,141)	0,660 (0,268 a 1,627)	1,679 (0,578 a 4,878)	0,560 (0,434 a 0,722)	Risedronato

Legenda: estimativas de risco relativo e intervalos de confiança de 95%. Destacados em negrito as comparações com resultado significativo.

Fratura vertebral

A NMA foi composta por 16 estudos, os quais totalizaram 23.816 participantes. A **Figura D** demonstra a rede, na qual o tamanho dos nós representa o número de estudos e a espessura das linhas representa o tamanho da amostra. A NMA permitiu comparar o efeito relativo entre qualquer par de intervenções. Para este desfecho, existem sete intervenções (ácido zoledrônico 5 mg, alendronato 10 mg, alendronato 20 mg, alendronato 70 mg semana, placebo, risedronato), com 21 estimativas de efeito relativo (**Quadro D**).

Figura D - NMA para fratura vertebral em pacientes com osteoporose.



Ao considerar a NMA, o ácido zoledrônico possui menor risco para a ocorrência de fraturas vertebrais quando comparado ao alendronato 10 mg (RR 0,200; IC95% 0,049 a 0,815) e placebo (RR 0,343; IC95% 0,218 a 0,539) e não possui diferença significativa quando comparado aos demais tratamentos.

Quadro D - League table fratura vertebral em pacientes com osteoporose.

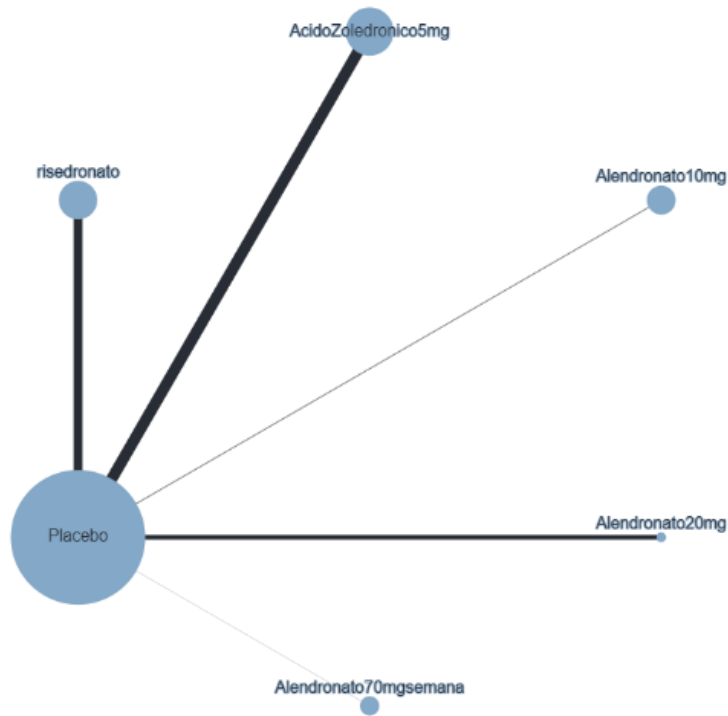
Ácido Zoledrônico 5 mg	0,200 (0,049 a 0,815)	0,560 (0,201 a 1,559)	3,210 (0,145 a 71,215)	0,579 (0,203 a 1,652)	0,343 (0,218 a 0,539)	0,857 (0,469 a 1,566)
4,989 (1,226 a 20,300)	Alendronato 10 mg	2,795 (0,556 a 14,057)	16,016 (0,566 a 452,822)	2,889 (0,565 a 14,761)	1,711 (0,453 a 6,462)	4,275 (1,067 a 17,126)
1,785 (0,642 a 4,966)	0,358 (0,071 a 1,799)	Alendronato 20 mg	5,730 (0,233 a 140,710)	1,034 (0,277 a 3,863)	0,612 (0,244 a 1,534)	1,530 (0,562 a 4,165)
0,312 (0,014 a 6,912)	0,062 (0,002 a 1,765)	0,175 (0,007 a 4,286)	Alendronato 70 mg semana	0,180 (0,007 a 4,466)	0,107 (0,005 a 2,294)	0,267 (0,012 a 5,881)
1,727 (0,605 a 4,926)	0,346 (0,068 a 1,768)	0,967 (0,259 a 3,616)	5,543 (0,224 a 137,222)	Pamidronato 150 mg oral	0,592 (0,230 a 1,525)	1,480 (0,530 a 4,133)
2,916 (1,857 a 4,579)	0,584 (0,155 a 2,207)	1,633 (0,652 a 4,092)	9,359 (0,436 a 200,899)	1,688 (0,656 a 4,348)	Placebo	2,499 (1,675 a 3,727)
1,167 (0,638 a 2,133)	0,234 (0,058 a 0,937)	0,654 (0,240 a 1,780)	3,746 (0,170 a 82,517)	0,676 (0,242 a 1,887)	0,400 (0,268 a 0,597)	Risedronato

Legenda: estimativas de risco relativo e intervalos de confiança de 95%. Destacados em negrito as comparações com resultado significativo.

Fratura não vertebral

A NMA foi composta por 15 estudos, os quais totalizaram 23.773 participantes. A **Figura E** demonstra a rede, na qual o tamanho dos nós representa o número de estudos e a espessura das linhas representa o tamanho da amostra. A NMA permitiu comparar o efeito relativo entre qualquer par de intervenções. Para este desfecho, existem seis intervenções (ácido zoledrônico 5 mg, alendronato 10 mg, alendronato 20 mg, alendronato 70 mg semana, placebo, risedronato), com 153 estimativas de efeito relativo (**Quadro E**).

Figura E - NMA para fratura vertebral em pacientes com osteoporose.



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

Quadro E - *League table* fratura não vertebral em pacientes com osteoporose.

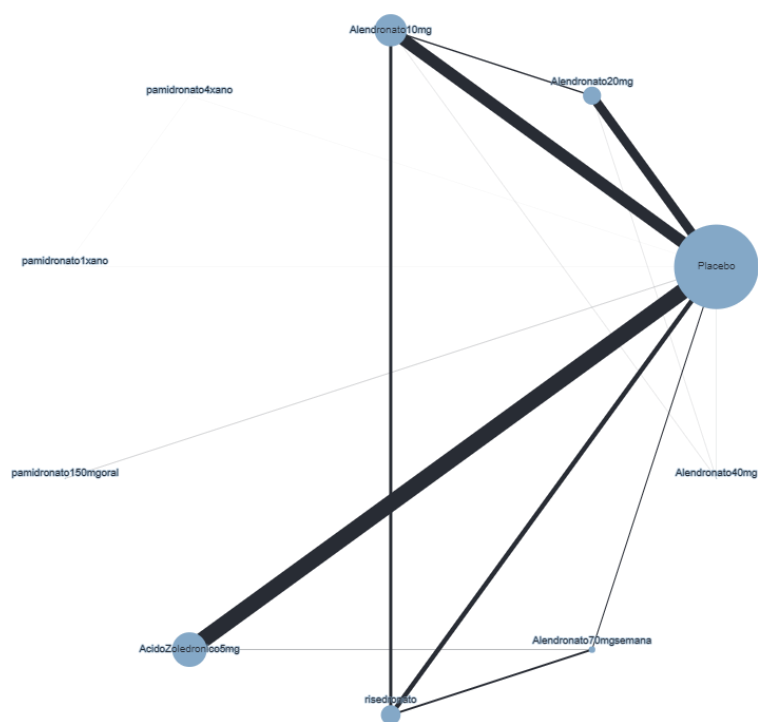
Ácido Zoledrônico 5 mg	0,929 (0,398 a 2,168)	1,147 (0,457 a 2,876)	0,319 (0,033 a 3,125)	1,020 (0,644 a 1,614)	1,490 (0,763 a 2,909)
1,077 (0,461 a 2,513)	Alendronato 10 mg	1,235 (0,424 a 3,594)	0,344 (0,033 a 3,587)	1,098 (0,539 a 2,238)	1,604 (0,677 a 3,800)
0,872 (0,348 a 2,188)	0,810 (0,278 a 2,358)	Alendronato 20 mg	0,279 (0,026 a 2,985)	0,889 (0,401 a 1,973)	1,299 (0,511 a 3,304)
3,131 (0,320 a 30,631)	2,908 (0,279 a 30,332)	3,590 (0,335 a 38,471)	Alendronato 70 mg semana	3,193 (0,342 a 29,809)	4,663 (0,474 a 45,883)
0,981 (0,619 a 1,552)	0,911 (0,447 a 1,857)	1,124 (0,507 a 2,494)	0,313 (0,034 a 2,924)	Placebo	1,461 (0,898 a 2,376)
0,671 (0,344 a 1,311)	0,624 (0,263 a 1,478)	0,770 (0,303 a 1,958)	0,214 (0,022 a 2,110)	0,685 (0,421 a 1,114)	Risedronato

Legenda: estimativas de risco relativo e intervalos de confiança de 95%. Destacados em negrito as comparações com resultado significativo.

Densidade mineral óssea – Coluna vertebral

A NMA foi composta por 48 estudos, os quais totalizaram 28.897 participantes. A **Figura F** demonstra a rede na qual o tamanho dos nós representa o número de estudos e a espessura das linhas representa o tamanho da amostra. A NMA permitiu comparar o efeito relativo entre qualquer par de intervenções. Para este desfecho, existem 10 intervenções (alendronato 10 mg, alendronato 20 mg, placebo, alendronato 40 mg, alendronato 5 mg, alendronato 1 mg, alendronato 2,5 mg, alendronato 70 mg, risedronato, ácido zoledrônico 5 mg, pamidronato 150 mg, risedronato 35 mg, pamidronato 1x ano, pamidronato 4x ano ácido zoledrônico 2 mg), com 43 estimativas de efeito relativo (**Quadro F**).

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



Ao considerar a obtenção do desfecho de densidade mineral óssea para coluna, a NMA demonstrou que o ácido zoledrônico possui aumento de 4,646% (IC95% 1,252 a 8,040) quando comparado ao placebo e não possui diferença significativa quando comparado ao demais tratamentos.

Quadro F - League table densidade mineral óssea da coluna vertebral em pacientes com osteoporose.

Ácido Zoledrônico 5 mg	-0,186 (-4,117 a 3,746)	-1,823 (-6,675 a 3,029)	-1,248 (-10,265 a 7,770)	0,503 (-4,730 a 5,737)	-2,113 (-10,011 a 5,785)	-1,654 (-12,542 a 9,234)	-2,254 (-13,273 a 8,764)	4,646 (1,252 a 8,040)	1,837 (-2,699 a 6,372)
0,186 (-3,746 a 4,117)	Alendronato 10 mg	-1,638 (-5,174 a 1,899)	-1,062 (-9,427 a 7,304)	0,689 (-4,181 a 5,559)	-1,928 (-9,336 a 5,481)	-1,469 (-12,007 a 9,069)	-2,069 (-12,742 a 8,604)	4,831 (2,827 a 6,836)	2,022 (-1,374 a 5,418)
1,823 (-3,029 a 6,675)	1,638 (-1,899 a 5,174)	Alendronato 20 mg	0,576 (-7,949 a 9,100)	2,326 (-3,344 a 7,997)	-0,290 (-8,223 a 7,643)	0,169 (-10,744 a 11,082)	-0,431 (-11,475 a 10,612)	6,469 (2,996 a 9,942)	3,660 (-0,903 a 8,222)
1,248 (-7,770 a 10,265)	1,062 (-7,304 a 9,427)	-0,576 (-9,100 a 7,949)	Alendronato 40 mg	1,751 (-7,731 a 11,232)	-0,866 (-11,852 a 10,120)	-0,407 (-13,706 a 12,892)	-1,007 (-14,413 a 12,399)	5,893 (-2,463 a 14,250)	3,084 (-5,776 a 11,944)
-0,503 (-5,737 a 4,730)	-0,689 (-5,559 a 4,181)	-2,326 (-7,997 a 3,344)	-1,751 (-11,232 a 7,731)	Alendronato 70 mg semana	-2,616 (-11,059 a 5,826)	-2,158 (-13,447 a 9,131)	-2,758 (-14,173 a 8,657)	4,142 (-0,375 a 8,660)	1,333 (-3,559 a 6,225)
2,113 (-5,785 a 10,011)	1,928 (-5,481 a 9,336)	0,290 (-7,643 a 8,223)	0,866 (-10,120 a 11,852)	2,616 (-5,826 a 11,059)	Pamidronato 150 mg oral	0,459 (-12,107 a 13,024)	-0,141 (-12,820 a 12,538)	6,759 (-0,373 a 13,891)	3,950 (-3,836 a 11,735)
1,654 (-9,234 a 12,542)	1,469 (-9,069 a 12,007)	-0,169 (-11,082 a 10,744)	0,407 (-12,892 a 13,706)	2,158 (-9,131 a 13,447)	-0,459 (-13,024 a 12,107)	Pamidronato 1x ano	-0,600 (-11,010 a 9,810)	6,300 (-4,045 a 16,645)	3,491 (-7,315 a 14,297)
2,254 (-8,764 a 13,273)	2,069 (-8,604 a 12,742)	0,431 (-10,612 a 11,475)	1,007 (-12,399 a 14,413)	2,758 (-8,657 a 14,173)	0,141 (-12,538 a 12,820)	0,600 (-9,810 a 11,010)	Pamidronato 4x ano	6,900 (-3,583 a 17,383)	4,091 (-6,847 a 15,029)
-4,646	-4,831	-6,469 (-9,942 a -2,996)	-5,893	-4,142	-6,759 (-13,891 a 0,373)	-6,300	-6,900	Placebo	-2,809

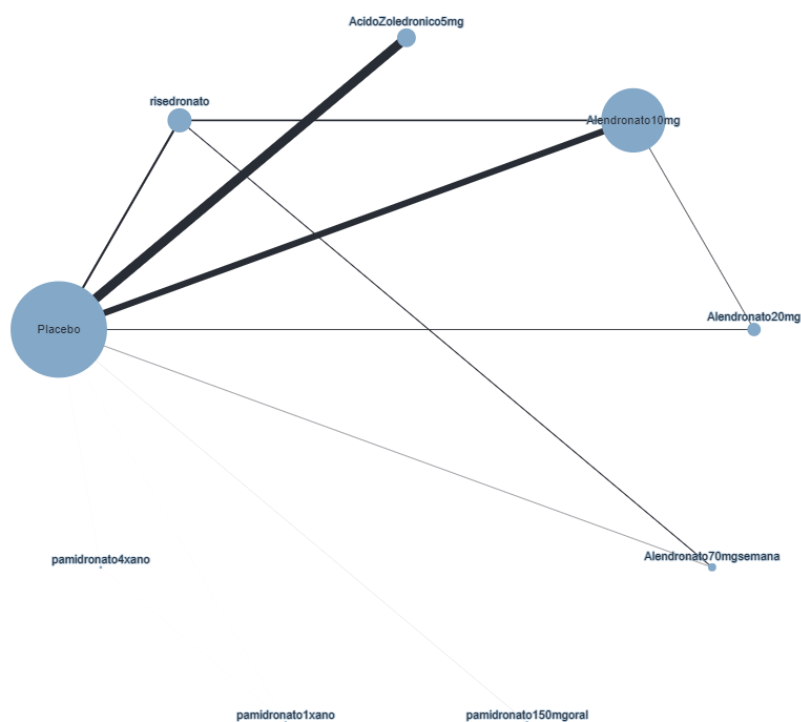
(-8,040 a -1,252)	(-6,836 a -2,827)		(-14,250 a 2,463)	(-8,660 a 0,375)		(-16,645 a 4,045)	(-17,383 a 3,583)		(-5,931 a 0,313)
-1,837 (-6,372 a 2,699)	-2,022 (-5,418 a 1,374)	-3,660 (-8,222 a 0,903)	-3,084 (-11,944 a 5,776)	-1,333 (-6,225 a 3,559)	-3,950 (-11,735 a 3,836)	-3,491 (-14,297 a 7,315)	-4,091 (-15,029 a 6,847)	2,809 (-0,313 a 5,931)	Risedronato

Legenda: estimativas de risco relativo e intervalos de confiança de 95%. Destacados em negrito as comparações com resultado significativo.

Densidade mineral óssea – Colo femoral

A NMA foi composta por 39 estudos, os quais totalizaram 23.451 participantes. A **Figura G** demonstra a rede, na qual o tamanho dos nós representa o número de estudos e a espessura das linhas representa o tamanho da amostra. A NMA permitiu comparar o efeito relativo entre qualquer par de intervenções. Para este desfecho, existem nove intervenções (ácido zoledrônico 5 mg, alendronato 10 mg, alendronato 20 mg, alendronato 70 mg semana, pamidronato 150 mg oral, pamidronato 1x IV, pamidronato 4x IV, placebo, risedronato), com 153 estimativas de efeito relativo (**Quadro G**).

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



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

Quadro G - League table densidade mineral óssea do colo femoral em pacientes com osteoporose.

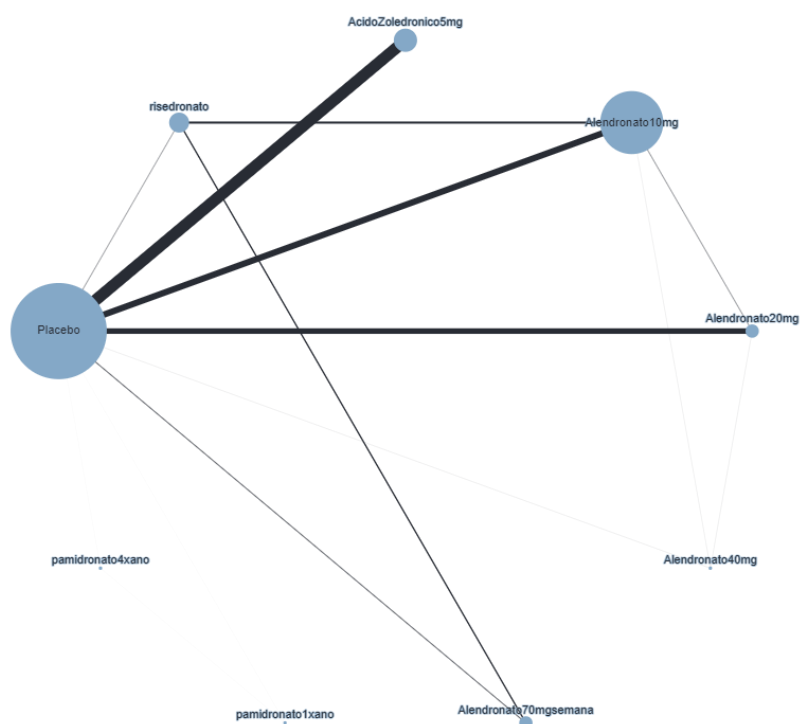
Ácido Zoledrônico 5 mg	-0,079 (-3,177 a 3,018)	-0,674 (-4,606 a 3,257)	0,756 (-4,146 a 5,659)	4,595 (-3,019 a 12,209)	-1,515 (-9,708 a 6,678)	-1,515 (-9,720 a 6,689)	2,785 (0,086 a 5,484)	1,648 (-2,033 a 5,328)
0,079 (-3,018 a 3,177)	Alendronato 10 mg	-0,595 (-3,454 a 2,264)	0,836 (-3,436 a 5,107)	4,674 (-2,606 a 11,954)	-1,436 (-9,319 a 6,448)	-1,436 (-9,331 a 6,460)	2,864 (1,344 a 4,384)	1,727 (-0,910 a 4,364)
0,674 (-3,257 a 4,606)	0,595 (-2,264 a 3,454)	Alendronato 20 mg	1,431 (-3,521 a 6,382)	5,269 (-2,403 a 12,941)	-0,841 (-9,088 a 7,406)	-0,841 (-9,099 a 7,418)	3,459 (0,600 a 6,318)	2,322 (-1,369 a 6,013)
-0,756 (-5,659 a 4,146)	-0,836 (-5,107 a 3,436)	-1,431 (-6,382 a 3,521)	Alendronato 70 mg semana	3,839 (-4,373 a 12,050)	-2,271 (-11,023 a 6,480)	-2,271 (-11,034 a 6,491)	2,029 (-2,064 a 6,121)	0,891 (-3,201 a 4,984)
-4,595 (-12,209 a 3,019)	-4,674 (-11,954 a 2,606)	-5,269 (-12,941 a 2,403)	-3,839 (-12,050 a 4,373)	Pamidronato 150 mg oral	-6,110 (-16,623 a 4,403)	-6,110 (-16,632 a 4,412)	-1,810 (-8,929 a 5,309)	-2,947 (-10,493 a 4,599)
1,515 (-6,678 a 9,708)	1,436 (-6,448 a 9,319)	0,841 (-7,406 a 9,088)	2,271 (-6,480 a 11,023)	6,110 (-4,403 a 16,623)	Pamidronato 1x ano	0,000 (-7,411 a 7,411)	4,300 (-3,436 a 12,036)	3,163 (-4,967 a 11,293)
1,515 (-6,689 a 9,720)	1,436 (-6,460 a 9,331)	0,841 (-7,418 a 9,099)	2,271 (-6,491 a 11,034)	6,110 (-4,412 a 16,632)	0,000 (-7,411 a 7,411)	Pamidronato 4x ano	4,300 (-3,448 a 12,048)	3,163 (-4,979 a 11,305)
-2,785 (-5,484 a -0,086)	-2,864 (-4,384 a -1,344)	-3,459 (-6,318 a -0,600)	-2,029 (-6,121 a 2,064)	1,810 (-5,309 a 8,929)	-4,300 (-12,036 a 3,436)	-4,300 (-12,048 a 3,448)	Placebo	-1,137 (-3,639 a 1,365)
-1,648 (-5,328 a 2,033)	-1,727 (-4,364 a 0,910)	-2,322 (-6,013 a 1,369)	-0,891 (-4,984 a 3,201)	2,947 (-4,599 a 10,493)	-3,163 (-11,293 a 4,967)	-3,163 (-11,305 a 4,979)	1,137 (-1,365 a 3,639)	Risedronato

Legenda: estimativas de risco relativo e intervalos de confiança de 95%. Destacados em negrito as comparações com resultado significativo.

Densidade mineral óssea – Quadril

A NMA foi composta por 32 estudos, os quais totalizaram 24.434 participantes. A **Figura H** demonstra a rede, na qual o tamanho dos nós representa o número de estudos e a espessura das linhas representa o tamanho da amostra. A NMA permitiu comparar o efeito relativo entre qualquer par de intervenções. Para este desfecho, existem nove intervenções (ácido zoledrônico 5 mg, alendronato 10 mg, alendronato 20 mg, alendronato 70 mg semana, pamidronato 150 mg oral, pamidronato 1x IV, pamidronato 4x IV, placebo, risedronato), com 153 estimativas de efeito relativo (**Quadro H**).

Figura H - NMA para densidade mineral óssea no quadril em pacientes com osteoporose



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

Quadro H - League table densidade mineral óssea do quadril em pacientes com osteoporose.

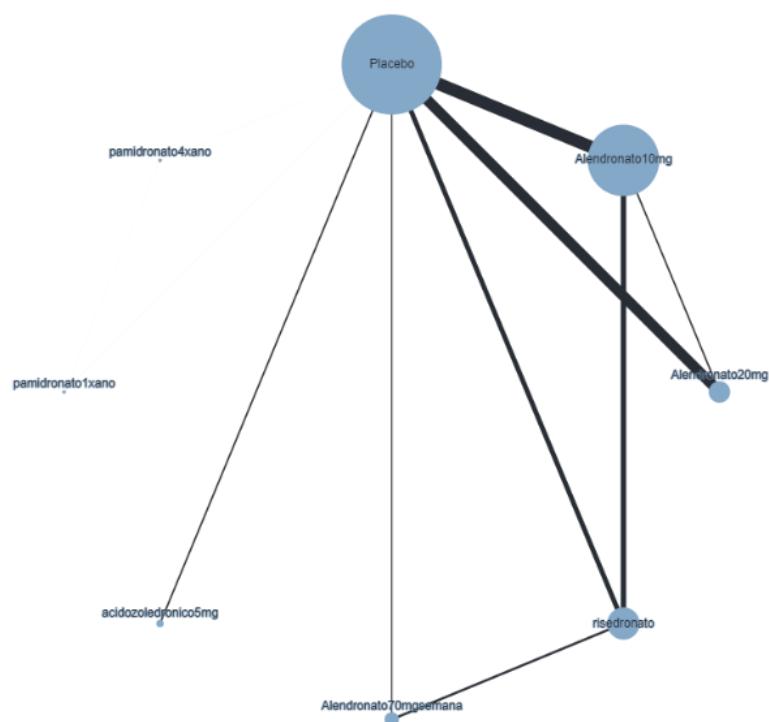
Ácido Zoledrônico 5 mg	0,634 (-2,330 a 3,598)	-0,034 (-3,939 a 3,872)	0,403 (-5,647 a 6,453)	1,526 (-2,645 a 5,697)	0,530 (-7,001 a 8,062)	-1,070 (-8,526 a 6,386)	3,730 (1,244 a 6,216)	2,472 (-1,341 a 6,284)
-0,634 (-3,598 a 2,330)	Alendronato 10 mg	-0,667 (-3,765 a 2,430)	-0,231 (-5,763 a 5,301)	0,892 (-2,682 a 4,466)	-0,104 (-7,394 a 7,187)	-1,704 (-8,916 a 5,509)	3,096 (1,482 a 4,710)	1,838 (-1,031 a 4,706)
0,034 (-3,872 a 3,939)	0,667 (-2,430 a 3,765)	Alendronato 20 mg	0,436 (-5,287 a 6,160)	1,560 (-2,898 a 6,017)	0,564 (-7,158 a 8,285)	-1,036 (-8,684 a 6,611)	3,764 (0,751 a 6,776)	2,505 (-1,537 a 6,547)
-0,403 (-6,453 a 5,647)	0,231 (-5,301 a 5,763)	-0,436 (-6,160 a 5,287)	Alendronato 40 mg	1,123 (-5,292 a 7,538)	0,127 (-8,871 a 9,125)	-1,473 (-10,409 a 7,462)	3,327 (-2,189 a 8,843)	2,068 (-4,056 a 8,193)
-1,526 (-5,697 a 2,645)	-0,892 (-4,466 a 2,682)	-1,560 (-6,017 a 2,898)	-1,123 (-7,538 a 5,292)	Alendronato 70 mg semana	-0,996 (-8,855 a 6,863)	-2,596 (-10,383 a 5,191)	2,204 (-1,145 a 5,553)	0,946 (-2,680 a 4,571)
-0,530 (-8,062 a 7,001)	0,104 (-7,187 a 7,394)	-0,564 (-8,285 a 7,158)	-0,127 (-9,125 a 8,871)	0,996 (-6,863 a 8,855)	Pamidronato 1x ano	-1,600 (-8,851 a 5,651)	3,200 (-3,909 a 10,309)	1,942 (-5,733 a 9,616)
1,070 (-6,386 a 8,526)	1,704 (-5,509 a 8,916)	1,036 (-6,611 a 8,684)	1,473 (-7,462 a 10,409)	2,596 (-5,191 a 10,383)	1,600 (-5,651 a 8,851)	Pamidronato 4x ano	4,800 (-2,230 a 11,830)	3,542 (-4,059 a 11,142)
-3,730 (-6,216 a -1,244)	-3,096 (-4,710 a -1,482)	-3,764 (-6,776 a -0,751)	-3,327 (-8,843 a 2,189)	-2,204 (-5,553 a 1,145)	-3,200 (-10,309 a 3,909)	-4,800 (-11,830 a 2,230)	Placebo	-1,258 (-4,149 a 1,632)
-2,472 (-6,284 a 1,341)	-1,838 (-4,706 a 1,031)	-2,505 (-6,547 a 1,537)	-2,068 (-8,193 a 4,056)	-0,946 (-4,571 a 2,680)	-1,942 (-9,616 a 5,733)	-3,542 (-11,142 a 4,059)	1,258 (-1,632 a 4,149)	Risedronato

Legenda: estimativas de risco relativo e intervalos de confiança de 95%. Destacados em negrito as comparações com resultado significativo.

Densidade mineral óssea – Trocanter

A NMA foi composta por 32 estudos, os quais totalizaram 18.888 participantes. A **Figura I** demonstra a rede, na qual o tamanho dos nós representa o número de estudos e a espessura das linhas representa o tamanho da amostra. A NMA permitiu comparar o efeito relativo entre qualquer par de intervenções. Para este desfecho, existem oito intervenções (ácido zoledrônico 5 mg, alendronato 10 mg, alendronato 20 mg, alendronato 70 mg semana, pamidronato 150 mg oral, pamidronato 1x IV, pamidronato 4x IV, placebo, risedronato), com 153 estimativas de efeito relativo (**Quadro I**).

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



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

Quadro I - League table densidade mineral óssea do trocanter em pacientes com osteoporose.

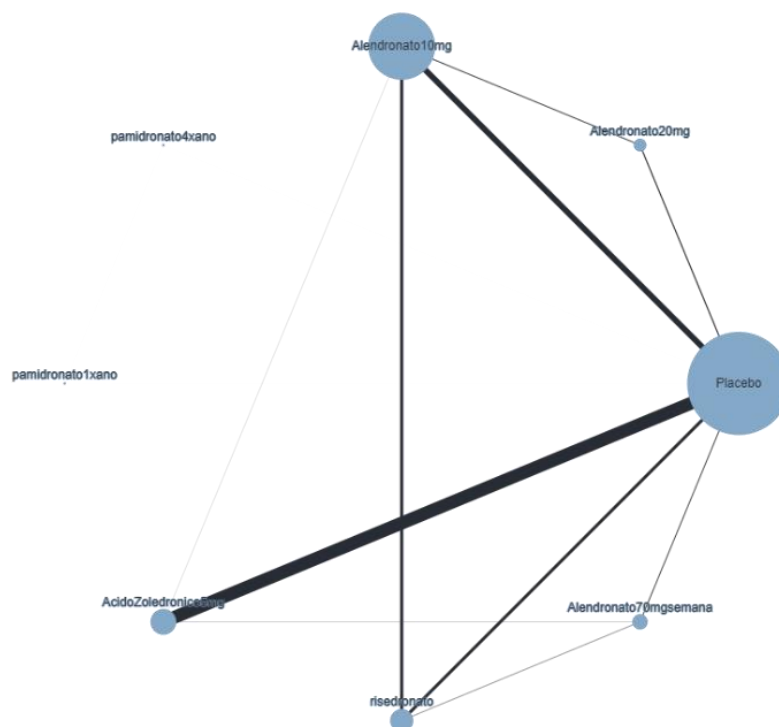
Ácido zoledrônico 5 mg	0,791 (-7,340 a 8,922)	0,939 (-7,798 a 9,677)	1,438 (-8,006 a 10,882)	1,725 (-12,332 a 15,782)	-1,975 (-16,338 a 12,388)	4,525 (-3,192 a 12,242)	2,081 (-6,524 a 10,686)
-0,791 (-8,922 a 7,340)	Alendronato 10 mg	0,148 (-4,053 a 4,348)	0,647 (-5,222 a 6,516)	0,934 (-11,092 a 12,959)	-2,766 (-15,147 a 9,614)	3,734 (1,173 a 6,294)	1,290 (-2,774 a 5,354)
-0,939 (-9,677 a 7,798)	-0,148 (-4,348 a 4,053)	Alendronato 20 mg	0,499 (-6,258 a 7,256)	0,786 (-11,658 a 13,229)	-2,914 (-15,701 a 9,873)	3,586 (-0,511 a 7,683)	1,142 (-4,271 a 6,556)
-1,438 (-10,882 a 8,006)	-0,647 (-6,516 a 5,222)	-0,499 (-7,256 a 6,258)	Alendronato 70 mg Semana	0,287 (-12,662 a 13,236)	-3,413 (-16,693 a 9,867)	3,087 (-2,357 a 8,530)	0,643 (-5,099 a 6,386)
-1,725 (-15,782 a 12,332)	-0,934 (-12,959 a 11,092)	-0,786 (-13,229 a 11,658)	-0,287 (-13,236 a 12,662)	Pamidronato 1x ano	-3,700 (-15,713 a 8,313)	2,800 (-8,950 a 14,550)	0,356 (-11,994 a 12,707)
1,975 (-12,388 a 16,338)	2,766 (-9,614 a 15,147)	2,914 (-9,873 a 15,701)	3,413 (-9,867 a 16,693)	3,700 (-8,313 a 15,713)	Pamidronato 4x ano	6,500 (-5,613 a 18,613)	4,056 (-8,641 a 16,753)
-4,525 (-12,242 a 3,192)	-3,734 (-6,294 a -1,173)	-3,586 (-7,683 a 0,511)	-3,087 (-8,530 a 2,357)	-2,800 (-14,550 a 8,950)	-6,500 (-18,613 a 5,613)	Placebo	-2,444 (-6,250 a 1,363)
-2,081 (-10,686 a 6,524)	-1,290 (-5,354 a 2,774)	-1,142 (-6,556 a 4,271)	-0,643 (-6,386 a 5,099)	-0,356 (-12,707 a 11,994)	-4,056 (-16,753 a 8,641)	2,444 (-1,363 a 6,250)	Risedronato

Legenda: estimativas de risco relativo e intervalos de confiança de 95%. Destacados em negrito as comparações com resultado significativo.

Evento adverso

A NMA foi composta por 46 estudos, os quais totalizaram 23.605 participantes. A **Figura J** demonstra a rede, na qual o tamanho dos nós representa o número de estudos e a espessura das linhas representa o tamanho da amostra. A NMA permitiu comparar o efeito relativo entre qualquer par de intervenções. Para este desfecho, existem oito intervenções (ácido zoledrônico 5 mg, alendronato 10 mg, alendronato 20 mg, alendronato 70 mg semana, pamidronato 150 mg oral, pamidronato 1x IV, pamidronato 4x IV, placebo, risedronato), com 153 estimativas de efeito relativo (**Quadro J**).

Figura J - NMA para evento adverso em pacientes com osteoporose.



Ao considerar a NMA, o ácido zoledrônico possui maior risco para a ocorrência de eventos adversos quando comparado ao alendronato 70 mg de uso semanal (RR 1,093; IC95% 1,009 a 1,184) e placebo (RR 1,048; IC95% 1,017 a 1,080).

Quadro J - League table de eventos adversos em pacientes com osteoporose.

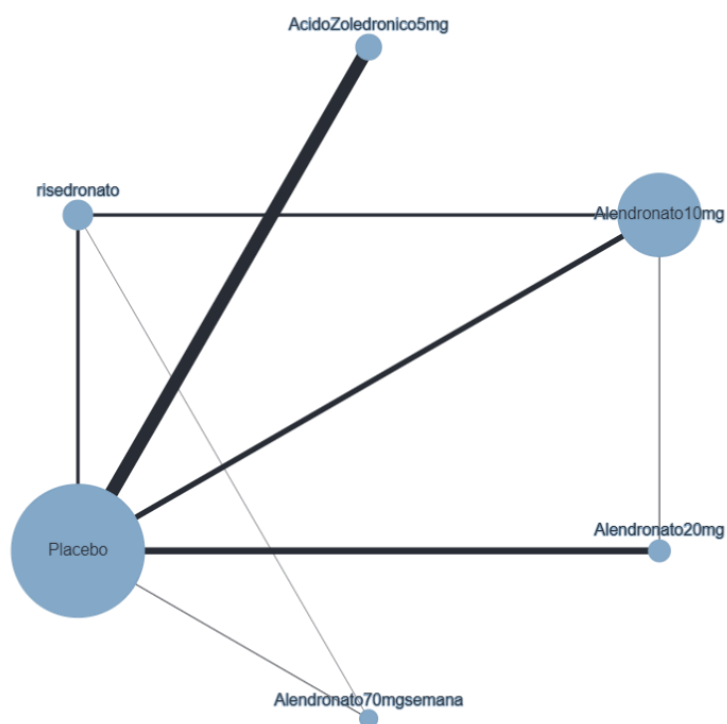
Ácido Zoledrônico 5 mg	1,028 (0,985 a 1,073)	1,030 (0,964 a 1,101)	1,093 (1,009 a 1,184)	1,048 (0,023 a 47,613)	1,048 (0,023 a 47,613)	1,048 (1,017 a 1,080)	1,040 (0,991 a 1,092)
0,973 (0,932 a 1,015)	Alendronato 10 mg	1,002 (0,945 a 1,062)	1,063 (0,980 a 1,153)	1,019 (0,022 a 46,312)	1,019 (0,022 a 46,312)	1,019 (0,989 a 1,051)	1,012 (0,972 a 1,054)
0,971 (0,908 a 1,037)	0,998 (0,941 a 1,058)	Alendronato 20 mg	1,061 (0,964 a 1,168)	1,017 (0,022 a 46,238)	1,017 (0,022 a 46,238)	1,017 (0,959 a 1,079)	1,010 (0,944 a 1,080)
0,915 (0,845 a 0,991)	0,941 (0,867 a 1,020)	0,942 (0,856 a 1,037)	Alendronato 70 mg semana	0,959 (0,021 a 43,584)	0,959 (0,021 a 43,584)	0,959 (0,888 a 1,035)	0,952 (0,878 a 1,031)
0,954 (0,021 a 43,341)	0,981 (0,022 a 44,563)	0,983 (0,022 a 44,661)	1,043 (0,023 a 47,408)	Pamidronato 1x ano	1,000 (0,022 a 45,422)	1,000 (0,022 a 45,422)	0,993 (0,022 a 45,092)
0,954 (0,021 a 43,341)	0,981 (0,022 a 44,563)	0,983 (0,022 a 44,661)	1,043 (0,023 a 47,408)	1,000 (0,022 a 45,422)	Pamidronato 4x ano	1,000 (0,022 a 45,422)	0,993 (0,022 a 45,092)
0,954 (0,926 a 0,983)	0,981 (0,951 a 1,011)	0,983 (0,926 a 1,043)	1,043 (0,966 a 1,126)	1,000 (0,022 a 45,422)	1,000 (0,022 a 45,422)	Placebo	0,993 (0,955 a 1,031)
0,961 (0,916 a 1,009)	0,988 (0,949 a 1,029)	0,990 (0,926 a 1,059)	1,051 (0,970 a 1,138)	1,008 (0,022 a 45,769)	1,008 (0,022 a 45,769)	1,008 (0,969 a 1,047)	Risedronato

Legenda: estimativas de risco relativo e intervalos de confiança de 95%. Destacados em negrito as comparações com resultado significativo.

Evento adverso grave

A NMA foi composta por 39 estudos, os quais totalizaram 26.296 participantes. A **Figura K** demonstra a rede, na qual o tamanho dos nós representa o número de estudos e a espessura das linhas representa o tamanho da amostra. A NMA permitiu comparar o efeito relativo entre qualquer par de intervenções. Para este desfecho, existem seis intervenções (ácido zoledrônico 5 mg, alendronato 10 mg, alendronato 20 mg, alendronato 70 mg semana, placebo, risedronato), com 153 estimativas de efeito relativo (**Quadro K**).

Figura K - NMA para evento adverso grave em pacientes com osteoporose.



Ao considerar a NMA, o ácido zoledrônico possui maior risco para a ocorrência de eventos adversos quando comparado ao alendronato 70 mg de uso semanal (RR 1,577; IC95% 1,020 a 2,438).

Quadro K - *League table* de evento adverso grave em pacientes com osteoporose.

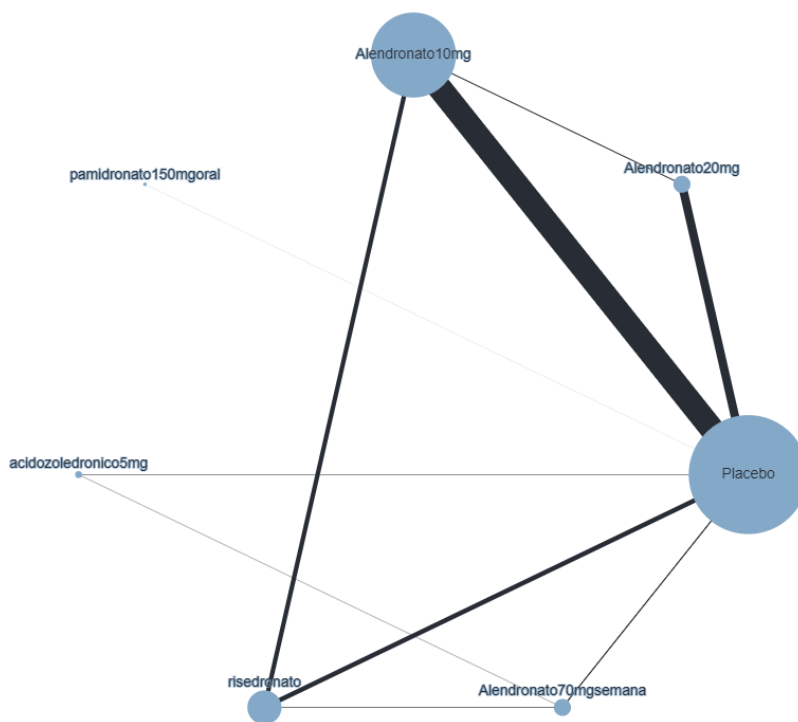
Ácido Zoledrônico 5 mg	1,044 (0,834 a 1,306)	0,972 (0,746 a 1,267)	1,577 (1,020 a 2,438)	0,984 (0,847 a 1,143)	0,960 (0,753 a 1,224)
0,958 (0,766 a 1,199)	Alendronato 10 mg	0,931 (0,720 a 1,205)	1,511 (0,977 a 2,337)	0,942 (0,797 a 1,114)	0,920 (0,749 a 1,130)
1,029 (0,789 a 1,341)	1,074 (0,830 a 1,389)	Alendronato 20 mg	1,622 (1,021 a 2,577)	1,012 (0,813 a 1,259)	0,988 (0,744 a 1,313)
0,634 (0,410 a 0,981)	0,662 (0,428 a 1,024)	0,616 (0,388 a 0,980)	Alendronato 70 mg semana	0,624 (0,414 a 0,939)	0,609 (0,395 a 0,939)
1,017 (0,875 a 1,181)	1,061 (0,898 a 1,254)	0,988 (0,794 a 1,230)	1,603 (1,065 a 2,413)	Placebo	0,976 (0,806 a 1,182)
1,041 (0,817 a 1,328)	1,087 (0,885 a 1,335)	1,012 (0,762 a 1,345)	1,642 (1,065 a 2,531)	1,024 (0,846 a 1,240)	Risedronato

Legenda: estimativas de risco relativo e intervalos de confiança de 95%. Destacados em negrito as comparações com resultado significativo.

Evento adverso gastrointestinal

A NMA foi composta por 39 estudos, os quais totalizaram 26.413 participantes. A **Figura L** demonstra a rede, na qual o tamanho dos nós representa o número de estudos e a espessura das linhas representa o tamanho da amostra. A NMA permitiu comparar o efeito relativo entre qualquer par de intervenções. Para este desfecho, existem sete intervenções (ácido zoledrônico 5 mg, alendronato 10 mg, alendronato 20 mg, alendronato 70 mg semana, placebo, risedronato), com 153 estimativas de efeito relativo (**Quadro L**).

Figura L - NMA para evento adverso gastrointestinal em pacientes com osteoporose.



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

Quadro L - League table de evento adverso gastrointestinal em pacientes com osteoporose.

Ácido Zoledrônico 5 mg	1,445 (0,791 a 2,641)	1,615 (0,872 a 2,989)	1,781 (0,949 a 3,342)	1,507 (0,675 a 3,361)	1,593 (0,876 a 2,898)	1,581 (0,859 a 2,909)
0,692 (0,379 a 1,265)	Alendronato 10 mg	1,118 (0,952 a 1,312)	1,233 (0,969 a 1,569)	1,043 (0,607 a 1,791)	1,103 (1,018 a 1,194)	1,094 (0,964 a 1,242)
0,619 (0,335 a 1,146)	0,895 (0,762 a 1,050)	Alendronato 20 mg	1,103 (0,839 a 1,451)	0,933 (0,536 a 1,625)	0,987 (0,852 a 1,144)	0,979 (0,809 a 1,185)
0,561 (0,299 a 1,053)	0,811 (0,638 a 1,032)	0,907 (0,689 a 1,192)	Alendronato 70 mg semana	0,846 (0,472 a 1,515)	0,895 (0,710 a 1,128)	0,888 (0,696 a 1,132)
0,664 (0,298 a 1,481)	0,959 (0,558 a 1,647)	1,072 (0,615 a 1,867)	1,182 (0,660 a 2,118)	Pamidronato 150 mg oral	1,058 (0,620 a 1,806)	1,050 (0,606 a 1,818)
0,628 (0,345 a 1,141)	0,907 (0,837 a 0,982)	1,013 (0,874 a 1,174)	1,118 (0,886 a 1,409)	0,945 (0,554 a 1,614)	Placebo	0,992 (0,875 a 1,125)
0,632 (0,344 a 1,164)	0,914 (0,805 a 1,037)	1,021 (0,844 a 1,236)	1,126 (0,884 a 1,436)	0,953 (0,550 a 1,650)	1,008 (0,889 a 1,142)	Risedronato

Legenda: estimativas de risco relativo e intervalos de confiança de 95%. Destacados em negrito as comparações com resultado significativo.

D) Avaliação do risco de viés

De modo geral, os estudos apresentaram algumas preocupações. No total, 15 estudos apresentaram baixo viés global; 30, algumas preocupações e 25, alto risco de viés. Os principais motivos para redução foram randomização, desvio das intervenções pretendidas, dados perdidos e mensuração do desfecho. A avaliação de cada estudo está descrita no **Quadro M**.

Quadro M - Sumário da avaliação do risco de viés dos ECR por meio da ferramenta Rob2.

Estudo	Randomização	Desvio das intervenções pretendidas	Dados perdidos	Mensuração do desfecho	Seleção do resultado relatado	Viés global
Adachi 2009 ⁽¹⁴⁾	+	+	?	+	+	?
Adami 1993 ⁽¹⁵⁾	+	+	+	?	+	?
Adami 1995 ⁽¹⁶⁾	-	+	+	+	+	-
Ascott-Evans 2003 ⁽¹⁷⁾	+	?	+	+	?	?
Bai 2013 ⁽¹⁸⁾	-	-	-	?	-	-
Bauer 2000 ⁽¹⁹⁾	+	+	+	+	+	+
Bell 2002 ⁽²⁰⁾	+	?	+	+	+	?
Black 2015 ⁽²¹⁾	+	+	?	+	?	?
Bone 2000 ⁽²²⁾	-	+	+	?	+	-
Bonnick 2006 ⁽²³⁾	+	+	-	+	+	-
Bonnick 2007 ⁽²⁴⁾	+	+	-	+	?	-
Boonen 2009 ⁽²⁵⁾	?	?	+	?	+	?
Boonen 2012 ⁽²⁶⁾	+	?	?	?	+	?
Boutsen 2001 ⁽²⁷⁾	-	+	+	+	-	-
Brumsen 2002 ⁽²⁸⁾	+	+	?	+	+	?
Chao 2013 ⁽²⁹⁾	+	-	-	-	-	-
Chesnut 1995 ⁽³⁰⁾	-	+	+	?	+	-
Chevrel 2006 ⁽³¹⁾	+	-	+	+	+	-
Clemmesen 1997 ⁽³²⁾	-	+	?	+	+	-
Cryer 2005 ⁽³³⁾	+	+	-	+	+	-
Devogelaer 1996 ⁽³⁴⁾	-	+	+	?	+	-
Downs 2000 ⁽³⁵⁾	-	?	?	+	+	-
Eastell 2011 ⁽³⁶⁾	-	?	+	+	+	-
Eisman 2004 ⁽³⁷⁾	+	+	+	+	+	?
FIT I 1996 ⁽³⁸⁾	+	+	+	+	+	+
FIT II 1998 ⁽³⁹⁾	+	+	+	+	+	+
Fogelman 2000 ⁽⁴⁰⁾	+	+	-	+	+	-
FOSIT 1999 ⁽⁴¹⁾	-	+	+	+	+	-
Greenspan 1998 ⁽⁴²⁾	-	+	+	?	?	-
Greenspan 2002 ⁽⁴³⁾	+	+	+	?	?	?

Estudo	Randomização	Desvio das intervenções pretendidas	Dados perdidos	Mensuração do desfecho	Seleção do resultado relatado	Viés global
Greenspan 2003 ⁽⁴⁴⁾	+	+	+	+	+	+
Greenspan et al 2015 ⁽⁴⁵⁾	+	+	+	+	+	+
HIP 2001 ⁽⁴⁶⁾	+	+	?	+	+	?
HORIZON-PFT ^(47, 48)	+	+	+	+	+	+
Hosking 2003 ⁽⁴⁹⁾	+	+	?	+	+	?
Huang 2017 ⁽⁵⁰⁾	+	?	?	+	?	?
Hwang et al 2011 ⁽⁵¹⁾	+	+	+	+	-	-
Ilter 2006 ⁽⁵²⁾	-	+	-	+	+	+
Ito 2018 ⁽⁵³⁾	+	+	+	+	?	?
Johnell 2002 ⁽⁵⁴⁾	+	+	+	+	+	+
Kalder 2015 ⁽⁵⁵⁾	+	+	+	+	+	+
Kung 2000 ⁽⁵⁶⁾	+	?	+	+	+	?
Lau 2000 ⁽⁵⁷⁾	+	+	?	+	+	?
Lems 2006 ⁽⁵⁸⁾	-	?	+	+	+	-
Leung 2005 ⁽⁵⁹⁾	+	?	+	+	+	?
Lewiecki 2007 ⁽⁶⁰⁾	+	+	-	+	+	-
Liang 2017 ⁽⁶¹⁾	+	+	-	+	+	-
Lindsay 1999 ⁽⁶²⁾	+	?	?	+	?	?
McClung 1998 ⁽⁶³⁾	+	?	?	+	+	?
McClung 2006 ⁽⁶⁴⁾	+	+	?	+	+	+
McClung 2007 ⁽⁶⁵⁾	+	+	+	+	+	+
McClung 2009 ⁽⁶⁶⁾	+	+	+	+	+	+
Miller 2004 ⁽⁶⁷⁾	+	+	-	+	+	-
Murphy 2001 ⁽⁶⁸⁾	+	?	?	+	+	?
Nakamura 2017 ⁽⁶⁹⁾	+	?	+	+	+	?
Orwoll 2000 ⁽⁷⁰⁾	+	?	+	+	?	?
Orwoll 2010 ⁽⁷¹⁾	+	?	+	+	+	?
Paggiosi 2014 ⁽⁷²⁾	+	+	-	+	+	-
Palomba 2002 ⁽⁷³⁾	+	?	+	+	?	?
Reid 1994 ⁽⁷⁴⁾	+	+	?	+	?	?
Reid 2002 ⁽⁷⁵⁾	+	+	+	+	+	+
Reid 2008 ⁽⁷⁶⁾	+	+	?	+	+	?
Rosen 2005 ⁽⁷⁷⁾	+	?	-	+	?	-
Saag 1998 ⁽⁷⁸⁾	?	+	+	+	?	?

Estudo	Randomização	Desvio das intervenções pretendidas	Dados perdidos	Mensuração do desfecho	Seleção do resultado relatado	Viés global
Saag 2007 ⁽⁷⁹⁾	+	?	+	+	?	?
Shiraki 2003 ⁽⁸⁰⁾	+	?	+	+	?	?
Stoch 2009 ⁽⁸¹⁾	+	?	+	+	?	?
Tucci 1996 ⁽⁸²⁾	-	+	+	?	+	-
VERT-MN 2000 ⁽⁸³⁾	-	+	+	+	?	?
VERT-NA 1999 ⁽⁸⁴⁾	+	+	+	+	+	+

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

E) Avaliação da certeza na evidência

Os Quadros N a W descrevem a avaliação da certeza da evidência por desfecho.

Quadro N - Avaliação geral da evidência – fratura geral.

Comparações	n	Viés do estudo	Viés de publicação	Evidência indireta	Imprecisão	Heterogeneidade	Incoerência	Avaliação Final
Ácido Zoledrônico 5 mg - Placebo	9	AP	BR	NP	NP	GP	NP	Baixo
Alendronato 10 mg - Placebo	15	AP	BR	NP	NP	GP	GP	Muito Baixo
Alendronato 10 mg - Risedronato	1	AP	BR	NP	GP	NP	GP	Muito Baixo
Alendronato 20 mg - Placebo	1	NP	BR	NP	GP	NP	NP	Moderado
Alendronato 70 mg semana - Placebo	3	AP	BR	NP	GP	NP	NP	Baixo
Alendronato 70 mg semana - risedronato	1	AP	BR	NP	GP	NP	NP	Baixo
Pamidronato 150 mg oral - Placebo	1	AP	BR	NP	NP	GP	NP	Baixo
Placebo - risedronato	7	AP	BR	NP	NP	NP	GP	Baixo
Ácido Zoledrônico 5 mg – Alendronato 10 mg	0	AP	BR	NP	GP	NP	NP	Baixo
Ácido zoledrônico 5 mg – Alendronato 20 mg	0	NP	BR	NP	GP	NP	NP	Moderado
Ácido Zoledrônico 5 mg – Alendronato 70 mg semana	0	AP	BR	NP	GP	NP	NP	Baixo
Ácido Zoledrônico 5 mg – Pamidronato 150 mg oral	0	AP	BR	NP	GP	NP	NP	Baixo
Ácido Zoledrônico 5 mg – risedronato	0	AP	BR	NP	GP	NP	NP	Baixo
Alendronato 10 mg – Alendronato 20 mg	0	AP	BR	NP	GP	NP	NP	Baixo
Alendronato 10 mg – Alendronato 70 mg semana	0	AP	BR	NP	GP	NP	NP	Baixo
Alendronato 10 mg – pamidronato 150 mg oral	0	AP	BR	NP	GP	NP	NP	Baixo
Alendronato 20 mg – Alendronato 70 mg semana	0	AP	BR	NP	GP	NP	NP	Baixo
Alendronato 20 mg - pamidronato 150 mg oral	0	AP	BR	NP	GP	NP	NP	Baixo

Comparações	n	Viés do estudo	Viés de publicação	Evidência indireta	Imprecisão	Heterogeneidade	Incoerência	Avaliação Final
Alendronato 20 mg - risedronato	0	AP	BR	NP	GP	NP	NP	Baixo
Alendronato 70 mg semana – pamidronato 150 mg oral	0	AP	BR	NP	GP	NP	NP	Baixo
Pamidronato 150 mg oral - risedronato	0	AP	BR	NP	GP	NP	NP	Baixo

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

Quadro O - Avaliação geral da evidência – fratura vertebral.

Comparações	n	Viés do estudo	Viés de publicação	Evidência indireta	Imprecisão	Heterogeneidade	Incoerência	Avaliação final
Alendronato 10 mg - Placebo	3	GP	BR	NP	GP	NP	GP	Muito baixo
Alendronato 20 mg - Placebo	1	NP	BR	NP	GP	NP	GP	Muito baixo
Alendronato 70 mg semana - Placebo	2	AP	BR	NP	GP	NP	GP	Muito baixo
Pamidronato 150 mg oral - Placebo	1	AP	BR	NP	GP	NP	GP	Muito baixo
Placebo - risedronato	4	AP	BR	NP	NP	NP	GP	Baixo
Ácido Zoledrônico 5mg - Alendronato 10 mg	0	AP	BR	NP	NP	GP	GP	Muito baixo
Ácido Zoledrônico 5mg - Alendronato 20 mg	0	NP	BR	NP	GP	NP	GP	Muito baixo
Ácido Zoledrônico 5mg - Alendronato 70 mg semana	0	AP	BR	NP	GP	NP	GP	Muito baixo
Ácido Zoledrônico 5mg - pamidronato 150 mg oral	0	AP	BR	NP	GP	NP	GP	Muito baixo
Ácido Zoledrônico 5 mg - risedronato	0	AP	BR	NP	GP	NP	GP	Muito baixo
Alendronato 10 mg - Alendronato 20 mg	0	AP	BR	NP	GP	NP	GP	Muito baixo
Alendronato 10 mg - Alendronato 70 mg semana	0	GP	BR	NP	GP	NP	GP	Muito baixo
Alendronato 10 mg - pamidronato 150 mg oral	0	AP	BR	NP	GP	NP	GP	Muito baixo
Alendronato 10 mg - risedronato	0	AP	BR	NP	NP	GP	GP	Muito baixo
Alendronato 20 mg - Alendronato 70 mg semana	0	AP	BR	NP	GP	NP	GP	Muito baixo
Alendronato 20 mg - pamidronato 150 mg oral	0	AP	BR	NP	GP	NP	GP	Muito baixo
Alendronato 20 mg - risedronato	0	AP	BR	NP	GP	NP	GP	Muito baixo
Alendronato 70 mg semana - pamidronato 150 mg oral	0	AP	BR	NP	GP	NP	GP	Muito baixo
Alendronato 70 mg semana - risedronato	0	AP	BR	NP	GP	NP	GP	Muito baixo
Pamidronato 150 mg oral - risedronato	0	AP	BR	NP	GP	NP	GP	Muito baixo

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

Quadro P - Avaliação geral da evidência – fratura não vertebral.

Comparações	n	Viés do estudo	Viés de publicação	Evidência indireta	Imprecisão	Heterogeneidade	Incoerência	Avaliação final
Ácido Zoledrônico 5 mg - Placebo	5	AP	BR	NP	GP	NP	GP	Muito baixo
Alendronato 10 mg - Placebo	3	GP	BR	NP	GP	NP	GP	Muito baixo
Alendronato 20 mg - Placebo	1	NP	BR	NP	GP	NP	GP	Muito baixo
Alendronato 70 mg semana - Placebo	2	AP	BR	NP	GP	NP	GP	Muito baixo
Placebo - risedronato	4	AP	BR	NP	GP	NP	GP	Muito baixo
Ácido Zoledrônico 5 mg - Alendronato 10 mg	0	AP	BR	NP	GP	NP	GP	Muito baixo
Ácido Zoledrônico 5 mg - Alendronato 20 mg	0	NP	BR	NP	GP	NP	GP	Muito baixo
Ácido Zoledrônico 5 mg - Alendronato 70 mg semana	0	AP	BR	NP	GP	NP	GP	Muito baixo
Ácido Zoledrônico 5 mg - risedronato	0	AP	BR	NP	GP	NP	GP	Muito baixo
Alendronato 10 mg - Alendronato 20 mg	0	AP	BR	NP	GP	NP	GP	Muito baixo
Alendronato 10 mg - Alendronato 70 mg semana	0	AP	BR	NP	GP	NP	GP	Muito baixo
Alendronato 10 mg - risedronato	0	AP	BR	NP	GP	NP	GP	Muito baixo
Alendronato 20 mg - Alendronato 70 mg semana	0	AP	BR	NP	GP	NP	GP	Muito baixo
Alendronato 20 mg - risedronato	0	NP	BR	NP	GP	NP	GP	Muito baixo
Alendronato 70 mg semana - risedronato	0	AP	BR	NP	GP	NP	GP	Muito baixo

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

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

Comparações	n	Viés do estudo	Viés de publicação	Evidência indireta	Imprecisão	Heterogeneidade	Incoerência	Avaliação final
Ácido Zoledrônico 5 mg - Alendronato 70 mg semana	1	AP	BR	NP	GP	NP	NP	Baixo
Ácido Zoledrônico 5 mg - Placebo	8	AP	BR	NP	NP	GP	NP	Baixo
Alendronato 10 mg - Alendronato 20 mg	6	GP	BR	NP	GP	NP	NP	Muito baixo
Alendronato 10 mg - Alendronato 40 mg	1	GP	BR	NP	GP	NP	NP	Muito baixo
Alendronato 10 mg - Placebo	22	AP	BR	NP	NP	GP	NP	Baixo
Alendronato 10 mg - risedronato	3	AP	BR	NP	GP	NP	NP	Baixo
Alendronato 20 mg - Alendronato 40 mg	1	GP	BR	NP	GP	NP	NP	Muito baixo
Alendronato 20 mg - Placebo	7	AP	BR	NP	NP	GP	NP	Baixo
Alendronato 40 mg - Placebo	1	GP	BR	NP	GP	NP	NP	Muito baixo
Alendronato 70 mg semana - Placebo	3	AP	BR	NP	GP	NP	NP	Baixo
Alendronato 70 mg semana - risedronato	2	AP	BR	NP	GP	NP	NP	Baixo
Pamidronato 150 mg oral - Placebo	2	AP	BR	NP	GP	NP	NP	Baixo
Pamidronato 1 x ano - Placebo	1	GP	BR	NP	GP	NP	NP	Muito baixo

Comparações	n	Viés do estudo	Viés de publicação	Evidência indireta	Imprecisão	Heterogeneidade	Incoerência	Avaliação final
Pamidronato 4 x ano - Placebo	1	GP	BR	NP	GP	NP	NP	Muito baixo
Placebo - risedronato	7	AP	BR	NP	GP	NP	NP	Baixo
Pamidronato 1 x ano - pamidronato 4 x ano	1	GP	BR	NP	GP	NP	NP	Muito baixo
Ácido Zoledrônico 5 mg - Alendronato 10 mg	0	AP	BR	NP	GP	NP	NP	Baixo
Ácido Zoledrônico 5 mg - Alendronato 20 mg	0	AP	BR	NP	GP	NP	NP	Baixo
Ácido Zoledrônico 5 mg - Alendronato 40 mg	0	AP	BR	NP	GP	NP	NP	Baixo
Ácido Zoledrônico 5 mg - pamidronato 150 mg oral	0	AP	BR	NP	GP	NP	NP	Baixo
Ácido Zoledrônico 5 mg - pamidronato 1 x ano	0	AP	BR	NP	GP	NP	NP	Baixo
Ácido Zoledrônico 5 mg - pamidronato 4 x ano	0	AP	BR	NP	GP	NP	NP	Baixo
Ácido Zoledrônico 5 mg - risedronato	0	AP	BR	NP	GP	NP	NP	Baixo
Alendronato 10 mg - Alendronato 70 mg semana	0	AP	BR	NP	GP	NP	NP	Baixo
Alendronato 10 mg - pamidronato 150 mg oral	0	AP	BR	NP	GP	NP	NP	Baixo
Alendronato 10 mg - pamidronato 1 x ano	0	GP	BR	NP	GP	NP	NP	Muito baixo

Comparações	n	Viés do estudo	Viés de publicação	Evidência indireta	Imprecisão	Heterogeneidade	Incoerência	Avaliação final
Alendronato 10 mg - pamidronato 4 x ano	0	GP	BR	NP	GP	NP	NP	Muito baixo
Alendronato 20 mg - Alendronato 70 mg semana	0	AP	BR	NP	GP	NP	NP	Baixo
Alendronato 20 mg - pamidronato 150 mg oral	0	AP	BR	NP	GP	NP	NP	Baixo
Alendronato 20 mg - pamidronato 1 x ano	0	GP	BR	NP	GP	NP	NP	Muito baixo
Alendronato 20 mg - pamidronato 4 x ano	0	GP	BR	NP	GP	NP	NP	Muito baixo
Alendronato 20 mg - risedronato	0	AP	BR	NP	GP	NP	NP	Baixo
Alendronato 40 mg - Alendronato 70 mg semana	0	GP	BR	NP	GP	NP	NP	Muito baixo
Alendronato 40 mg - pamidronato 150 mg oral	0	AP	BR	NP	GP	NP	NP	Baixo
Alendronato 40 mg - pamidronato 1 x ano	0	GP	BR	NP	GP	NP	NP	Muito baixo
Alendronato 40 mg - pamidronato 4 x ano	0	GP	BR	NP	GP	NP	NP	Muito baixo
Alendronato 40 mg - risedronato	0	GP	BR	NP	GP	NP	NP	Muito baixo
Alendronato 70 mg semana - pamidronato 150 mg oral	0	AP	BR	NP	GP	NP	NP	Baixo

Comparações	n	Viés do estudo	Viés de publicação	Evidência indireta	Imprecisão	Heterogeneidade	Incoerência	Avaliação final
Alendronato 70 mg semana - pamidronato 1 x ano	0	GP	BR	NP	GP	NP	NP	Muito baixo
Alendronato 70 mg semana - pamidronato 4 x ano	0	GP	BR	NP	GP	NP	NP	Muito baixo
Pamidronato 150 mg oral - pamidronato 1 x ano	0	GP	BR	NP	GP	NP	NP	Muito baixo
Pamidronato 150 mg oral - pamidronato 4 x ano	0	GP	BR	NP	GP	NP	NP	Muito baixo
Pamidronato 150 mg oral - risedronato	0	AP	BR	NP	GP	NP	NP	Baixo
Pamidronato 1 x ano - risedronato	0	GP	BR	NP	GP	NP	NP	Muito baixo
Pamidronato 4 x ano - risedronato	0	GP	BR	NP	GP	NP	NP	Muito baixo

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

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

Comparações	n	Viés do estudo	Viés de publicação	Evidência indireta	Imprecisão	Heterogeneidade	Incoerência	Avaliação final
Ácido Zoledrônico 5 mg - Placebo	7	AP	BR	NP	NP	GP	NP	Baixo
Alendronato 10 mg - Alendronato 20 mg	5	GP	BR	NP	GP	NP	NP	Muito baixo
Alendronato 10 mg - Placebo	19	AP	BR	NP	NP	GP	NP	Baixo
Alendronato 10 mg - risedronato	3	GP	BR	NP	GP	NP	NP	Muito baixo
Alendronato 20 mg - Placebo	5	GP	BR	NP	NP	GP	NP	Muito baixo
Alendronato 70 mg semana - Placebo	2	AP	BR	NP	GP	NP	NP	Baixo
Alendronato 70 mg semana - risedronato	2	AP	BR	NP	GP	NP	NP	Baixo
pamidronato 150 mg oral - Placebo	1	AP	BR	NP	GP	NP	NP	Baixo
pamidronato 1 x ano - Placebo	1	GP	BR	NP	GP	NP	NP	Muito baixo
pamidronato 4 x ano - Placebo	1	GP	BR	NP	GP	NP	NP	Muito baixo
Placebo - risedronato	5	AP	BR	NP	GP	NP	NP	Baixo
pamidronato 1 x ano - pamidronato 4 x ano	1	GP	BR	NP	GP	NP	NP	Muito baixo
Ácido Zoledrônico 5 mg - Alendronato 10 mg	0	AP	BR	NP	GP	NP	NP	Baixo
Ácido Zoledrônico 5 mg - Alendronato 20 mg	0	AP	BR	NP	GP	NP	NP	Baixo
Ácido Zoledrônico 5 mg - Alendronato 70 mg semana	0	AP	BR	NP	GP	NP	NP	Baixo

Comparações	n	Viés do estudo	Viés de publicação	Evidência indireta	Imprecisão	Heterogeneidade	Incoerência	Avaliação final
Ácido Zoledrônico 5 mg - pamidronato 150 mg oral	0	AP	BR	NP	GP	NP	NP	Baixo
Ácido Zoledrônico 5 mg - pamidronato 1 x ano	0	GP	BR	NP	GP	NP	NP	Muito baixo
Ácido Zoledrônico 5 mg - pamidronato 4 x ano	0	GP	BR	NP	GP	NP	NP	Muito baixo
Ácido Zoledrônico 5 mg - risedronato	0	AP	BR	NP	GP	NP	NP	Baixo
Alendronato 10 mg - Alendronato 70 mg semana	0	AP	BR	NP	GP	NP	NP	Baixo
Alendronato 10 mg - pamidronato 150 mg oral	0	AP	BR	NP	GP	NP	NP	Baixo
Alendronato 10 mg - pamidronato 1 x ano	0	GP	BR	NP	GP	NP	NP	Muito baixo
Alendronato 10 mg - pamidronato 4 x ano	0	GP	BR	NP	GP	NP	NP	Muito baixo
Alendronato 20 mg - Alendronato 70 mg semana	0	AP	BR	NP	GP	NP	NP	Baixo
Alendronato 20 mg - pamidronato 150 mg oral	0	AP	BR	NP	GP	NP	NP	Baixo
Alendronato 20 mg - pamidronato 1 x ano	0	GP	BR	NP	GP	NP	NP	Muito baixo
Alendronato 20 mg - pamidronato 4 x ano	0	GP	BR	NP	GP	NP	NP	Muito baixo
Alendronato 20 mg - risedronato	0	GP	BR	NP	GP	NP	NP	Muito baixo

Comparações	n	Viés do estudo	Viés de publicação	Evidência indireta	Imprecisão	Heterogeneidade	Incoerência	Avaliação final
Alendronato 70 mg semana - pamidronato 150 mg oral	0	AP	BR	NP	GP	NP	NP	Baixo
Alendronato 70 mg semana - pamidronato 1 x ano	0	GP	BR	NP	GP	NP	NP	Muito baixo
Alendronato 70 mg semana - pamidronato 4 x ano	0	GP	BR	NP	GP	NP	NP	Muito baixo
Pamidronato 150 mg oral - pamidronato 1 x ano	0	GP	BR	NP	GP	NP	NP	Muito baixo
Pamidronato 150 mg oral - pamidronato 4 x ano	0	GP	BR	NP	GP	NP	NP	Muito baixo
Pamidronato 150 mg oral - risedronato	0	AP	BR	NP	GP	NP	NP	Baixo
Pamidronato 1 x ano - risedronato	0	GP	BR	NP	GP	NP	NP	Muito baixo
Pamidronato 4 x ano - risedronato	0	GP	BR	NP	GP	NP	NP	Muito baixo

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

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

Comparações	n	Viés do estudo	Viés de publicação	Evidência indireta	Imprecisão	Heterogeneidade	Incoerência	Avaliação final
Ácido Zoledrônico 5 mg - Placebo	7	AP	BR	NP	NP	GP	NP	Baixo
Alendronato 10 mg - Alendronato 20 mg	3	GP	BR	NP	GP	NP	NP	Muito baixo
Alendronato 10 mg - Alendronato 40 mg	1	GP	BR	NP	GP	NP	NP	Muito baixo
Alendronato 10 mg - Placebo	14	AP	BR	NP	NP	GP	NP	Baixo
Alendronato 10 mg - risedronato	3	GP	BR	NP	GP	NP	NP	Muito baixo
Alendronato 20 mg - Alendronato 40 mg	1	GP	BR	NP	GP	NP	NP	Muito baixo
Alendronato 20 mg - Placebo	4	AP	BR	NP	NP	GP	NP	Baixo
Alendronato 40 mg - Placebo	1	GP	BR	NP	GP	NP	NP	Muito baixo
Alendronato 70 mg semana - Placebo	3	AP	BR	NP	GP	NP	NP	Baixo
Alendronato 70 mg semana - risedronato	2	AP	BR	NP	GP	NP	NP	Baixo
Pamidronato 1 x ano - Placebo	1	GP	BR	NP	GP	NP	NP	Muito baixo
Pamidronato 4 x ano - Placebo	1	GP	BR	NP	GP	NP	NP	Muito baixo
Placebo - risedronato	2	AP	BR	NP	GP	NP	NP	Baixo
Pamidronato 1 x ano - pamidronato 4 x ano	1	GP	BR	NP	GP	NP	NP	Muito baixo
Ácido Zoledrônico 5 mg - Alendronato 10 mg	0	AP	BR	NP	GP	NP	NP	Baixo
Ácido Zoledrônico 5 mg - Alendronato 20 mg	0	AP	BR	NP	GP	NP	NP	Baixo
Ácido Zoledrônico 5 mg - Alendronato 40 mg	0	AP	BR	NP	GP	NP	NP	Baixo
Ácido Zoledrônico 5 mg - Alendronato 70 mg semana	0	AP	BR	NP	GP	NP	NP	Baixo
Ácido Zoledrônico 5 mg - pamidronato 1 x ano	0	GP	BR	NP	GP	NP	NP	Muito baixo
Ácido Zoledrônico 5 mg - pamidronato 4 x ano	0	GP	BR	NP	GP	NP	NP	Muito baixo
Ácido Zoledrônico 5 mg - risedronato	0	AP	BR	NP	GP	NP	NP	Baixo
Alendronato 10 mg - Alendronato 70 mg semana	0	AP	BR	NP	GP	NP	NP	Baixo
Alendronato 10 mg - pamidronato 1 x ano	0	GP	BR	NP	GP	NP	NP	Muito baixo

Comparações	n	Viés do estudo	Viés de publicação	Evidência indireta	Imprecisão	Heterogeneidade	Incoerência	Avaliação final
Alendronato 10 mg - pamidronato 4 x ano	0	GP	BR	NP	GP	NP	NP	Muito baixo
Alendronato 20 mg - Alendronato 70 mg semana	0	AP	BR	NP	GP	NP	NP	Baixo
Alendronato 20 mg - pamidronato 1 x ano	0	GP	BR	NP	GP	NP	NP	Muito baixo
Alendronato 20 mg - pamidronato 4 x ano	0	GP	BR	NP	GP	NP	NP	Muito baixo
Alendronato 20 mg - risedronato	0	AP	BR	NP	GP	NP	NP	Baixo
Alendronato 40 mg - Alendronato 70 mg semana	0	GP	BR	NP	GP	NP	NP	Muito baixo
Alendronato 40 mg - pamidronato 1 x ano	0	GP	BR	NP	GP	NP	NP	Muito baixo
Alendronato 40 mg - pamidronato 4 x ano	0	GP	BR	NP	GP	NP	NP	Muito baixo
Alendronato 40 mg - risedronato	0	GP	BR	NP	GP	NP	NP	Muito baixo
Alendronato 70 mg semana - pamidronato 1 x ano	0	GP	BR	NP	GP	NP	NP	Muito baixo
Alendronato 70 mg semana - pamidronato 4 x ano	0	GP	BR	NP	GP	NP	NP	Muito baixo
Pamidronato 1 x ano - risedronato	0	GP	BR	NP	GP	NP	NP	Muito baixo
Pamidronato 4 x ano - risedronato	0	GP	BR	NP	GP	NP	NP	Muito baixo

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

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

Comparações	n	Viés do estudo	Viés de publicação	Evidência indireta	Imprecisão	Heterogeneidade	Incoerência	Avaliação final
Alendronato 10 mg - Alendronato 20 mg	5	AP	BR	NP	GP	NP	NP	Baixo
Alendronato 10 mg - Placebo	16	AP	BR	NP	NP	GP	NP	Baixo
Alendronato 10 mg - risedronato	3	AP	BR	NP	GP	NP	NP	Baixo
Alendronato 20 mg - Placebo	6	AP	BR	NP	GP	NP	NP	Baixo
Alendronato 70 mg semana - Placebo	3	AP	BR	NP	GP	NP	NP	Baixo
Alendronato 70 mg semana - risedronato	2	AP	BR	NP	GP	NP	NP	Baixo
Ácido Zoledrônico 5 mg - Placebo	2	AP	BR	NP	GP	NP	NP	Baixo
Pamidronato 1 x ano - Placebo	1	AP	BR	NP	GP	NP	NP	Baixo
Pamidronato 4 x ano - Placebo	1	AP	BR	NP	GP	NP	NP	Baixo
Placebo - risedronato	5	AP	BR	NP	GP	NP	NP	Baixo
Pamidronato 1 x ano - pamidronato 4 x ano	1	AP	BR	NP	GP	NP	NP	Baixo
Alendronato 10 mg - Alendronato 70 mg semana	0	AP	BR	NP	GP	NP	NP	Baixo
Ácido Zoledrônico 5 mg - Alendronato 10 mg	0	AP	BR	NP	GP	NP	NP	Baixo
Alendronato 10 mg - pamidronato 1 x ano	0	AP	BR	NP	GP	NP	NP	Baixo
Alendronato 10 mg - pamidronato 4 x ano	0	AP	BR	NP	GP	NP	NP	Baixo
Alendronato 20 mg - Alendronato 70 mg semana	0	AP	BR	NP	GP	NP	NP	Baixo
Ácido Zoledrônico 5 mg - Alendronato 20 mg	0	AP	BR	NP	GP	NP	NP	Baixo
Alendronato 20 mg - pamidronato 1 x ano	0	AP	BR	NP	GP	NP	NP	Baixo
Alendronato 20 mg - pamidronato 4 x ano	0	AP	BR	NP	GP	NP	NP	Baixo
Alendronato 20 mg - risedronato	0	AP	BR	NP	GP	NP	NP	Baixo

Comparações	n	Viés do estudo	Viés de publicação	Evidência indireta	Imprecisão	Heterogeneidade	Incoerência	Avaliação final
Ácido Zoledrônico 5 mg - Alendronato 70 mg semana	0	AP	BR	NP	GP	NP	NP	Baixo
Alendronato 70 mg semana - pamidronato 1 x ano	0	AP	BR	NP	GP	NP	NP	Baixo
Alendronato 70 mg semana - pamidronato 4 x ano	0	AP	BR	NP	GP	NP	NP	Baixo
Ácido Zoledrônico 5 mg - pamidronato 1 x ano	0	AP	BR	NP	GP	NP	NP	Baixo
Ácido Zoledrônico 5 mg - pamidronato 4 x ano	0	AP	BR	NP	GP	NP	NP	Baixo
Ácido Zoledrônico 5 mg - risedronato	0	AP	BR	NP	GP	NP	NP	Baixo
Pamidronato 1 x ano - risedronato	0	AP	BR	NP	GP	NP	NP	Baixo
Pamidronato 4 x ano - risedronato	0	AP	BR	NP	GP	NP	NP	Baixo

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

Quadro U - Avaliação geral da evidência – evento adverso.

Comparações	n	Viés do estudo	Viés de publicação	Evidência indireta	Imprecisão	Heterogeneidade	Incoerência	Avaliação final
Ácido Zoledrônico 5 mg - Alendronato 10 mg	1	AP	BR	NP	GP	NP	GP	Muito baixo
Ácido Zoledrônico 5 mg - Alendronato 70 mg semana	1	AP	BR	NP	NP	GP	NP	Baixo
Ácido Zoledrônico 5 mg - Placebo	8	AP	BR	NP	NP	GP	NP	Baixo
Alendronato 10 mg - Alendronato 20 mg	5	AP	BR	NP	GP	NP	NP	Baixo
Alendronato 10 mg - Placebo	22	GP	BR	NP	GP	NP	NP	Muito baixo
Alendronato 10 mg - risedronato	3	AP	BR	NP	GP	NP	NP	Baixo
Alendronato 20 mg - Placebo	5	GP	BR	NP	GP	NP	NP	Muito baixo
Alendronato 70 mg semana - Placebo	4	AP	BR	NP	GP	NP	NP	Baixo
Alendronato 70 mg semana - risedronato	1	AP	BR	NP	GP	NP	NP	Baixo
Pamidronato 1 x ano - Placebo	1	GP	BR	NP	GP	NP	GP	Muito baixo
Pamidronato 4 x ano - Placebo	1	GP	BR	NP	GP	NP	GP	Muito baixo
Placebo - risedronato	6	AP	BR	NP	GP	NP	NP	Baixo
Pamidronato 1 x ano - pamidronato 4 x ano	1	GP	BR	NP	GP	NP	GP	Muito baixo
Ácido Zoledrônico 5 mg - Alendronato 20 mg	0	AP	BR	NP	GP	NP	GP	Muito baixo
Ácido Zoledrônico 5 mg - pamidronato 1 x ano	0	AP	BR	NP	GP	NP	GP	Muito baixo
Ácido Zoledrônico 5 mg - pamidronato 4 x ano	0	AP	BR	NP	GP	NP	GP	Muito baixo
Ácido Zoledrônico 5 mg - risedronato	0	AP	BR	NP	GP	NP	GP	Muito baixo
Alendronato 10 mg - Alendronato 70 mg semana	0	AP	BR	NP	GP	NP	GP	Muito baixo
Alendronato 10 mg - pamidronato 1 x ano	0	GP	BR	NP	GP	NP	GP	Muito baixo
Alendronato 10 mg - pamidronato 4 x ano	0	GP	BR	NP	GP	NP	GP	Muito baixo
Alendronato 20 mg - Alendronato 70 mg semana	0	AP	BR	NP	GP	NP	GP	Muito baixo

Comparações	n	Viés do estudo	Viés de publicação	Evidência indireta	Imprecisão	Heterogeneidade	Incoerência	Avaliação final
Alendronato 20 mg - pamidronato 1 x ano	0	GP	BR	NP	GP	NP	GP	Muito baixo
Alendronato 20 mg - pamidronato 4 x ano	0	GP	BR	NP	GP	NP	GP	Muito baixo
Alendronato 20 mg - risedronato	0	AP	BR	NP	GP	NP	GP	Muito baixo
Alendronato 70 mg semana - pamidronato 1 x ano	0	GP	BR	NP	GP	NP	GP	Muito baixo
Alendronato 70 mg semana - pamidronato 4 x ano	0	GP	BR	NP	GP	NP	GP	Muito baixo
Pamidronato 1 x ano - risedronato	0	GP	BR	NP	GP	NP	GP	Muito baixo
Pamidronato 4 x ano - risedronato	0	GP	BR	NP	GP	NP	GP	Muito baixo

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

Quadro V - Avaliação geral da evidência – evento adverso grave.

Comparações	n	Viés do estudo	Viés de publicação	Evidência indireta	Imprecisão	Heterogeneidade	Incoerência	Avaliação final
Ácido Zoledrônico 5 mg - Placebo	7	AP	BR	NP	GP	NP	NP	Baixo
Alendronato 10 mg - Alendronato 20 mg	5	AP	BR	NP	GP	NP	NP	Baixo
Alendronato 10 mg - Placebo	19	AP	BR	NP	GP	NP	NP	Baixo
Alendronato 10 mg - risedronato	3	AP	BR	NP	GP	NP	NP	Baixo
Alendronato 20 mg - Placebo	6	AP	BR	NP	GP	NP	NP	Baixo
Alendronato 70 mg semana - Placebo	4	AP	BR	NP	NP	GP	GP	Muito baixo
Alendronato 70 mg semana - risedronato	1	AP	BR	NP	NP	GP	GP	Muito baixo
Placebo - risedronato	5	AP	BR	NP	GP	NP	NP	Baixo
Ácido Zoledrônico 5 mg - Alendronato 10 mg	0	AP	BR	NP	GP	NP	NP	Baixo
Ácido Zoledrônico 5 mg - Alendronato 20 mg	0	AP	BR	NP	GP	NP	NP	Baixo
Ácido Zoledrônico 5 mg - Alendronato 70 mg semana	0	AP	BR	NP	NP	GP	NP	Baixo
Ácido Zoledrônico 5 mg - risedronato	0	AP	BR	NP	GP	NP	NP	Baixo
Alendronato 10 mg - Alendronato 70 mg semana	0	AP	BR	NP	GP	NP	NP	Baixo
Alendronato 20 mg - Alendronato 70 mg semana	0	AP	BR	NP	NP	GP	NP	Baixo
Alendronato 20 mg - risedronato	0	AP	BR	NP	GP	NP	NP	Baixo

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

Quadro W - Avaliação geral da evidência – evento adverso gastrointestinal.

Comparações	n	Viés do estudo	Viés de publicação	Evidência indireta	Imprecisão	Heterogeneidade	Incoerência	Avaliação final
Alendronato 10 mg - Alendronato 20 mg	4	AP	BR	NP	GP	NP	NP	Baixo
Alendronato 10 mg - Placebo	22	AP	BR	NP	NP	GP	NP	Baixo
Alendronato 10 mg - risedronato	3	AP	BR	NP	GP	NP	NP	Baixo
Alendronato 20 mg - Placebo	5	AP	BR	NP	GP	NP	NP	Baixo
Alendronato 70 mg semana - Placebo	4	AP	BR	NP	GP	NP	NP	Baixo
Ácido Zoledrônico 5 mg - Alendronato 70 mg semana	1	AP	BR	NP	GP	NP	NP	Baixo
Alendronato 70 mg semana - risedronato	1	AP	BR	NP	GP	NP	NP	Baixo
Ácido Zoledrônico 5 mg - Placebo	1	NP	BR	NP	GP	NP	NP	Moderado
Pamidronato 150 mg oral - Placebo	1	AP	BR	NP	GP	NP	NP	Baixo
Placebo - risedronato	7	AP	BR	NP	GP	NP	NP	Baixo
Alendronato 10 mg - Alendronato 70 mg semana	0	AP	BR	NP	GP	NP	NP	Baixo
Ácido Zoledrônico 5 mg - Alendronato 10 mg	0	AP	BR	NP	GP	NP	NP	Baixo
Alendronato 10 mg - pamidronato 150 mg oral	0	AP	BR	NP	GP	NP	NP	Baixo
Alendronato 20 mg - Alendronato 70 mg semana	0	AP	BR	NP	GP	NP	NP	Baixo
Ácido Zoledrônico 5 mg - Alendronato 20 mg	0	NP	BR	NP	GP	NP	NP	Moderado
Alendronato 20 mg - pamidronato 150 mg oral	0	AP	BR	NP	GP	NP	NP	Baixo
Alendronato 20 mg - risedronato	0	AP	BR	NP	GP	NP	NP	Baixo
Alendronato 70 mg semana - pamidronato 150 mg oral	0	AP	BR	NP	GP	NP	NP	Baixo
Ácido Zoledrônico 5 mg - pamidronato 150 mg oral	0	AP	BR	NP	GP	NP	NP	Baixo
Ácido Zoledrônico 5 mg - risedronato	0	AP	BR	NP	GP	NP	NP	Baixo
Pamidronato 150 mg oral - risedronato	0	AP	BR	NP	GP	NP	NP	Baixo

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

MATERIAL SUPLEMENTAR 2

DENOSUMABE E TERIPARATIDA PARA O TRATAMENTO DE INDIVÍDUOS COM OSTEOPOROSE GRAVE E FALHA TERAPÊUTICA AOS MEDICAMENTOS DISPONÍVEIS NO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE⁷⁻⁸

Para a avaliação destas tecnologias, foi elaborada a seguinte pergunta de pesquisa: “Denosumabe e teriparatida são eficazes, efetivos, seguros e custo-efetivos no tratamento de pacientes com osteoporose grave e falha terapêutica (após segunda fratura) comparado a bifosfonatos e raloxifeno?”

Nesta pergunta, a população (P) foram os pacientes com osteoporose grave e falha terapêutica (após segunda fratura); as intervenções (I) foram denosumabe e teriparatida; os comparadores (C) foram os bisfosfonatos e raloxifeno; os *outcomes*/desfechos (O) primários o número de pacientes com ao menos uma nova fratura vertebral; o número de pacientes com ao menos uma nova fratura não vertebral; o número de pacientes com suspensão de tratamento devido a evento adverso; o número de pacientes com ao menos um evento adverso grave; e os *outcomes*/desfechos (O) secundários a mudança percentual da densidade mineral óssea de colo femoral; a mudança percentual da densidade mineral óssea de coluna lombar; a mudança percentual da densidade mineral óssea de quadril total; o número de pacientes com ao menos uma nova fratura clínica; o número de pacientes com ao menos uma nova ou piora de fratura relacionada à osteoporose; o número de pacientes com ao menos um evento adverso; e os desenhos de estudo (S) foram revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados e estudos de coorte comparativos. Após a definição da pergunta PICO em 2019, foi identificada necessidade de sua adequação, em que foram acrescentados aos comparadores o ácido zoledrônico, teriparatida e denosumabe.

A seguir, são apresentados o processo de busca da evidência, triagem e seleção de estudos, resultados e síntese dos dados, avaliação do risco de viés e avaliação da certeza na evidência. A avaliação detalhada dessa tecnologia encontra-se no Relatório de Recomendação nº 742, de junho de 2022 - Denosumabe e teriparatida para o tratamento indivíduos com osteoporose grave e falha terapêutica aos medicamentos disponíveis no Sistema Único de Saúde⁸.

A) Busca da evidência

Com base na pergunta PICO estruturada, foi realizada uma busca em maio de 2021 nas seguintes plataformas: PubMed, EMBASE e The Cochrane Library. Para validação da estratégia de busca, uma busca no Epistemonikos foi realizada visando a identificação de potenciais revisões sistemáticas não recuperadas nas bases principais e estudos primários recuperados por essas revisões. O **Quadro X** a seguir detalha as estratégias de busca efetuadas em cada plataforma.

Quadro X - Estratégia de busca nas plataformas consultadas em maio de 2021.

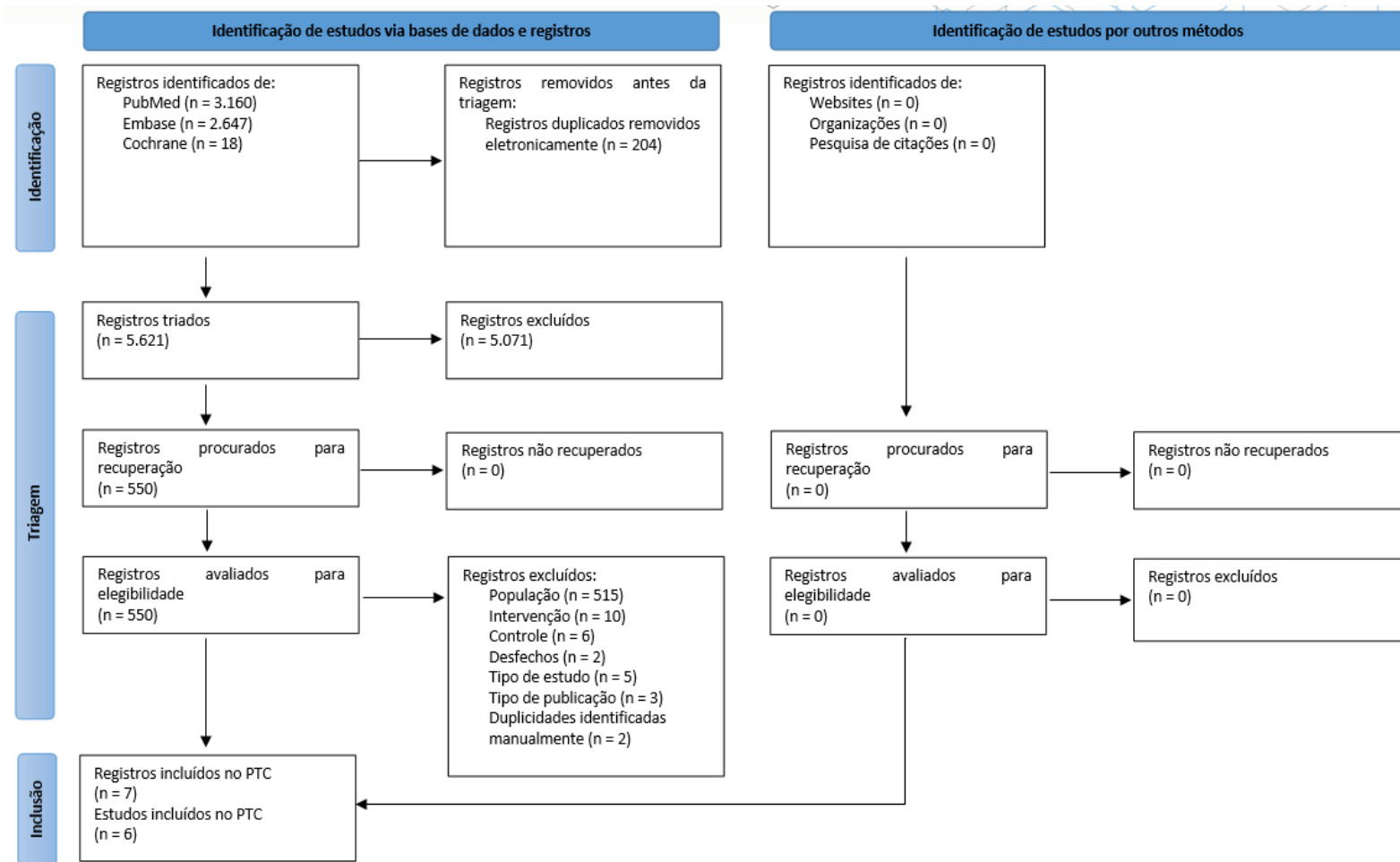
Plataformas de busca	Estratégia de busca
PubMed	"osteoporosis"[MH] OR osteoporos*[TIAB] OR "bone loss"[TIAB] OR "bone losses"[TIAB] OR Fractures, Bone[MH] OR "Bone Fractures"[TIAB] OR "Bone Fracture"[TIAB] OR "Broken Bone"[TIAB] OR "Broken Bones"[TIAB] OR Bone Resorption[MH] OR "Bone Resorption"[TIAB] OR "Bone Resorptions"[TIAB] OR Bone Density[MH] OR "Bone Density"[TIAB] OR "Bone Densities"[TIAB] OR "Bone Mineral Density"[TIAB] OR "Bone Mineral Densities"[TIAB] OR "Bone Mineral Content"[TIAB] OR "Bone Mineral Contents"[TIAB] AND teriparatid*[TIAB] OR "teriparatide"[MH] OR "denosumab"[MH] OR "denosumab"[TIAB] OR Parathar[TIAB] OR Forteo[TIAB] OR Prolia[TIAB] NOT

	(animals[MH:noexp] NOT (animals[MH:noexp] AND humans[MH])) NOT (editorial[PT] OR historical article[PT] OR Case Reports[PT] OR News[PT])
EMBASE	('osteoporosis':ti,ab,kw OR osteoporo*:ti,ab,kw OR 'bone loss':ti,ab,kw OR 'bone losses':ti,ab,kw OR 'fractures, bone':ti,ab,kw OR 'bone fractures':ti,ab,kw OR 'bone fracture':ti,ab,kw OR 'broken bone':ti,ab,kw OR 'broken bones':ti,ab,kw OR 'bone resorption':ti,ab,kw OR 'bone resorptions':ti,ab,kw OR 'bone density':ti,ab,kw OR 'bone densities':ti,ab,kw OR 'bone mineral density':ti,ab,kw OR 'bone mineral densities':ti,ab,kw OR 'bone mineral content':ti,ab,kw OR 'bone mineral contents':ti,ab,kw) AND (teriparatid*:ti,ab,kw OR 'denosumab':ti,ab,kw OR parathar:ti,ab,kw OR forteo:ti,ab,kw OR prolia:ti,ab,kw) AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)
The Cochrane Library (Apenas revisões)	osteoporo* OR "bone loss" OR "bone losses" OR "Bone Fractures" OR "Bone Fracture" OR "Broken Bone" OR "Broken Bones" OR "Bone Resorption" OR "Bone Resorptions" OR "Bone Density" OR "Bone Densities" OR "Bone Mineral Density" OR "Bone Mineral Densities" OR "Bone Mineral Content" OR "Bone Mineral Contents" AND teriparatid* OR "denosumab" OR Parathar OR Forteio OR Prolia

B) Seleção dos estudos

Foram recuperadas 5.825 publicações nas bases de dados consultadas, restando 5.621 após remoção de duplicatas identificadas eletronicamente. Durante a seleção, 5.071 registros foram considerados irrelevantes na triagem e 543 foram excluídos na etapa de leitura na íntegra, o que pode ser observado na **Figura M**. Assim, sete registros foram incluídos, referente a seis estudos: cinco ECR e um estudo de coorte comparativa.

Figura M - Fluxograma de seleção dos estudos.



C) Resultados e síntese de dados

- Descrição dos estudos incluídos

Os estudos incluídos foram descritos com auxílio de quadros e tabelas. As informações sobre cada um deles podem ser consultadas no Relatório de Recomendação nº 742, de junho de 2022⁸, disponível no *site* da Conitec.

- Síntese dos dados

Foram conduzidas meta-análises para todos os desfechos. Os resultados são apresentados nas Tabelas A a D⁸.

Tabela A - Meta-análise para fratura vertebral, considerando apenas estudos que atendem aos critérios de elegibilidade deste relatório de recomendação (caso-base).

Teriparatida	0,50 (0,34 a 0,75)	0,35 (0,22 a 0,55)	0,15 (0,02 a 1,20)
0,50 (0,34 a 0,75)	Risedronato	.	.
0,35 (0,22 a 0,55)	0,69 (0,37 a 1,28)	Placebo	.
0,15 (0,02 a 1,20)	0,30 (0,04 a 2,48)	0,43 (0,05 a 3,63)	Alendronato

Interpretação: O triângulo inferior corresponde aos resultados das meta-análises em rede, enquanto o triângulo superior aos resultados das meta-análises diretas. A leitura deve ser feita da esquerda para direito, por exemplo, teriparatida reduz o risco de fraturas vertebrais em relação a todos os comparadores (de 50% a 65%), exceto alendronato. As terapias são ranqueadas pela probabilidade de ser a opção mais eficaz, portanto, para esse desfecho teriparatida tem potencial de ser a terapia mais eficaz e alendronato a terapia menos eficaz.

Tabela B - Meta-análise para fratura não vertebral, considerando apenas estudos que atendem aos critérios de elegibilidade deste relatório de recomendação (caso-base).

Teriparatida	0,78 (0,55 a 1,11)	0,46 (0,25 a 0,86)
0,78 (0,55 a 1,11)	Risedronato	.
0,46 (0,25 a 0,86)	0,59 (0,29 a 1,20)	Placebo

Interpretação: O triângulo inferior corresponde aos resultados das meta-análises em rede, enquanto o triângulo superior aos resultados das meta-análises diretas. A leitura deve ser feita da esquerda para direito, por exemplo, teriparatida reduz o risco de fraturas não vertebrais em relação a placebo (54%). As terapias são ranqueadas pela probabilidade de ser a opção mais eficaz, portanto, para esse desfecho teriparatida tem potencial de ser a terapia mais eficaz e placebo a opção menos eficaz.

Tabela C - Meta-análise para mudança da DMO em colo femoral, considerando apenas estudos que atendem aos critérios de elegibilidade deste relatório de recomendação (caso-base).

Teriparatida	1,34 (0,08 a 2,60)	.	3,21 (2,83 a 3,59)	3,50 (2,80 a 4,20)	.
1,34 (0,08 a 2,60)	Risedronato
2,21 (1,53 a 2,89)	0,87 (-0,56 a 2,30)	Denosumabe	1,00 (0,43 a 1,57)	.	1,30 (0,77 a 1,83)
3,21 (2,83 a 3,59)	1,87 (0,56 a 3,18)	1,00 (0,43 a 1,57)	Alendronato	.	.
3,50 (2,80 a 4,20)	2,16 (0,72 a 3,60)	1,29 (0,31 a 2,27)	0,29 (-0,51 a 1,09)	Placebo	.
3,51 (2,64 a 4,38)	2,17 (0,65 a 3,69)	1,30 (0,77 a 1,83)	0,30 (-0,48 a 1,08)	0,01 (-1,11 a 1,13]	Ácido zoledrônico

Interpretação: O triângulo inferior corresponde aos resultados das meta-análises em rede, enquanto o triângulo superior aos resultados das meta-análises diretas. A leitura deve ser feita da esquerda para direito, por exemplo, teriparatida aumenta a DMO em relação a todos os comparadores (de 1,34% a 3,51% a mais que estes comparadores). As terapias são ranqueadas pela probabilidade de ser a opção mais eficaz, portanto, para esse desfecho teriparatida tem potencial de ser a terapia mais eficaz e ácido zoledrônico a terapia menos eficaz.

Tabela D - Meta-análise para mudança da DMO em coluna lombar, considerando apenas estudos que atendem aos critérios de elegibilidade deste relatório de recomendação (caso-base).

Teriparatida	5,17 (3,79 a 6,55)	.	8,55 (8,10 a 9,00)	8,60 (7,79 a 9,41)	.
5,17 (3,79 a 6,55)	Risedronato
7,37 (6,64 a 8,10)	2,20 (0,64 a 3,76)	Denosumabe	1,18 (0,60 a 1,76)	.	2,10 (1,53 a 2,67)
8,55 (8,10 a 9,00)	3,38 (1,93 a 4,83)	1,18 (0,60 a 1,76)	Alendronato	.	.
8,60 (7,79 a 9,41)	3,43 (1,83 a 5,03)	1,23 (0,14 a 2,32)	0,05 (-0,87 a 0,97)	Placebo	.
9,47 (8,55 a 10,39)	4,30 (2,64 a 5,96)	2,10 (1,53 a 2,67)	0,92 (0,11 a 1,73)	0,87 (-0,36 a 2,10)	Ácido zoledrônico

Interpretação: O triângulo inferior corresponde aos resultados das meta-análises em rede, enquanto o triângulo superior aos resultados das meta-análises diretas. A leitura deve ser feita da esquerda para direita, por exemplo, teriparatida aumenta a DMO em relação a todos os comparadores (de 5,17% a 9,47% a mais que estes comparadores). As terapias são ranqueadas pela probabilidade de ser a opção mais eficaz, portanto, para esse desfecho teriparatida tem potencial de ser a terapia mais eficaz e ácido zoledrônico a terapia menos eficaz.

D) Avaliação do risco de viés

A avaliação do risco de viés para os desfechos primários é apresentada na **Figura N** e no **Quadro Y**.

Figura N - Risco de viés por estudo e desfecho. Legenda: D: domínio; DMO: densidade mineral óssea.

Estudo	Intervenção	Comparador	Desfecho	D1	D2	D3	D4	D5	Geral		
Intenção de tratar	Kendler 2010 (STAND)	Denosumabe	Alendronato	Mudança percentual na DMO	+	!	+	+	!	!	+ Baixo risco ! Algumas preocupações - Alto risco
Intenção de tratar	Miller 2016	Denosumabe	Ácido zoledrônico	Mudança percentual na DMO	!	!	+	+	+	!	
Por protocolo	Kendler 2010 (STAND)	Denosumabe	Alendronato	Pacientes com eventos de segurança	+	+	+	+	!	!	
Por protocolo	Miller 2016	Denosumabe	Ácido zoledrônico	Pacientes com eventos de segurança	+	+	+	+	+	+	
Intenção de tratar	Kendler 2010 (STAND)	Denosumabe	Alendronato	Pacientes com fratura	+	!	+	+	!	!	D1 Processo de randomização
Intenção de tratar	Miller 2016	Denosumabe	Ácido zoledrônico	Pacientes com fratura	!	!	+	+	+	!	D2 Desvios da intervenção pretendida
Intenção de tratar	Hadji 2012	Teriparatida	Risedronato	Mudança percentual na DMO	!	+	+	+	!	!	D3 Desfecho incompleto
Intenção de tratar	Panico 2011	Teriparatida	Alendronato	Mudança percentual na DMO	!	!	+	+	!	!	D4 Mensuração do desfecho
Por protocolo	Kendler 2017 (VERO)	Teriparatida	Risedronato	Pacientes com eventos de segurança	+	+	+	+	+	+	D5 Seleção de resultado reportado
Por protocolo	Hadji 2012	Teriparatida	Risedronato	Pacientes com eventos de segurança	+	+	+	+	+	+	
Intenção de tratar	Kendler 2017 (VERO)	Teriparatida	Risedronato	Pacientes com fratura	+	+	-	+	+	!	
Intenção de tratar	Hadji 2012	Teriparatida	Risedronato	Pacientes com fratura	!	+	+	+	!	!	
Intenção de tratar	Panico 2011	Teriparatida	Alendronato	Pacientes com fratura	!	!	+	+	!	!	

Quadro Y - Avaliação dos estudos observacionais, segundo a ROBINS-I.

Estudo	Domínios							Viés geral
	Confusão	Seleção dos participantes	Classificação	Desvios	Dados incompletos	Mensuração	Seleção de resultado	
Caggiari 2016¹⁸	Grave	Baixo	Baixo	Sem informação	Baixo	Baixo	Sem informação	Grave risco de viés

E) Avaliação da certeza na evidência

A avaliação da certeza na evidência dos desfechos primários é apresentada no **Quadro Z**.

Quadro Z - Avaliação da qualidade da evidência (adaptado da ferramenta GRADE).

Comparação	Avaliação da qualidade							Sumário de Resultados
	Participantes (estudos)	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Confiança geral da evidência	Impacto
Pacientes com ao menos uma nova fratura vertebral (desfecho primário)								
Denosumabe vs alendronato	0 (0)	Sem informação	Sem informação	Sem informação	Sem informação	Sem informação	Sem informação	Sem informação
Teriparatida vs alendronato	80 (1 ECR)	Muito grave ^a	Não grave	Não grave	Grave ^b	Nenhum	⊕○○○ MUITO BAIXA	Teriparatida é similar a alendronato com base em estudo de baixa qualidade (RR 0,15 (IC 95% 0,02; 1,20))
Denosumabe vs risedronato	0 (0)	Sem informação	Sem informação	Sem informação	Sem informação	Sem informação	Sem informação	Sem informação
Teriparatida vs risedronato	1752 (2 ECR)	Muito grave ^c	Não grave	Não grave	Não grave	Nenhum	⊕⊕○○ BAIXA	Teriparatida é superior a risedronato por reduzir em 54% o risco de nova fratura vertebral (RR 0,46 (IC 95% 0,36; 0,59))
Denosumabe vs teriparatida	0 (0)	Sem informação	Sem informação	Sem informação	Sem informação	Sem informação	Sem informação	Sem informação
Pacientes com suspensão de tratamento por evento adverso (desfecho primário)								
Denosumabe vs alendronato	502 (1 ECR)	Não grave	Não grave	Não grave	Não grave	Nenhum	⊕⊕⊕⊕ ALTA	Denosumabe não provê prejuízo adicional na comparação com alendronato (p=1,00)
Teriparatida vs alendronato	0 (0)	Sem informação	Sem informação	Sem informação	Sem informação	Sem informação	Sem informação	Sem informação

Comparação	Avaliação da qualidade							Sumário de Resultados
	Participantes (estudos)	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Confiança geral da evidência	Impacto
Denosumabe vs risedronato	0 (0)	Sem informação	Sem informação	Sem informação	Sem informação	Sem informação	Sem informação	Sem informação
Teriparatida vs alendronato	2070 (2 ECR)	Não grave	Não grave	Não grave	Não grave	Nenhum	⊕⊕⊕⊕ ALTA	Teriparatida não provê prejuízo adicional na comparação com risedronato (RR 1,33 (IC 95% 0,57; 3,09))
Denosumabe vs teriparatida	0 (0)	Sem informação	Sem informação	Sem informação	Sem informação	Sem informação	Sem informação	Sem informação
Pacientes com ao menos um evento adverso grave (desfecho primário)								
Denosumabe vs alendronato	502 (1 ECR)	Não grave	Não grave	Não grave	Não grave	Nenhum	⊕⊕⊕⊕ ALTA	Denosumabe não provê prejuízo adicional na comparação com alendronato (p=0,86)
Teriparatida vs alendronato	0 (0)	Sem informação	Sem informação	Sem informação	Sem informação	Sem informação	Sem informação	Sem informação
Denosumabe vs risedronato	0 (0)	Sem informação	Sem informação	Sem informação	Sem informação	Sem informação	Sem informação	Sem informação
Teriparatida vs alendronato	2070 (2 ECR)	Não grave	Não grave	Não grave	Não grave	Nenhum	⊕⊕⊕⊕ ALTA	Teriparatida não provê prejuízo adicional na comparação com risedronato (RR 1,01 (IC 95% 0,10; 10,46))
Denosumabe vs teriparatida	0 (0)	Sem informação	Sem informação	Sem informação	Sem informação	Sem informação	Sem informação	Sem informação
Mudança da densidade mineral óssea percentual de colo femoral (desfecho secundário)								

Comparação	Avaliação da qualidade							Sumário de Resultados
	Participantes (estudos)	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Confiança geral da evidência	Impacto
Denosumabe vs alendronato	1932 (4 ECR)	Grave ^a	não grave	não grave	grave ^b	Nenhum	⊕⊕○○ BAIXA	Denosumabe aumenta a densidade mineral óssea em 1,0% a mais na comparação com alendronato (MD 1,0 (IC 95% 0,43; 1,57))
Teriparatida vs alendronato	1932 (4 ECR)	Grave ^a	não grave	não grave	não grave	Nenhum	⊕⊕⊕○ MODERADA	Teriparatida aumenta a densidade mineral óssea em 3,21% a mais na comparação com alendronato (MD 3,21 (IC 95% 2,83; 3,59))
Denosumabe vs risedronato	1932 (4 ECR)	Grave ^a	não grave	não grave	grave ^b	Nenhum	⊕⊕○○ BAIXA	Denosumabe é similar a risedronato, podendo apresentar aumento maior (0,56%) ou menor (-2,30%) que risedronato (MD -0,87 (IC 95% -32,30; 0,56))
Teriparatida vs risedronato	1932 (4 ECR)	Grave ^a	não grave	não grave	grave ^b	Nenhum	⊕⊕○○ BAIXA	Teriparatida aumenta a densidade mineral óssea em 1,34% a mais na comparação com risedronato (MD 1,34 (IC 95% 0,08; 2,60))
Denosumabe vs teriparatida	1932 (4 ECR)	Grave ^a	Não grave	Não grave	Não grave	Nenhum	⊕⊕⊕○ MODERADA	Teriparatida aumenta a densidade mineral óssea em 2,21% a mais na comparação com

Comparação	Avaliação da qualidade							Sumário de Resultados
	Participantes (estudos)	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Confiança geral da evidência	Impacto
								denosumabe (MD 2,21 (IC 95% 1,53; 2,89))
Mudança da densidade mineral óssea percentual de coluna lombar (desfecho secundário)								
Denosumabe vs alendronato	1932 (4 ECR)	Grave ^a	não grave	não grave	grave ^b	Nenhum	⊕⊕○○ BAIXA	Denosumabe aumenta a densidade mineral óssea em 1,18% a mais na comparação com alendronato (MD 1,18 (IC 95% 0,60; 1,76))
Teriparatida vs alendronato	1932 (4 ECR)	Grave ^a	não grave	não grave	não grave	Nenhum	⊕⊕⊕○ MODERADA	Teriparatida aumenta a densidade mineral óssea em 8,55% a mais na comparação com alendronato (MD 8,55 (IC 95% 8,10; 9,00))
Denosumabe vs risedronato	1932 (4 ECR)	Grave ^a	não grave	não grave	grave ^b	Nenhum	⊕⊕○○ BAIXA	Denosumabe aumenta a densidade mineral óssea em 2,2% a menos que risedronato (MD -2,20 (IC 95% -3,76; -0,64))
Teriparatida vs risedronato	1932 (4 ECR)	Grave ^a	não grave	não grave	grave ^b	Nenhum	⊕⊕○○ BAIXA	Teriparatida aumenta a densidade mineral óssea em 5,17% a mais na comparação com risedronato (MD 5,17 (IC 95% 3,79; 6,55))

Comparação	Avaliação da qualidade							Sumário de Resultados
	Participantes (estudos)	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Confiança geral da evidência	Impacto
Denosumabe vs teriparatida	1932 (4 ECR)	Grave ^a	Não grave	Não grave	Não grave	Nenhum	⊕⊕⊕○ MODERADA	Teriparatida aumenta a densidade mineral óssea em 7,4% a mais na comparação com denosumabe (MD 7,37 (IC 95% 6,64; 8,10))

Explicações

- a. Algumas preocupações para domínios relativos à randomização, desvio da intervenção pretendida e reporte seletivo de resultado.
- b. Similaridade estatística entre comparadores.
- c. Algumas preocupações devido a problemas nos domínios relativos à randomização, desvio da intervenção pretendida e reporte seletivo de resultado.

ECR: ensaio clínico randomizado; **IC:** intervalo de confiança; **MD:** diferença média; **RR:** risco relativo.

MATERIAL SUPLEMENTAR 3

DENOSUMABE PARA O TRATAMENTO DE OSTEOPOROSE E DOENÇA RENAL CRÔNICA EM ESTÁGIO 4 e 5⁹⁻¹⁰

Para a avaliação desta tecnologia, foi elaborada a seguinte pergunta de pesquisa: “Denosumabe é eficaz, seguro e custo-efetivo no tratamento de pacientes com osteoporose com insuficiência renal grave (DCE < 30 mL/min), comparado a qualquer comparador ativo ou placebo?”

Nesta pergunta, a população (P) foram os pacientes com osteoporose com insuficiência renal grave (DCE < 30 mL/min); a intervenção (I) foi o denosumabe; o comparador (C) foi qualquer comparador ativo ou placebo; os *outcomes*/desfechos (O) primários foram novas fraturas vertebrais e não vertebrais; e eventos adversos graves; e os *outcomes*/desfechos (O) secundários a DMO de colo femoral, coluna lombar e no quadril total em relação ao *baseline*; e eventos adversos em geral; e os desenhos de estudo (S) foram revisão sistemática com e sem meta-análise, ensaios clínicos randomizados, estudos de coorte (prospectivos e retrospectivo) com grupo comparador.

A seguir, são apresentados o processo de busca da evidência, triagem e seleção de estudos, resultados e síntese dos dados, avaliação do risco de viés e avaliação da certeza na evidência. A avaliação detalhada dessa tecnologia encontra-se no Relatório de Recomendação nº 740, de junho de 2022 - denosumabe para o tratamento de osteoporose e doença renal crônica em estágio 4 e 5⁹⁻¹⁰.

A) Busca da evidência

Com base na pergunta PICO estruturada, foram realizadas buscas nas plataformas Medline (PUBMED) e EMBASE. As estratégias de busca adotadas em cada uma das plataformas, assim como os resultados obtidos, são apresentadas no **Quadro AA**:

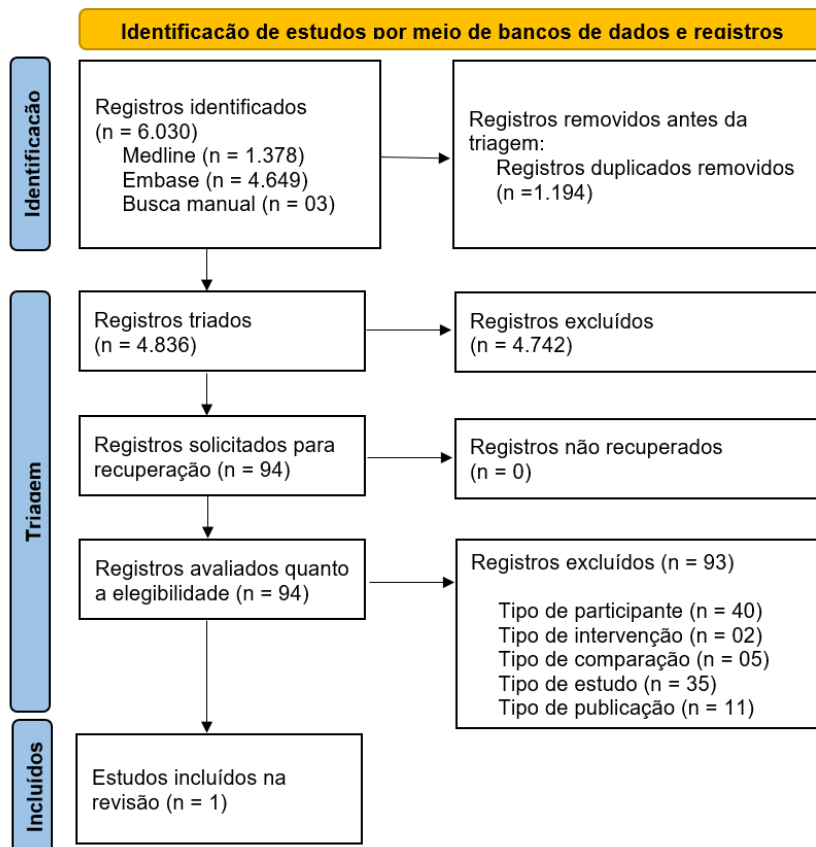
Quadro AA - Estratégias de busca nas plataformas consultadas em 01/06/2021.

Bases de dados	Estratégia de Busca
MEDLINE via Pubmed	("Osteoporosis"[Mesh] OR "Osteoporosis" OR Osteoporoses OR "Osteoporosis, Post-Traumatic" OR "Osteoporosis, Post Traumatic" OR "Post-Traumatic Osteoporoses" OR "Post-Traumatic Osteoporosis" OR "Osteoporosis, Senile" OR "Osteoporoses, Senile" OR "Senile Osteoporoses" OR "Osteoporosis, Involutional" 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") AND ("Denosumab"[Mesh] OR "AMG 162" OR Prolia)
EMBASE	('osteoporosis'/exp OR 'endocrine osteoporosis' OR 'osteoporotic decalcification') AND ('denosumab'/exp OR 'amg 162' OR 'amg162' OR 'amgiva' OR prolia) NOT [1-6-2021]/sd AND [embase]/lim

B) Seleção dos estudos

Foram encontradas 6.030 publicações nas plataformas de busca (1.378 no MEDLINE e 4.649 no EMBASE) e três por meio de busca manual. Após a remoção de duplicatas, 4.836 registros foram triados (leitura de título e resumo). Na fase seguinte, 94 textos completos foram avaliados quanto a elegibilidade. Ao final, um artigo foi incluído na revisão. A **Figura O** descreve o fluxograma da seleção dos estudos e suas etapas.

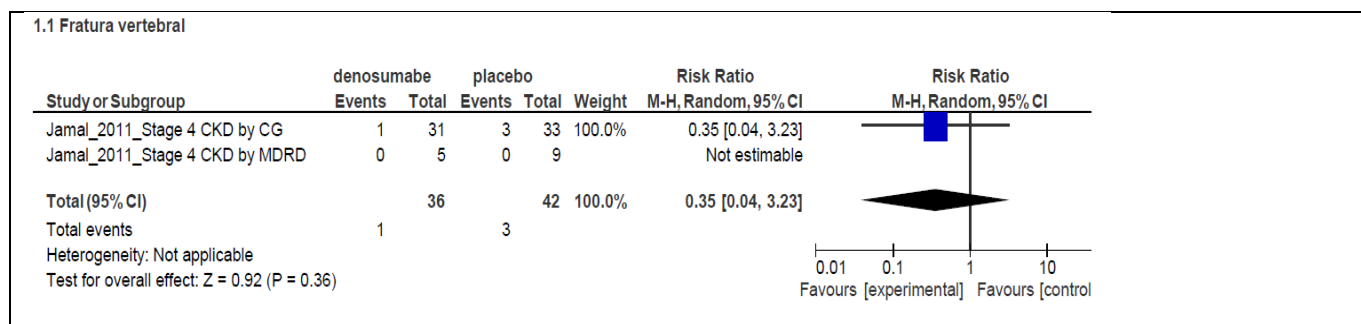
Figura O - Fluxograma da seleção das evidências.

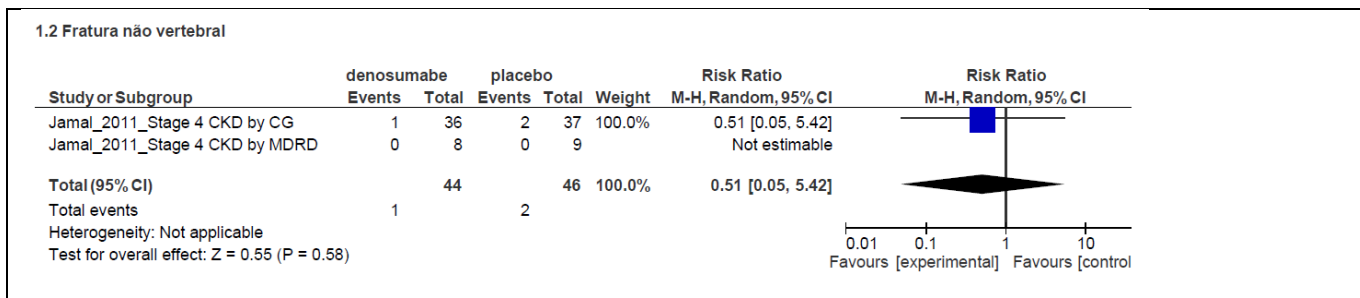


C) Resultados e síntese de dados

Na comparação entre denosumabe e placebo, o denosumabe pode fazer pouca ou nenhuma diferença no risco de fratura vertebral (risco relativo, RR 0,35, intervalo de confiança de 95%, IC 95% 0,04 a 3,23). O mesmo acontece para fratura não vertebral, não houve diferença estatisticamente significativa entre os comparadores (RR 0,51, IC 95% 0,05 a 5,42), conforme apresentado na **Figura P**.

Figura P - Forest plots das meta-análises para desfechos de fraturas vertebrais (1.1) e não vertebrais (1.2).





Mudança percentual na densidade mineral óssea (DMO)

As alterações na DMO colo femoral e quadril total foram a favor do denosumabe, quando comparado ao placebo. O denosumabe foi associado a um aumento significativo ($p \leq 0,0002$) de 5,9% (IC 95% 3,3; 8,5) na DMO colo femoral e 5,9% (IC 95% 3,0; 8,7) na DMO de quadril total ao longo de 36 meses. Na DMO da coluna lombar não houve diferença estatisticamente significativa entre denosumabe e placebo (percentual de diferença de 5,0%, IC 95% -0,8; 10,8).

Eventos adversos graves

Na comparação entre denosumabe e placebo, não houve diferenças na incidência de eventos adversos graves (denosumabe $n=15$ e placebo $n=13$), conforme apresentado na **Tabela E**.

Na comparação entre denosumabe e placebo não houve diferença na incidência de eventos adversos graves relacionados à infecção (denosumabe $n=4$ e placebo $n=1$) ou eventos adversos cardiovasculares graves (denosumabe $n=4$ e placebo $n=3$), conforme apresentado na **Tabela E**.

Tabela E - Incidência de eventos adversos na comparação denosumabe e placebo.




Desfecho	Placebo, n participantes (%) N=37	Denosumabe, n participantes (%) N=36
Pacientes com eventos adversos	35 (94,6)	35 (97,2)
Pacientes com eventos adversos grave	13 (35,1)	15 (41,7)
Pacientes com eventos adversos graves relacionados à infecção	1 (2,7)	4 (11,1)
Pacientes com eventos adversos cardiovasculares graves	3 (8,1)	4 (11,1)

D) Avaliação do risco de viés

A avaliação do risco de viés está descrita na **Figura Q**.

Figura Q - Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos por tipo de desfecho.

Estudo/ Comparação/ Desfecho avaliado	Domínios do risco de viés					
	D1	D2	D3	D4	D5	Ger al
Jamal, 2011 (FREEDOM 2009)/ Denosumabe x Placebo/ Mudança percentual DMO	-	-	+	-	X	X
Jamal, 2011 (FREEDOM 2009)/ Denosumabe x Placebo/ Incidência de fraturas	-	-	+	-	-	X
Jamal, 2011 (FREEDOM 2009)/ Denosumabe x Placebo/ Eventos adversos	-	-	+	-	X	X
Domínios:	Julgamento:					

D1: Risco de viés decorrente do processo de randomização		Alto
D2: Risco de viés devido a desvios das intervenções pretendidas		Moderado
D3: Risco de viés devido à falta de dados de resultados		Baixo
D4: Risco de viés na medição do resultado		
D5: Risco de viés na seleção do resultado relatado		

E) Avaliação da certeza na evidência

A avaliação da certeza na evidência está descrita na **Tabela F**.

Tabela F - Sumarização dos resultados dos estudos incluídos (*Summary of Findings*; SoF) e avaliação da qualidade da evidência (do *webapp* Grade PRO).

Certeza da evidência							Nº de pacientes		Efeito		Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	denosumabe	placebo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Novas fraturas de qualquer tipo (População com osteoporose)												
1	ensaios clínicos randomizados	grave ^{a,g}	grave ^c	grave ^d	não grave	nenhum	324/3702 (8.8%)	557/3691 (15.1%)	RR 0.58 (0.51 para 0.66)	63 menos por 1.000 (de 74 menos para 51 menos)	⊕○○○ Muito baixa	CRÍTICO
Novas fraturas vertebrais (População com osteoporose e DRC estágios 4 e 5)												
1	ensaios clínicos randomizados	grave ^{h,i}	não grave	não grave	grave ^{f,j}	nenhum	1/36 (2.8%)	3/42 (7.1%)	RR 0.35 (0.04 para 3.23)	46 menos por 1.000 (de 69 menos para 159 mais)	⊕⊕○○ Baixa	CRÍTICO
Novas fraturas não vertebrais (População com osteoporose e DRC estágios 4 e 5)												
1	ensaios clínicos randomizados	grave ^{h,i}	não grave	não grave	grave ^{f,j}	nenhum	1/44 (2.3%)	2/46 (4.3%)	RR 0.51 (0.05 para 5.42)	21 menos por 1.000 (de 41 menos para 192 mais)	⊕⊕○○ Baixa	CRÍTICO
DMO coluna lombar (População com osteoporose)												
4	ensaios clínicos randomizados	grave ^{a,b}	grave ^c	grave ^d	não grave	nenhum	Percentual de mudança a favor do denosumabe: 5,41% (IC 95%: 1,92; 8,90), p=0,002.				⊕○○○ Muito baixa	IMPORTANTE

Certeza da evidência							Nº de pacientes		Efeito		Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	denosumabe	placebo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
DMO coluna lombar (População com osteoporose e DRC estágios 4 e 5)												
1	ensaios clínicos randomizados	muito grave ^{h,i,k}	não grave	não grave	grave ^j	nenhum	Percentual de mudança a favor do denosumabe: 5,0% (IC 95% -0,8; 10,8), p> 0,05.		⊕○○○	Muito baixa	IMPORTANTE	
DMO quadril total (População com osteoporose)												
4	ensaios clínicos randomizados	grave ^{a,b}	não grave	grave ^d	não grave	nenhum	Percentual de mudança a favor do denosumabe: 1,65% (IC 95%: 1,12; 2,19), p<0,0001.		⊕⊕○○	Baixa	IMPORTANTE	
DMO quadril total (População com osteoporose e DRC estágios 4 e 5)												
1	ensaios clínicos randomizados	muito grave ^{h,i,k}	não grave	não grave	grave ^j	nenhum	Percentual de mudança a favor do denosumabe: 5,9% (IC 95% 3,0; 8,7), p≤ 0,0002.		⊕○○○	Muito baixa	IMPORTANTE	
DMO colo femoral (População com osteoporose)												
2	ensaios clínicos randomizados	grave ^a	não grave	grave ^d	não grave	nenhum	Percentual de mudança a favor do denosumabe: 1,79% (IC 95%: 1,06; 2,52), p<0,0001.		⊕⊕○○	Baixa	IMPORTANTE	
DMO colo femoral (População com osteoporose e DRC estágios 4 e 5)												
1	ensaios clínicos randomizados	muito grave ^{h,i,k}	não grave	não grave	grave ^j	nenhum	Percentual de mudança a favor do denosumabe: 5,9% (IC 95% 3,3; 8,5), p≤ 0,0002.		⊕○○○	Muito baixa	IMPORTANTE	

Certeza da evidência							Nº de pacientes		Efeito		Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	denosumabe	placebo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		

Eventos adversos geral (População com osteoporose)

4	ensaios clínicos randomizados	grave ^{a,e}	não grave	grave ^d	grave ^f	nenhum	3728/4120 (90,5%)	3735/411 0 (90,9%)	RR 1,00 (0,98 para 1,01)	0 menos por 1.000 (de 18 menos para 9 mais)	⊕○○○ Muito baixa	CRÍTICO
---	-------------------------------	----------------------	-----------	--------------------	--------------------	--------	----------------------	-----------------------	------------------------------------	---	---------------------	---------

Eventos adversos em geral (População com osteoporose e DRC estágios 4 e 5)

1	ensaios clínicos randomizados	grave ^{h,i}	não grave	não grave	grave ^{f,j}	nenhum	35/36 (97,2%)	35/37 (94,6%)	RR 1,03 (0,93 para 1,13)	28 mais por 1.000 (de 66 menos para 123 mais)	⊕⊕○○ Baixa	CRÍTICO
---	-------------------------------	----------------------	-----------	-----------	----------------------	--------	---------------	------------------	------------------------------------	---	---------------	---------

Eventos adversos graves (População com osteoporose)

4	ensaios clínicos randomizados	grave ^{a,e}	não grave	grave ^d	grave ^f	nenhum	1011/4120 (24,5%)	980/4110 (23,8%)	RR 1,03 (0,95 para 1,11)	7 mais por 1.000 (de 12 menos para 26 mais)	⊕○○○ Muito baixa	CRÍTICO
---	-------------------------------	----------------------	-----------	--------------------	--------------------	--------	----------------------	---------------------	------------------------------------	---	---------------------	---------

Eventos adversos graves (População com osteoporose e DRC estágios 4 e 5)

1	ensaios clínicos randomizados	grave ^{h,i}	não grave	não grave	grave ^{f,j}	nenhum	15/36 (41,7%)	13/37 (35,1%)	RR 1,18 (0,66 para 2,13)	63 mais por 1.000 (de 119 menos para 397 mais)	⊕⊕○○ Baixa	CRÍTICO
---	-------------------------------	----------------------	-----------	-----------	----------------------	--------	---------------	------------------	------------------------------------	--	---------------	---------

IC: Intervalo de confiança; **DM:** Diferença média; **RR:** Risco relativo.

Justificativa:

- a. ausência de informação quanto ao método utilizado para garantir o sigilo da alocação durante a randomização;
- b. ausência de cegamento de participantes
- c. heterogeneidade considerável
- d. população diferente da proposta, estudo realizado em mulheres com osteoporose na pós-menopausa. Evidência avaliada para pacientes com osteoporose e doença renal crônica em estágios avançados (4 e 5).
- e. ausência de informação de desvios da intervenção pretendida
- f. o resultado ultrapassa a linha de nulidade.
- g. ausência de dados dos desfechos relatados.
- h. método de randomização não descrito, foi informado que a randomização foi estratificada de acordo com grupos de 5 anos.
- i. houve perda de dados balanceada entre os grupos de intervenção, no entanto o motivo não foi relatado.
- j. tamanho amostral pequeno, não teve poder suficiente para avaliar uma diferença no desfecho avaliado.
- k. o desfecho de DMO foi relatado de forma incompleta (sem dados do grupo de controle).

REFERÊNCIAS

1. Guyatt G H, Oxman A D, Vist G E, 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 doi:10.1136/bmj.39489.470347.AD.
2. Shea, B. J., Reeves, B. C., Wells, G., Thuku, M., Hamel, C., Moran, J., Henry, D. A. (2017). AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *bmj*, 358.
3. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. Published online August 28, 2019:14898. doi:10.1136/bmj.14898
4. Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ*. 2016;355:i4919.
5. Brasil. Ministério da Saúde. Relatório de recomendação – Ácido zoledrônico para pacientes com osteoporose com intolerância ou dificuldades de deglutição dos bisfosfonatos orais. Brasília, 2022.
6. Brasil Ministério da Saúde. PORTARIA SCTIE/MS Nº 61, DE 19 DE JULHO DE 2022. Brasília, 2022.
7. Brasil. Ministério da Saúde. Relatório de recomendação - Denosumabe e teriparatida para o tratamento indivíduos com osteoporose grave e falha terapêutica aos medicamentos disponíveis no Sistema Único de Saúde. Brasília, 2022.
8. Brasil Ministério da Saúde. PORTARIA SCTIE/MS Nº 62, DE 19 DE JULHO DE 2022. Brasília, 2022.
9. Brasil. Ministério da Saúde. Relatório de recomendação - Denosumabe para o tratamento de osteoporose e doença renal crônica em estágio 4 e 5
10. Brasil. Ministério da Saúde. PORTARIA SCTIE/MS Nº 64, DE 11 DE JULHO DE 2022. Brasília, 2022.

APÊNDICE 3
HISTÓRICO DE ALTERAÇÕES DO PROTOCOLO

Número do Relatório da diretriz clínica (Conitec) ou Portaria de Publicação	Principais alterações	Tecnologias avaliadas pela Conitec	
		Incorporação ou alteração do uso no SUS	Não incorporação ou não alteração no SUS
Relatório de Recomendação nº 826/2023.	Atualização devido à incorporação de tecnologias no SUS.	Romozumabe para mulheres com osteoporose na pós menopausa, a partir de 70 anos, que apresentam risco muito alto de fratura por fragilidade e que falharam (apresentaram duas ou mais fraturas) com o padrão de tratamento medicamentos. Portaria SCTIE/MS nº 166, de 5 de dezembro de 2022.	Não possui.
Relatório de Recomendação nº 780/2022.	Atualização devido à incorporação de tecnologias no SUS e exclusão de apresentação farmacêutica.	<p>Ácido zoledrônico para o tratamento de pacientes com osteoporose com intolerância ou dificuldades de deglutição dos bisfosfonatos orais. Portaria SCTIE/MS nº 61, de 19 de julho de 2022. Relatório de Recomendação nº 741/2022.</p> <p>Teriparatida para o tratamento indivíduos com osteoporose grave e falha terapêutica aos medicamentos disponíveis no Sistema Único de Saúde. Portaria SCTIE/MS nº 62, de 19 de julho de 2022. Relatório de Recomendação nº 742/2022.</p>	<p>Denosumabe para o tratamento indivíduos com osteoporose grave e falha terapêutica aos medicamentos disponíveis no SUS. Portaria SCTIE/MS nº 61, de 19 de julho de 2022. Relatório de Recomendação nº 742/2022.</p> <p>Denosumabe para o tratamento de osteoporose e doença renal crônica em estágios 4 e 5. Portaria SCTIE/MS nº 64, de 7 de julho de 2022. Relatório de Recomendação nº 740/2022.</p>
Portaria SAS/MS nº 451, de 9 de junho de 2014.	Atualização do conteúdo do PCDT.	-	-