

## PARECER TÉCNICO

### Eficácia e segurança no tratamento da osteoporose em mulheres na pós menopausa utilizando-se de novos fármacos em comparação com aqueles já disponíveis no SUS.

#### RESUMO

A Osteoporose é um problema global que atinge milhares de pessoas no mundo, sendo caracterizada por uma desordem esquelética tipificada por redução da massa óssea com alterações no tecido ósseo acarretando, assim, redução da sua resistência e aumentando as chances de fraturas.

O tratamento farmacológico da osteoporose na pós menopausa pode ser conduzido com diversas drogas disponíveis no mercado brasileiro. Para este fim o Sistema Único de Saúde (SUS) disponibiliza os seguintes medicamentos: calcitonina, pamidronato, raloxifeno, risedronato e alendronato de sódio. A teriparatida, o denosumab, o ácido zoledrônico e o ranelato de estrôncio são drogas alternativas no tratamento de osteoporose, mas que não fazem parte do elenco de medicamentos do SUS.

Diante de alternativas terapêuticas distintas em relação a custos e impacto sobre a duração e a qualidade da sobrevida, este parecer teve como propósito buscar evidências sobre a eficácia e “custo-utilidade” do uso de teriparatida, denosumab, ácido zoledrônico, ranelato de estrôncio e glicosamina+condroitina em comparação com drogas já disponíveis no SUS.

As evidências apontam que a teriparatida é eficaz na prevenção de fraturas associadas à osteoporose, mas sem diferença significativa comparada às outras opções terapêuticas disponíveis pelo SUS. Ademais apresenta um custo mais elevado. No entanto por ser um agente formador de osso pode ser útil para alguns casos específicos.

O presente estudo não recomendou a incorporação no SUS, no âmbito do estado de Mato Grosso, o denosumab, ácido zoledrônico, ranelato de estrôncio para tratamento de osteoporose, nem tampouco de glicosamina+condroitina para combater osteoartrite.

Palavras chaves: osteoporose; fratura; mulheres.

## **Capítulo I**

### **Teriparatida**

#### **1-Pergunta de avaliação**

A teriparatida é mais eficaz no tratamento de osteoporose em mulheres na pós menopausa do que os agentes farmacológicos atualmente disponíveis no SUS?

#### **2-Da tecnologia analisada**

##### **2.1-Descrição**

A teriparatida é também chamada de PTHrh(1-34), derivado de ADN recombinante, trata-se de hormônio paratireoidiano humano recombinante (1-34) sendo o primeiro medicamento da classe de agentes formadores de osso.<sup>1,2</sup>

Quanto a seu mecanismo de ação e farmacocinética podemos dizer que os efeitos esqueléticos de teriparatida estão na dependência do padrão de exposição. Se administrada uma vez por dia, estimula a formação de novo osso trabecular e em superfícies de osso cortical. Essa ação se desenvolve, principalmente por estimulação da atividade osteoblástica. Do ponto de vista endógeno o PTH é o principal regulador do metabolismo do cálcio e fosfato nos ossos e rins.<sup>1,2</sup>

##### **2.2-Indicação**

A teriparatida está indicada no tratamento da osteoporose em mulheres na pós-menopausa, bem como em homens nos casos em que há alto risco para fraturas o que engloba falência de tratamento prévio; fraturas osteoporóticas anteriores ou presença simultânea de fatores de risco para fraturas.<sup>2</sup>

Este medicamento também tem indicação de bula para o tratamento da osteoporose associada à terapia sistêmica com glicocorticoides, independente do sexo.

A dose recomendada é de 20 mcg uma vez ao dia administradas por via subcutânea.

##### **2.3-Contra-indicações e Efeitos adversos**

A teriparatida não deve ser prescrita para pacientes que estão em maior risco de desenvolver osteossarcoma (incluindo aqueles com doença de osso ou elevações inexplicadas da fosfatase alcalina, epífises abertas, ou feixe externo previamente submetidos a radioterapia externa ou por implante envolvendo o esqueleto de Paget).<sup>1</sup>

Os efeitos adversos mais frequentes são:<sup>1</sup>

Cardiovascular: hipotensão, síncope.  
Dermatológicos: erupções cutâneas, sudorese.  
Metabolismo Endócrino: hiperuricemias.  
Gastrintestinal: constipação, diarréia, indigestão, náusea, vômito.  
Musculoesquelético: artralgia (10,1%), espasmo (1% a 10%).  
Neurológico: astenia, vertigem.  
Respiratórios: aumento da freqüência de tosse, faringite, rinite.

A angina foi registrada como um efeito adverso cardiovascular sério.

### **3- Osteoporose**

A Osteoporose é definida pela OMS (Organização Mundial da Saúde) como uma desordem esquelética caracterizada por redução da massa óssea com alterações na micro arquitetura do tecido ósseo levando à redução da sua resistência e aumento da susceptibilidade às fraturas.<sup>3</sup>

A osteoporose é considerada um problema global afetando cerca de 150 milhões de pessoas no mundo.<sup>4</sup> No Brasil, são escassos os dados precisos sobre a prevalência da osteoporose e incidência de quedas e fraturas, assim como os custos relacionados a esses eventos.<sup>5</sup> De acordo com Bandeira e Carvalho<sup>6</sup>, as fraturas osteoporóticas mais importantes sob o ponto de vista epidemiológico e clínico são as de vértebras, colo do fêmur e radio distal e estas são associadas a elevadas taxas de co-morbidades particularmente em mulheres acima dos 50 anos de idade.

De acordo com o *Clinican's Guide to prevention and treatment of osteoporosis*, diversos fatores podem levar à maior predisposição de fratura osteoporótica, incluindo a história pessoal ou familiar de fratura, com diminuição do pico da massa óssea, fatores hormonais, a idade e as contribuições de fatores relacionados ao estilo de vida dos indivíduos tais como a utilização de certos medicamentos (ex: glicocorticoides), tabagismo, sedentarismo e baixo aporte nutricional de cálcio e vitamina D.<sup>7,8</sup>

A fisiopatologia da osteoporose envolve o processo de remodelamento do osso. Esse processo mantém a saúde do esqueleto, removendo continuamente o osso antigo e substituindo por novo tecido ósseo. O balanço deste processo geralmente se rompe após a menopausa e com o avanço da idade, quando as taxas do remodelamento aumentam. A diminuição do tecido ósseo leva a desordens na arquitetura do esqueleto e aumenta o risco de fraturas.<sup>7</sup>

Existem recomendações universais para todos os pacientes portadores de osteoporose que inclui a adequada ingestão de cálcio e vitamina D, o tratamento da deficiência de vitamina D, controle do peso e prática regular de exercícios físicos, cessação do tabagismo e da ingestão excessiva de álcool.<sup>7,9</sup>

### **4-Evidência**

As evidências apresentadas a seguir são provenientes de busca por revisões sistemáticas e meta-análise nas bases: PubMed e Cochrane Library. A base de dados Micromedex (drugdex) também foi consultada.

A metodologia de busca e demais critérios e filtros utilizados nesta etapa encontram-se nos anexos A, B e C deste parecer.

Foi aplicada a ferramenta AMSTAR, por dois técnicos independentes, no sentido de avaliar a qualidade das revisões selecionadas para este trabalho.

O manual de diretrizes metodológicas para elaboração de pareceres técnico-científicos do Ministério da Saúde foi usado como instrumento norteador na produção deste parecer.<sup>10</sup>

A revisão sistemática e avaliação econômica, Stevenson et. al.(2005), avaliou o uso de alendronato, etidronato, risedronato, raloxifeno ou teriparatida para reduzir o risco de fraturas em mulheres com osteoporose na pós-menopausa, utilizando fratura como desfecho principal. O Review Manager foi a ferramenta escolhida na produção da meta-análise, utilizando os modelos de efeitos aleatórios.<sup>11</sup>

O estudo de *Stevenson et. al.* apontou os seguintes resultados: as cinco intervenções (alendronato, etidronato, risedronato, raloxifeno e teriparatida) reduzem o risco de fratura vertebral em mulheres com osteoporose grave com ingestão adequada de cálcio. Apenas o risedronato e teriparatida também demonstraram reduzir o risco de fraturas não vertebrais nas mulheres com osteoporose severa e ingestão de cálcio adequada. O alendronato reduz o risco de fraturas em mulheres com osteoporose, com ou sem fratura e com a ingestão de vitamina D e cálcio adequada. O mesmo trabalho revela ainda que as cinco intervenções propostas proporcionam ganhos em QALYs<sup>1</sup> em comparação com nenhum tratamento em mulheres com doses de vitamina D e cálcio suficientes e que os custos dos tratamentos de intervenção em mulheres com osteoporose, para um período de 5 anos foram semelhantes para o alendronato, etidronato, risedronato e raloxifeno. Apenas a teriparatida tinha um custo mais elevado de aquisição.<sup>11</sup>

*Han SL e Wan SL* (2012), em uma meta-análise de estudos randomizados controlados, avaliaram a eficácia da injeção diária de teriparatida subcutânea na osteoporose na pós-menopausa. O referido estudo utilizou como desfecho primário a percentagem de mudança de densidade mineral óssea e o risco proporcional para fratura, tendo incluído estudos cujos comparadores são placebo; terapia combinada (reposição hormonal ou alendronato ou reposição de cálcio). Os resultados apresentados pela meta-análise em questão foram: nos ensaios que relataram densidade mineral óssea como resultado, o tratamento foi associado com um aumento de massa óssea de 8,14% [intervalo de confiança de 95% (CI): 6,72-9,55%; oito ensaios, n = 2206] em espinha e 2,48% (IC 95%: 1,67-3,29%; sete ensaios, n = 1.303) no quadril. Nos ensaios que apresentaram fratura como resultado, o tratamento foi associado com uma redução de risco de 70% em fraturas vertebrais (taxa de risco CI 0,30, 95%: 0,21-0,44; três ensaios, n = 1.452) e 38% de redução de risco em fraturas não vertebrais (razão de risco de 0,62, 95% CI: 0,44-0,87; três ensaios, n = 1.842).<sup>12</sup>

---

QUALYs – Anos de vida ajustados pela qualidade.

O estudo de *Han SL e Wan SL* concluiu que o tratamento com teriparatida com a ingestão de cálcio total superior a 1500 mg, foi relacionado com um aumento significativo no ganho de massa óssea no quadril total (1,40% vs. 3,72%; p = 0,004). No entanto, a duração de longo prazo não parece contribuir para as diferenças na capacidade de resposta à teriparatida. Evidências apontam para o uso de teriparatida no tratamento de mulheres com osteoporose pós-menopausa que estão em risco de fratura.<sup>12</sup>

Quanto à eficácia da teriparatida, a base de dados *Drugdex*, concluiu que as evidências favorecem a eficácia no tratamento de osteoporose em mulheres na pós menopausa com recomendação de uso na categoria IIb (classificação de Oxford), o que significa que é útil em alguns casos, usando para tanto uma força de evidência, em adultos, na categoria B.<sup>13</sup>

Essa mesma base, *Drugdex*, em estudos comparativos entre teriparatida e outras terapias utilizadas na osteoporose pós menopausa, concluiu que a monoterapia com alendronato para o tratamento de primeira linha de osteoporose em mulheres de alto risco era tão rentável como outras intervenções, enquanto teriparatida sozinha era mais caro e produziu um aumento menor em anos de vida ajustados pela qualidade (QALY) que o alendronato administrado isoladamente.<sup>13</sup>

## **5- Informações econômicas**

O tratamento mensal com teriparatida, por paciente, usando como base a posologia padrão e o preço de fábrica a um ICMS de 17%, é de aproximadamente R\$ 2031,72.<sup>14</sup>

## **6- Conclusão**

Para fazer uso racional das tecnologias disponíveis no mercado, bem como do recurso do SUS, no tratamento de osteoporose em mulheres na pós menopausa, as evidências apontam que a teriparatida não é uma droga de escolha para o tratamento da osteoporose.

Ademais a literatura científica registra problemas na adesão ao tratamento uma vez que a teriparatida deve ser administrada diariamente por via subcutânea, tornando a manipulação por parte do usuário, difícil. Esta problemática ocasiona uso irregular, o que compromete a efetividade do tratamento.

## **7-Recomendação**

Considerando que as evidências apontam que a teriparatida não é a alternativa mais eficiente frente a um benefício clínico estabelecido em se tratando do tratamento de osteoporose em mulheres na pós menopausa, portanto não é uma droga de primeira linha no tratamento para tal agravo.

Considerando que a teriparatida já é distribuída no SUS em Mato Grosso por um período superior a 10 anos.

Considerando que a teriparatida é atualmente a única droga disponível no mercado brasileiro que atua como agente formador de osso, o que seria útil em algumas situações específicas.

Diante do exposto esta equipe técnica RECOMENDA a permanência da TERIPARATIDA no SUS em Mato Grosso e sua consequente INCORPORAÇÃO na RESME **desde que** o seu uso seja direcionado aos casos ESPECIAIS, incluindo em seu protocolo clínico, pelo menos as seguintes RESTRIÇÕES DE USO:

O uso de teriparatida está limitado a um período máximo de dois anos aos usuários que apresentam os requisitos abaixo:

1-Pacientes apresentando DMO com escore T < - 4 desvios padrões e fratura previa (história de fratura espontânea ou por trauma leve em uma das seguintes localizações: colo do fêmur, vértebras e/ou punho, comprovadas por exame radiológico (laudo anexo));

Ou

2- Pacientes apresentando DMO com escore T < - 2,5 desvios padrões e história de duas ou mais fraturas por queda da própria altura ou espontânea, não patológica, em colo do fêmur, vértebras e/ou punho, excluída fraturas de dedos e face, comprovadas por exame radiológico (laudo anexo).

Também é necessário acrescentar ao protocolo um **termo de compromisso** onde o paciente declara estar ciente da forma de administração e demais condições de uso da teriparatida e se responsabiliza em fazê-lo corretamente.

## 8-Referências

1- Micromedex Healthcare Series [internet]. Mechanism of Action / Pharmacology. Disponível em:  
[http://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/ND\\_T/evidenceexpert/ND\\_PR/evidenceexpert/CS/1E6CE1/ND\\_AppProduct/evidenceexpert/DUPLICATIONSHIELDSYNC/1B94C7/ND\\_PG/evidenceexpert/ND\\_B/evidenceexpert/ND\\_P/evidenceexpert/PFActionId/evidenceexpert.IntermediateToDocumentLink?docId=927598&contentSetId=100&title=Teriparatida&servicesTitle=Teriparatida](http://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/ND_T/evidenceexpert/ND_PR/evidenceexpert/CS/1E6CE1/ND_AppProduct/evidenceexpert/DUPLICATIONSHIELDSYNC/1B94C7/ND_PG/evidenceexpert/ND_B/evidenceexpert/ND_P/evidenceexpert/PFActionId/evidenceexpert.IntermediateToDocumentLink?docId=927598&contentSetId=100&title=Teriparatida&servicesTitle=Teriparatida)). Acesso em: 30/01/2015.

2-Bula Forteo. ANVISA> Disponível em  
[http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila\\_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=6669232014&pIdAnexo=2162232](http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=6669232014&pIdAnexo=2162232). Acesso em 30/01/2015.

- 3- WHO. **Assessment of fracture risk and its application to screening for post menopausal osteoporosis.** WHO technical Report Series. Geneva. 843p. 1994.
- 4- Lane, N.E. Epidemiology, etiology and diagnosis of osteoporosis. American Journal of obstetrics and gynecology, 194 (2):S3-S11). 2006.
- 5- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de atenção à saúde. Portaria N. 224 que aprova os protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas da osteoporose. 2014.
- 6- Bandeira, F., Carvalho, E.F. **Prevalência de osteoporose e fraturas vertebrais em mulheres pós-menopausa atendidas em serviços de referência.** Revista Brasileira de Epidemiologia, 10 (1): 86-98. 2007.
- 7- National osteoporosis Foundation. Clinician's Guide to prevention and treatment of osteoporosis. Washington, DC. 2014.
- 8- Suman, V.B., Khalid, P., Pratik, K.C. **Risk factors associated with osteoporosis.** International Journal of Health Science and Research, 3(8): 85-91. 2013.
- 9- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Assistência à Saúde. Departamento de sistemas e redes assistenciais. **Protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas: medicamentos excepcionais-** Brasília: Ministério da Saúde. 2002.
- 10- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. **Diretrizes metodológicas: elaboração de pareceres técnico-científicos-** 3. ed., revisada e atualizada – Brasília : Ministério da Saúde, 2011. 80 p. – (Série A. Normas e Manuais Técnicos).
- 11-Stevenson M, Jones ML, De Nigris E, Brewer N, Davis S, Oakley J. **A systematic review and economic evaluation of alendronate, etidronate, risedronate, raloxifene and teriparatide for the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis.** Health Technol Assess. 2005 Jun;9(22):1-160. Review. PubMed PMID:15929857.
- 12-Han SL, Wan SL. **Effect of teriparatide on bone mineral density and fracture in postmenopausal osteoporosis: meta-analysis of randomised controlled trials.** Int J Clin Pract. 2012 Feb;66(2):199-209. doi: 10.1111/j.1742-1241.2011.02837.x. Review. PubMed PMID: 22257045.
- 13-Micromedex Healthcare Series. Therapeutic uses [internet]. Disponível em: [http://www-micromedexsolutions-com.ez52.periodicos.capes.gov.br/micromedex2/librarian/ND\\_T/evidenceexpert/ND\\_PR/evidenceexpert/CS/EBB67B/ND\\_AppProduct/evidenceexpert/DUPLICATIONSHIELDSYNC/800756/ND\\_PG/evidenceexpert/ND\\_B/evidenceexpert/ND\\_P/evidenceexpert/PFActi](http://www-micromedexsolutions-com.ez52.periodicos.capes.gov.br/micromedex2/librarian/ND_T/evidenceexpert/ND_PR/evidenceexpert/CS/EBB67B/ND_AppProduct/evidenceexpert/DUPLICATIONSHIELDSYNC/800756/ND_PG/evidenceexpert/ND_B/evidenceexpert/ND_P/evidenceexpert/PFActi)

[onId/evidenceexpert.IntermediateToDocumentLink?docId=0926&contentSetId=31&title=TERIPARATIDE&servicesTitle=TERIPARATIDE#4.5.C.](#)

14- ANVISA. Câmara de Regulação - CMED. Preços máximos de medicamentos por princípio ativo, para compras públicas. Atualizada em 20/01/2015. Disponível em: [http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/78fa81004707dd7d86489741cdd33a01/LISTA\\_CONFORMIDADE\\_GOV\\_2015-01-20\\_v2.pdf?MOD=AJPERES](http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/78fa81004707dd7d86489741cdd33a01/LISTA_CONFORMIDADE_GOV_2015-01-20_v2.pdf?MOD=AJPERES).

## **9-Anexos**

**A-Estratégia de busca**

**B-Lista de estudos excluídos**

**C-Sistematização de estudos selecionados**

## **Conflito de interesse**

A equipe de revisão técnica declara não ter nenhum conflito de interesse com relação ao medicamento aqui estudado.

**Coordenação do trabalho:** Comissão Permanente de Farmácia e Terapêutica do Estado de Mato Grosso (CPFT-MT).

## **Equipe de trabalho:**

Christina Paesano Marques Garcia; Dorlene Goes Fernandes; Fernando Augusto Leite de Oliveira; Helder Cássio de Oliveira; Ivo Antonio Vieira; Kelli Carneiro de Freitas Nakata; Lucí Emilia Grzybowski de Oliveira; Luisa Daige Marques; Marcelo Maia Pinheiro; Maria Luisa Trabachin Gimenes; Neyres Zínia Taveira de Jesus; Sabrina Monteiro Tosoncin da Silva.

**Revisão Técnica:** Christina Paesano Marques Garcia; Kelli Carneiro de Freitas Nakata; Lucí Emilia Grzybowski de Oliveira; Neyres Zínia Taveira de Jesus.

**Consulta Técnica:** Christina Paesano Marques Garcia.

Anexo A- Estratégia de busca				
Descritores	Base	Nº de Estudos Encontrados	Nº de Estudos selecionados	Outros critérios usados na seleção
(("osteoporotic fractures"[MeSH Terms] OR ("osteoporotic"[All Fields] AND "fractures"[All Fields]) OR "osteoporotic fractures"[All Fields] OR ("fracture"[All Fields] AND "osteoporosis"[All Fields]) OR "fracture osteoporosis"[All Fields]) AND ("teriparatide"[MeSH Terms] OR "teriparatide"[All Fields]) AND ("meta-analysis"[Publication Type] OR "meta-analysis as topic"[MeSH Terms] OR "meta-analysis"[All Fields]) AND ("women"[MeSH Terms] OR "women"[All Fields])) AND (Review[ptyp] AND "2005/01/30"[PDat] : "2015/01/27"[PDat] AND "humans"[MeSH Terms])	Pubmed	7	2	Últimos 10 anos. Estudos em humanos. Meta-análise. Data da busca: 27/01/2015
Teriparatide Drugdex Disponível em: <a href="http://www-micromedexsolutions-com.ez52.periodicos.capes.gov.br/micromedex2/librarian/ND_T/evidencexpert/ND_PR/evidencexpert/CS/EBB67B/ND_AppProduct/evidencexpert/DUPLICATIONSHIELDSYNC/800756/ND_PG/evidencexpert/ND_B/evidencexpert/ND_P/evidencexpert/PFACTIONId/evidencexpert.Inte rmediateToDocumentLink?docId=0926&amp;contentSetId=31&amp;title=TERIP ARATIDE&amp;servicesTitle=TERIPARATIDE#4.5.C">http://www-micromedexsolutions-com.ez52.periodicos.capes.gov.br/micromedex2/librarian/ND_T/evidencexpert/ND_PR/evidencexpert/CS/EBB67B/ND_AppProduct/evidencexpert/DUPLICATIONSHIELDSYNC/800756/ND_PG/evidencexpert/ND_B/evidencexpert/ND_P/evidencexpert/PFACTIONId/evidencexpert.Inte rmediateToDocumentLink?docId=0926&amp;contentSetId=31&amp;title=TERIP ARATIDE&amp;servicesTitle=TERIPARATIDE#4.5.C</a>	Micromedex healthcare Series - Drugdex	Não se aplica	Não se aplica	Therapeutic Uses and Comparisons.
teriparatide and osteoporosis and fracture	The Cochrane Library	7	0	Estudos com qualidade avaliada pela Cochrane.

Anexo B- Listas de estudos excluídos	
Estudo	Motivo da exclusão
McLendon AN, Woodis CB. <b>A review of osteoporosis management in younger premenopausal women.</b> Womens Health (Lond Engl). 2014 Jan;10(1):59-77. doi: 10.2217/whe.13.73. Review. PMID: 24328599 [PubMed - indexed for MEDLINE]	PERGUNTA DE AVALIAÇÃO DIVERGENTE DA DO PRESENTE PARECER.
Diab DL, Watts NB. <b>Postmenopausal osteoporosis.</b> Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 2013 Dec;20(6):501-9. doi: 10.1097/01.med.0000436194.10599.94. Review. PMID: 24150190 [PubMed - indexed for MEDLINE]	PERGUNTA DE AVALIAÇÃO DIVERGENTE DA DO PRESENTE PARECER.
Freemantle N1, Cooper C, Diez-Perez A, Gitlin M, Radcliffe H, Shepherd S, Roux C. <b>Results of indirect and mixed treatment comparison of fracture efficacy for osteoporosis treatments: a meta-analysis.</b> Osteoporos Int. 2013 Jan;24(1):209-17. doi: 10.1007/s00198-012-2068-9. Epub 2012 Jul 26.	O ESTUDO COMPARA A EFICÁCIA DOS AGENTES FARMACOLÓGICOS FRENTE À OSTEOPOROSE COM PLACEBO E COM DENOSUMAB, OU SEJA, PERGUNTA DE AVALIAÇÃO DIVERGENTE DA DO PRESENTE PARECER.
Eastell R1, Krege JH, Chen P, Glass EV, Reginster JY. <b>Development of an algorithm for using PINP to monitor treatment of patients with teriparatide.</b> Send to:Curr Med Res Opin. 2006 Jan;22(1):61-6.	A PERGUNTA DO ESTUDO DIVERGE DA DESTE PARECER.
Nevitt MC1, Chen P, Dore RK, Reginster JY, Kiel DP, Zanchetta JR, Glass EV, Krege JH. <b>Reduced risk of back pain following teriparatide treatment: a meta-analysis.</b> Send to: Osteoporos Int. 2006 Feb;17(2):273-80. Epub 2005 Sep 2.	A PERGUNTA A QUAL O ESTUDO SE PROPÕE A RESPONDER TRATA DE DORES NAS COSTAS COM LIMITAÇÕES FUNCIONAIS E DIMINUIÇÃO DA QUALIDADE DE VIDA, O QUE É DIVERGENTE DA PERGUNTA DO PRESENTE PARECER.
Migliore A, Broccoli S, Massafra U, Bazzi E, Frediani B. <b>Mixed-treatment comparison of anabolic (teriparatide and PTH 1-84) therapies in women with severe osteoporosis.</b> Curr Med Res Opin. 2012 Mar;28(3):467-73. doi:10.1185/03007995.2012.659724. Epub 2012 Feb 16. PubMed PMID: 22256908.	NÃO DISPONÍVEL DE FORMA GRATUITA.
Close P, Neuprez A, Reginster JY. <b>Developments in the pharmacotherapeutic management of osteoporosis.</b> Expert Opin Pharmacother. 2006 Aug;7(12):1603-15. Review. PubMed PMID: 16872263.	NÃO DISPONÍVEL DE FORMA GRATUITA.
Cochrane data: 29/01/2015	
Prevention of vertebral fractures in osteoporosis: mixed treatment comparison of bisphosphonate therapies (Structured abstract)  JansenJP, BergmanGJ, HuelsJ, OlsonM, . Prevention of vertebral fractures in osteoporosis: mixed treatment comparison of bisphosphonate therapies. Current Medical Research and Opinion 2009;25(8) :1861-1868.	A TERIPARATIDA NÃO É FOCO DO ESTUDO
Effect of teriparatide on bone mineral density and fracture in postmenopausal osteoporosis: meta-analysis of randomised controlled trials (Structured abstract)HanSL, WanSL, . Effect of teriparatide on bone mineral density and fracture in postmenopausal osteoporosis: meta-analysis of randomised controlled trials. International Journal of Clinical Practice 2012;66(2) :199-209.	DUPPLICATA
BollandMJ, GreyAB, GambleGD, ReidIR, . <b>Effect of osteoporosis treatment on mortality: a meta-analysis.</b> Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2010;95(3) :1174-1181.	OBJETIVO DO ESTUDO E PERGUNTA DE AVALIAÇÃO DIVERGEM DO PRESENTE PARECER.

NevittM C, ChenP, KielD P, ReginsterJ Y, DoreR K, ZanchettaJ R, GlassE V, Kregej H, . <b>Reduction in the risk of developing back pain persists at least 30 months after discontinuation of teriparatide treatment: a meta-analysis.</b> Osteoporosis International 2006;17(11):1630-1637.	DUPLICATA. OBJETIVO DO ESTUDO E PERGUNTA DE AVALIAÇÃO DIVERGENTE DO PRESENTE PARECER.
HopkinsRB, GoereeR, PullenayegumE, AdachiJD, PapaioannouA, XieF, ThabaneL, . <b>The relative efficacy of nine osteoporosis medications for reducing the rate of fractures in post-menopausal women.</b> BMC Musculoskeletal Disorders 2011;12:209()	AVALIAÇÃO DE COCHRANE CONCLUIU QUE OS RESULTADOS DO ESTUDO SÃO PROVISÓRIOS.
N. Freemantle , C. Cooper , A. Diez-Perez , M. Gitlin M , H. Radcliffe , S. Shepherd , e C. Roux Resultados das Indireta e Mixed Comparação tratamento da fratura eficácia para tratamentos da osteoporose: uma meta-análise.	PERGUNTA DE AVALIAÇÃO DIVERGENTE DO PRESENTE PARECER.

### Anexo C- Resumo de meta-análises selecionadas

Estudos	Objetivo do estudo	Desfechos utilizados	Comparadores	Resultados	Conclusões	Observações
1-Stevenson M, Jones ML, De Nigris E, Brewer N, Davis S, Oakley J. A systematic review and economic evaluation of alendronate, etidronate, risedronate, raloxifene and teriparatide for the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. Health Technol Assess. 2005 Jun;9(22):1-160. Review. PubMed PMID:15929857.	Avaliar o uso de alendronato, etidronato, o risedronato, o raloxifeno ou teriparatida para reduzir o risco de fraturas em mulheres com osteoporose na pós-menopausa.	Fratura	Alendronato, etidronato, risedronato, raloxifeno teriparatida	As cinco intervenções (alendronato, etidronato, risedronato, raloxifeno e teriparatida) reduzem o risco de fratura vertebral em mulheres com osteoporose grave com ingestão adequada de cálcio. Apenas o risedronato e teriparatida também demonstraram reduzir o risco de fraturas não vertebrais nas mulheres com osteoporose severa e ingestão de cálcio adequada. O alendronato reduz o risco de fraturas em mulheres com osteoporose, com ou sem fratura e com a ingestão de vitamina D e cálcio adequada.	Todas as intervenções propostas proporcionaram ganhos em QALYs em comparação com nenhum tratamento em mulheres com doses de vitamina D e de cálcio suficientes. Os custos dos tratamentos de intervenção em mulheres com osteoporose, para um período de 5 anos foram semelhantes para o alendronato, etidronato, risedronato e raloxifeno. A teriparatida tinha um custo muito mais elevado de aquisição.	Estudo é parte de trabalho de um programa de avaliação de tecnologia (Avaliação NHS R & D Tecnologia Saúde (HTA) Programa).

<p>2- Han SL, Wan SL. Effect of teriparatide on bone mineral density and fracture in postmenopausal osteoporosis: meta-analysis of randomised controlled trials. Int J Clin Pract. 2012 Feb;66(2):199-209. doi: 10.1111/j.1742-1241.2011.02837.x. Review. PubMed PMID: 22257045.</p>	<p>Avaliar a eficácia da injeção diária de teriparatide subcutânea na osteoporose pós-menopásica.</p>	<p>Desfecho primário (a percentagem de mudança de densidade mineral óssea) e o risco proporcional para fratura.</p>	<p>A meta-análise inclui estudos cujos comparadores são placebo; terapia combinada (reposição hormonal ou alendronato ou reposição de cálcio).</p>	<p>Nos ensaios que relataram densidade mineral óssea como resultado, o tratamento foi associado com um aumento de massa óssea de 8,14% [intervalo de confiança de 95% (CI): 6,72-9,55%; oito ensaios, n = 2206] em espinha e 2,48% (IC 95%: 1,67-3,29%; sete ensaios, n = 1.303) no quadril. Nos ensaios que apresentaram fratura como resultado, o tratamento foi associado com uma redução de risco de 70% em fraturas vertebrais (taxa de risco CI 0,30, 95%: 0,21-0,44; três ensaios, n = 1.452) e 38% de redução de risco em fraturas não vertebral (razão de risco de 0,62, 95% CI:44-0,87; três ensaios, n = 1.842).</p>	<p>O tratamento com teriparatida com a ingestão de cálcio total superior a 1500 mg, foi relacionado com um aumento significativo de massa óssea no quadril total (1,40% vs. 3,72%; p = 0,004). No entanto, a duração de longo prazo não parecem contribuir para as diferenças na capacidade de resposta à teriparatida. Evidências apontam para o uso de teriparatida no tratamento de mulheres com osteoporose pós-menopausa que estão em risco de fratura.</p>	<p>Boa qualidade na aplicação da ferramenta AMSTAR).</p>
Conclusão do Drugdex-Estudos comparativos entre teriparatida e outras terapias utilizadas na osteoporose pós menopausa		Conclusões farmacoeconômicas		Conclusão de eficácia		
Teriparatide	O tratamento com alendronato sozinho para o tratamento de primeira linha de osteoporose em mulheres de alto risco era tão rentável como outras intervenções, enquanto teriparatida sozinha era mais caro e produziu um aumento menor em anos de vida ajustados pela qualidade (QALY) que a monoterapia alendronato.		A teriparatida Eficácia: evidência favorece a eficácia. Recomendação para adultos: Classe IIb segundo a classificação de Oxford, ou seja, recomendado para alguns casos. Força da evidência em adultos: Categoria B.			

## **Capítulo II**

### **Osteoporose na pós menopausa**

### **Ácido zoledrônico**

#### **1-Pergunta de avaliação**

O ácido zoledrônico é mais eficaz e seguro para o tratamento da osteoporose na pós menopausa, com base na literatura médica especializada, do que a terapia farmacológica atualmente disponível no SUS?

#### **2- Da tecnologia analisada**

##### **2.1-Descrição<sup>1</sup>**

O ácido zoledrônico é um bifosfonato que atua promovendo a inibição da reabsorção óssea e tem afinidade pelo osso mineralizado como os demais integrantes do grupo. No osteoclasto, atua na enzima sintetase de farnesil-pirofosfato. Ensaios *In vitro*, demonstraram que o ácido zoledrônico inibe a atividade dos osteoclastos, promovendo, assim, a apoptose destes. O ácido zoledrônico bloqueia a reabsorção de osteoclastos de osso mineralizado e da cartilagem através da sua ligação ao osso.

O ácido zoledrônico parece ter a capacidade de suprimir a remodelação óssea, por longos períodos de tempo.

##### **2.2-Indicação prevista em bula<sup>2</sup>**

O ácido Zoledrônico está indicado nas seguintes situações:

- Reduzir a incidência de fraturas do quadril, vertebrais e não-vertebrais e para aumentar a densidade mineral óssea em homens e mulheres na pós-menopausa;
- Prevenção de osteoporose em mulheres com osteopenia na pós-menopausa;
- Prevenção de fraturas clínicas após fratura de quadril em homens e mulheres na pós-menopausa;
- Tratamento e prevenção de osteoporose induzida por glicocorticoides;
- Tratamento da doença de Paget do osso.<sup>2</sup>

##### **2.3-Contra-indicações:<sup>1</sup>**

O Ácido zoledrônico é contra-indicado em casos de: hipersensibilidade ao ácido zoledrônico ou a qualquer componente do produto; Hipocalcemia; Insuficiência renal aguda.

##### **2.4-Efeitos adversos**

Os efeitos adversos graves são: necrose asséptica do osso da mandíbula; fibrilação atrial; dor óssea; disritmia cardíaca; acidente vascular cerebral; insuficiência renal aguda

induzida por drogas; dispnéia; hipocalcemia; mialgia; dormência; apreensão; aumento da creatinina do soro; síndrome de Stevens-Johnson; tetania; necrólise epidérmica tóxica.<sup>1</sup>

### 3-Evidência

As evidências apresentadas a seguir são provenientes de busca por revisões sistemáticas e meta-análise nas bases: PubMed, Cochrane Library. Foi consultado ainda a base de dados Micromedex(Drugdex) e Uptodate.

A metodologia de busca e demais critérios e filtros utilizados nesta etapa encontram-se nos anexos A, B e C deste parecer.

Foi aplicada a ferramenta AMSTAR, por dois técnicos independentes, no sentido de avaliar a qualidade das revisões selecionadas para este trabalho.

O manual de diretrizes metodológicas para elaboração de pareceres técnico-científicos do Ministério da Saúde foi usado como instrumento norteador na produção deste parecer.<sup>3</sup>

#### ***Jun Zhang et. al.(2012)***

Esses autores conduziram uma revisão sistemática cujo objetivo foi comparar o efeito do ácido zoledrônico no tratamento e prevenção da osteoporose com placebo e consideraram como desfecho a densidade mineral óssea (DMO) e fraturas. Os resultados de tal revisão foi:

**Para DMO:** o efeito combinado mostrou que o ácido zoledrônico poderia aumentar a DMO por 2,98 vezes em comparação com placebo.

**Para fratura:** todos os ensaios clínicos mostraram que o ácido zoledrônico poderia diminuir a taxa de fratura, e os resultados agrupados indicam redução de 32% de fratura.

**Efeito adverso:** os resultados revelaram que a intervenção, ácido zoledrônico, teve efeito adverso significativamente menos grave do que o controle, e o odds ratio foi de 0,81 (0,76-0,87). Houve heterogeneidade entre estudos. A maior parte dos efeitos adversos graves foram doença renal, febre e problemas cardiovasculares ou cerebrovasculares.

A intervenção a mais longo prazo, mais do que 12 intervenção meses, poderia ter um melhor efeito de prevenção sobre a osteoporose (OR, IC 95% para a DMO foi 3,35, 2,77-3,92; para a fração foi de 0,67, 0,54-0,82).

O estudo aponta as seguintes limitações:

- a)Há ainda grande heterogeneidade entre os estudos, mesmo após análise de subgrupo.
- b)Poucos número de estudos incluídos na nossa análise limitaria o poder estatístico, e, por conseguinte, devemos realizar análise de subgrupo sobre a localização da DMO ou fratura de participantes por intervenção, ácido zoledrônico.

O estudo concluiu que o ácido zoledrônico poderia ser uma alternativa eficaz na prevenção da osteoporose, e pode aumentar a densidade mineral óssea e reduzir o risco de fratura.

## **Rosen, HN (Uptodate 2015)**

O autor relata que o alendronato ou risedronato constitui o tratamento de escolha para a maioria das mulheres pós-menopáusicas com osteoporose, por via oral.

Sugere ainda um bisfosfonato intravenoso (IV) para os casos de intolerância aos bisfosfonatos orais, bem como nas contra-indicações relativas à bisfosfonatos (esclerodermia esôfago, estenose de esôfago). Nestes casos o ácido zoledrônico é o único bisfosfonato IV que tem demonstrado eficácia na prevenção de fraturas e é, portanto, o nosso agente de escolha.

## **4-Conclusões**

As evidências apontam que os bisfosfonatos orais são as drogas de primeira linha para o tratamento de osteoporose em mulheres na pós menopausa, uma vez que apresentam eficácia, além de custo favorável e dados de segurança a longo prazo estabelecidos.

A intolerância gastrointestinal tem promovido quedas na adesão à terapia a longo prazo aos bisfosfonatos orais. Nestes casos sugere-se uma droga IV, o que inclui ácido zoledrônico e pamidronato. No entanto, há uma preocupação em relação a tolerabilidade, resposta de fase aguda e à segurança. Neste último caso chama a atenção um suposto risco de excesso de supressão da renovação óssea, toxicidade renal e osteonecrose da mandíbula.

O ácido zoledrônico não faz parte do elenco de medicamentos do SUS que, por sua vez, disponibiliza para o tratamento de osteoporose as seguintes drogas: calcitonina 50UI injetável, calcitonina 100UI injetável, calcitonina 200UI injetável, calcitriol 0,25mcg cápsula, pamidronato 30mg injetável, pamidronato 60mg injetável, raloxifeno 60mg comprimido, risedronato 5mg e risedronato 35mg comprimido. Contudo, a escassez de estudos que façam comparação direta das drogas fornecidas pelo SUS com o ácido zoledrônico enfraquecem as evidências em favor desta tecnologia.

## **5-Recomendação**

Pelo exposto e,

CONSIDERANDO a carência de estudos com metodologia robusta que utilize comparadores ativos;

CONSIDERANDO que a maioria dos estudos compara o ácido zoledrônico com placebo;

Essa equipe técnica **NÃO recomenda** a incorporação do ácido zoledrônico na RESME.

## **6-Referências**

1-Micromedex Healthcare Series [internet]. Class, Contraindications, Serious Adverse Effects, Mecanismo de ação. Disponível em: <http://www-micromedexsolutions>

com.ez52.periodicos.capes.gov.br/micromedex2/librarian/ND\_T/evidenceexpert/ND\_PR/evidenceexpert/CS/5BDEB1/ND\_AppProduct/evidenceexpert/DUPLICATIONSHIELDSYNC/935557/ND\_PG/evidenceexpert/ND\_B/evidenceexpert/ND\_P/evidenceexpert/PFACTIONID/evidenceexpert.IntermediateToDocumentLink?docId=2086&contentSetId=31&title=ZOLEDRONIC+ACID&servicesTitle=ZOLEDRONIC+ACID- Acesso em: 09/04/2015.

2-ANVISA. Bulário eletrônico. Bula Ácido Zoledrônico. Disponível em [http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila\\_bula/frmResultado.asp#](http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmResultado.asp#) Acesso em 06/03/2015.

3-Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. **Diretrizes metodológicas: elaboração de pareceres técnico-científicos**– 3. ed., revisada e atualizada – Brasília : Ministério da Saúde, 2011. 80 p. – (Série A. Normas e Manuais Técnicos).

4-Rosen, HN. **O uso de bisfosfonatos em mulheres pós-menopáusicas com osteoporose.** Uptodate 2015. [Internet]. Disponível em: [http://www.uptodate.com/contents/the-use-of-bisphosphonates-in-postmenopausal-women-with-osteoporosis?source=see\\_link](http://www.uptodate.com/contents/the-use-of-bisphosphonates-in-postmenopausal-women-with-osteoporosis?source=see_link).

## **7-Anexos**

**A-Estratégia de busca**

**B-Lista de estudos excluídos**

**C-Sistematização de estudos selecionados**

## **Conflito de interesse**

A equipe de revisão técnica declara não ter nenhum conflito de interesse com relação ao medicamento aqui estudado.

**Coordenação do trabalho:** Comissão Permanente de Farmácia e Terapêutica do Estado de Mato Grosso (CPFT-MT).

### **Equipe de trabalho:**

Christina Paesano Marques Garcia; Dorlene Goes Fernandes; Fernando Augusto Leite de Oliveira; Helder Cássio de Oliveira; Kelli Carneiro de Freitas Nakata; Lucí Emilia Grzybowski de Oliveira; Luisa Daige Marques; Neyres Zínia Taveira de Jesus.

**Revisão Técnica:** Dorlene Goes Fernandes, Lucí Emilia Grzybowski de Oliveira; Kelli Carneiro de Freitas Nakata.

**Consulta Técnica:** Christina Paesano Marques Garcia.

Anexo A- Estratégia de busca- Ácido zoledrônico				
Descritores	Base	Nº de Estudos Encontrados	Nº de Estudos selecionados	Outros critérios usados na seleção
(("zoledronic acid"[Supplementary Concept] OR "zoledronic acid"[All Fields]) AND ("osteoporotic fractures"[MeSH Terms] OR ("osteoporotic"[All Fields] AND "fractures"[All Fields]) OR "osteoporotic fractures"[All Fields] OR ("osteoporosis"[All Fields] AND "fracture"[All Fields]) OR "osteoporosis fracture"[All Fields]) AND efficacy[All Fields]) AND (Review[ptyp] AND "loattrfree full text"[sb] AND "2010/04/12"[PDat] : "2015/04/10"[PDat] AND "humans"[MeSH Terms])	Pubmed	7	1	Últimos 5 anos. Artigo completo disponível gratuitamente. Somente revisões sistemáticas. Data da busca: 10/04/2015
zoledronic acid	Micromedex healthcare Series - Drugdex	Não se aplica	Não se aplica	Therapeutic Uses. Data da busca /03/2015
zoledronic acid AND osteoporosis AND efficacy AND (instance:"regional") AND ( type_of_study:( "systematic_reviews"))	Cochrane	2	0	Só revisões sistemáticas. Artigo completo disponível gratuitamente. Data da busca 10/04/2015.

Anexo B-Listas de excluídos- Ácido zoledrônico 5mg/100ml intravenoso		
Estudo	Motivo	Base
Bhadada SK, Sridhar S, Muthukrishnan J, Mithal A, Sharma DC, Bhansali A, Dhiman V. <u>Predictors of atypical femoral fractures during long term bisphosphonate therapy: a case series &amp; review of literature.</u> Indian J Med Res. 2014 Jul;140(1):46-54. Review. PMID:25222777	PICO diferente	Pubmed
Saylor PJ. Bone targeted therapies for the prevention of skeletal morbidity in men with prostate cancer. Asian J Androl. 2014 May-Jun;16(3):341-7. doi: 10.4103/1008-682X.122591. Review. PMID:24435057.	PICO diferente	Pubmed
Paller CJ, Carducci MA, Philips GK. <u>Management of bone metastases in refractory prostate cancer--role of denosumab.</u> Clin Interv Aging. 2012;7:363-72. doi: 10.2147/CIA.S27930. Epub 2012 Sep 17. Review. PMID:23049248.	PICO diferente	Pubmed
Hadji P, Aapro MS, Body JJ, Bundred NJ, Brufsky A, Coleman RE, Gnant M, Guise T, Lipton A. <u>Management of aromatase inhibitor-associated bone loss in postmenopausal women with breast cancer: practical guidance for prevention and treatment.</u> Ann Oncol. 2011 Dec;22(12):2546-55. doi: 10.1093/annonc/mdr017. Epub 2011 Mar 17. Review. PMID: 21415233.	PICO diferente	Pubmed
ZhangJ, WangR, ZhaoYL, SunXH, ZhaoHX, LuT, ChenDC, XuHB, . <u>Efficacy of intravenous zoledronic acid in the prevention and treatment of osteoporosis: a meta-analysis.</u> Asian Pacific Journal of Tropical Medicine 2012;5(9) :743-748.	Duplicata	Cochrane
<u>Peyman Mottaghi.</u> Os bisfosfonatos intravenosos para osteoporose pós-menopausa. J Med Res Sci. 2010 maio-junho; 15 (3): 175-184.	Trata-se de revisão de literatura	Pubmed
Albergaria Ben-Hur, Gomes Silva Brenda Nazaré, Atallah Álvaro N, Fernandes Moça Trevisani Virginia. Intravenous zoledronate for postmenopausal osteoporosis (Protocol for a Cochrane Review). In: <i>The Cochrane Library</i> , Issue 2, 2015.	Trata-se do protocolo e não da revisão sistemática.	Cochrane
Robert B Hopkins , Ron Goeree , Eleanor Pullenayegum , Jonathan D Adachi , Alexandra Papaioannou , Feng Xie e Lehana Thabane. A eficácia relativa dos nove osteoporose medicamentos para reduzir a taxa de fracturas em mulheres pós-menopáusicas.	PICO diferente	Pubmed

Anexo C – sistematização do estudo selecionado – Ácido zoledrônico						
Estudo	Objetivo do estudo	Desfechos considerados	Comparador	Resultados	Conclusão	Observação
Jun Zhang <sup>1</sup> , Ran Wang <sup>2</sup> , Yi-Lei Zhao <sup>1</sup> , Xiao-Hui Sun <sup>1</sup> , Hong-Xing Zhao <sup>1</sup> , Tan Lu <sup>1</sup> , De-Cai Chen <sup>3</sup> , Hai-Bin Xu <sup>1*</sup> <b>Efficacy of intravenous zoledronic acid in the prevention and treatment of osteoporosis: A meta-analysis.</b> Asian Pacific Journal of Tropical Medicine (2012)743-748.	Comparar o efeito do ácido zoledrônico no tratamento e prevenção da osteoporose com placebo.	Densidade mineral óssea e fratura.	Placebo	<p><b>Para DMO:</b> o efeito combinado mostraram o ácido zoledrônico (ZOL) poderia aumentar a DMO por 2,98 vezes em comparação com placebo, o que indicou o ZOL poderia aumentar significativamente a DMO entre os participantes.</p> <p><b>Para fratura:</b> não houve heterogeneidade significativa entre os estudos, e I<sup>2</sup> foi de 29% (I<sup>2</sup> = 95%). Todos os ensaios clínicos mostraram a ZOL poderia diminuir a taxa de fratura, e os resultados agrupados obtiveram a fratura em pacientes poderia ser significativamente reduzida em 32%.</p> <p><b>Efeito adverso:</b> os resultados revelaram a intervenção ZOL teve efeito adverso significativamente menos grave do que o controle, E o odds ratio foi de 0,81 (0,76-0,87). Houve heterogeneidade entre estudos. A maior parte do efeitos adversos graves foram doença renal, febre e problemas cardiovasculares ou cerebrovasculares.</p> <p>A intervenção a mais longo prazo, mais do que 12 intervenção meses, poderia ter um melhor efeito de prevenção sobre a osteoporose (OR, IC 95% para a DMO foi 3,35, 2,77-3,92; para a fração foi de 0,67, 0,54-0,82).</p> <p>Limitações:</p> <p>a)Há ainda grande heterogeneidade entre os estudos, mesmo após análise de subgrupo análise, o que indica uma análise mais aprofundada sobre os fatores que influenciam deve ser considerado. B)Poucos número de estudos incluídos na nossa análise limitaria o poder estatístico, e, por conseguinte, devemos realizada análise de subgrupo sobre a localização do BMD ou fratura de participantes por intervenção ZOL.</p>	ZOL poderia ser abordagem eficaz na prevenção da osteoporose, e pode aumentar a densidade mineral óssea e reduzir o risco de fratura.	O estudo apresentou qualidade moderada quando submetido a aplicação da ferramenta AMSTAR.

## **Capítulo III**

### **DENOSUMAB**

**Grupo Farmacológico:** Anticorpo monoclonal humano (IgG<sub>2</sub>)

**Classe: Agente Imunológico-** Inibidor RANKL (Ligante do Receptor Ativador do Fator Nuclear κB).

#### **PERGUNTA DE AVALIAÇÃO**

O denosumab preenche os critérios de eficácia e segurança no tratamento da osteoporose, segundo a literatura médica especializada, para ser incluída na RESME?

#### **1. DA TECNOLOGIA ANALISADA**

##### **1.1. DESCRIÇÃO**

RANKL (Ligante do Receptor Ativador do Fator Nuclear κB) é essencial para a formação, função e sobrevivência dos osteoclastos, sendo essas células responsáveis pelos processos de reabsorção óssea (SILVA-FERNÁNDEZ et al., 2013). Denosumab é um anticorpo monoclonal humano para a proteína ligante do receptor RANK (Receptor Ativador do Fator Nuclear κB), inibindo a formação, função e a sobrevivência dos osteoclastos, diminuindo a reabsorção óssea e favorecendo o aumento da densidade óssea (CUMMINGS et al., 2009).

##### **1.2. INDICAÇÃO PREVISTA EM BULA (Anvisa)**

-Osteoporose em mulheres na fase pós-menopausa;

-Perda óssea em pacientes submetidos ao tratamento de câncer de próstata ou de mama que causam diminuição hormonal.

#### **2. DO AGRAVO**

A Osteoporose é definida pela OMS (Organização Mundial da Saúde) como uma desordem esquelética caracterizada por redução da massa óssea com alterações na microarquitetura do tecido ósseo levando à redução da sua resistência e aumento da susceptibilidade às fraturas<sup>1</sup>.

A osteoporose é considerada um problema global afetando cerca de 150 milhões de pessoas no mundo (LANE, 2006). No Brasil, são escassos os dados precisos sobre a prevalência da osteoporose e incidência de quedas e fraturas, assim como os sobre custos relacionados a esses eventos (BRASIL, 2014). De acordo com Bandeira e Carvalho (2007), as fraturas osteoporóticas mais importantes sob o ponto de vista epidemiológico e clínico são as de vértebras, colo do fêmur e radio distal e estas são associadas a elevadas taxas de co-morbidades particularmente em mulheres acima dos 50 anos de idade.

De acordo com o *Clinican's Guide to prevention and treatment of osteoporosis*, diversos fatores podem levar à maior predisposição de fratura osteoporótica, incluindo a história pessoal ou familiar de fratura, com diminuição do pico da massa óssea, fatores hormonais, a idade e as contribuições de fatores relacionados ao estilo de vida dos indivíduos tais como a utilização de certos medicamentos (ex: glicocorticoides), tabagismo, sedentarismo e baixo aporte nutricional de cálcio e vitamina D (WASHINGTON D.C., 2014; SUMAN et al., 2013).

A fisiopatologia da osteoporose envolve o processo de remodelamento do osso. Esse processo mantém a saúde do esqueleto, removendo continuamente o osso antigo e substituindo por novo tecido ósseo. O balanço deste processo geralmente se rompe após a menopausa e com o avanço da idade, quando as taxas do remodelamento aumentam. A diminuição do tecido ósseo leva a desordens na arquitetura do esqueleto e aumenta o risco de fraturas (WASHINGTON D.C., 2014).

Existem recomendações universais para todos os pacientes portadores de osteoporose que inclui a adequada ingestão de cálcio e vitamina D, o tratamento da deficiência de vitamina D, controle do peso e prática regular de exercícios físicos, cessação do tabagismo e da ingestão excessiva de álcool (WASHINGTON D.C., 2014; BRASIL, 2002).

### **3. EVIDÊNCIA**

Em revisão na literatura realizada por MIN, (2015) concluiu-se que em relação aos parâmetros de eficácia terapêutica, denosumab apresentou uma resposta mais rápida quando comparado com alendronato no primeiro mês de tratamento, mas ao longo do tratamento não houve diferença significativa nos parâmetros analisados em ambos os grupos tratados. Na revisão sistemática realizada por SILVA-FERNANDEZ et al.,

(2013), denosumab apresentou eficácia superior ao alendronato no incremento da densidade da massa óssea em mulheres após a menopausa. Dessa forma, os estudos apontam evidência de eficácia terapêutica no tratamento da osteoporose.

Diversos estudos apontaram que dentre os efeitos adversos mais comuns estão infecções do trato urinário, infecções do trato respiratório e eczemas, sendo considerado bem tolerado até o momento (MIN, 2015). Tratar-se, entretanto, de uma nova droga, e nesses casos não foram ainda realizados os estudos necessários ao estabelecimento da completa segurança do seu uso.

Segundo o Dugdex, o denosumab apresenta evidências a favor da sua eficácia no tratamento da osteoporose pós-menopausa, estando alocado na classe II. b, com força de evidência – categoria B. Ao tratamento de pacientes adultos do sexo masculino, também apresenta evidências a favor da sua eficácia no tratamento da osteoporose, estando alocado na classe II. b, com força de evidência – categoria B.

#### **4. CONCLUSÃO**

O denosumab é um medicamento novo e, portanto ainda não são totalmente conhecidos os potenciais riscos da sua utilização. Além disso, o mesmo apenas se encontra disponível na forma de injeções subcutâneas, o que pode prejudicar a adesão ao tratamento.

Segundo a Portaria SAS/MS nº 451, de 9 de junho de 2014 e retificada em 18 de julho de 2014, que instituiu o Protocolo Clínico e Diretrizes terapêuticas para o tratamento da osteoporose no SUS, o denosumab não consta como indicativo ao tratamento (nem como primeira ou segunda linha).

#### **5. RECOMENDAÇÃO**

O Denosumab, não deverá ser incorporado à RESME.

#### **6. REFERÊNCIAS**

BANDEIRA, F., CARVALHO, E.F. Prevalência de osteoporose e fraturas vertebrais em mulheres pós-menopausa atendidas em serviços de referência. Revista Brasileira de Epidemiologia, 10 (1): 86-98. 2007.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de atenção à saúde. Portaria N. 224 que aprova os protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas da osteoporose. 2014.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Assistência à Saúde. Departamento de sistemas e redes assistenciais. Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas: medicamentos excepcionais- Brasília: Ministério da Saúde. 2002.

CARMONA, L.; LOZA, E. Denosumab for the treatment of osteoporosis: A systematic literature review. *Reumatol Clin*, 9(1): 42-52.

CUMMINGS, S.R.; SAN MARTIN, J.; McCLUNG, M.R.; SIRIS, E.S.; EASTELL, R.; REID, I.R.; DELMAS, P.; ZOOG, H.B.; AUSTIN, D.; WANG, A.; KUTILEK, S.; ADAMI, S.; ZANCHETTA,J.; LIBANATI, C.; SIDDHANTI,S.; CHRISTIANSEN,C. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *New England Journal of Medicine*, 361: 756-765. 2009.

LANE, N.E. Epidemiology, etiology and diagnosis of osteoporosis. *American Journal of obstetrics and gynecology*, 194 (2):S3-S11. 2006.

MIN, Y.K. Update on denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis. *Endocrinol Metab*, 30:10-26.2015.

SUMAN, V.B., KHALID, P., PRATIK, K.C. Risk factors associated with osteoporosis. *International Journal of Health Science and Research*, 3(8): 85-91. 2013.

WASHINGTON, DC. National Osteoporosis Foundation. Clinician's Guide to prevention and treatment of osteoporosis, 2014.

SILVA-FERNÁNDEZ, L.; ROSARIO, M.P.; MARTÍNEZ-LÓPEZ, J.A.; WHO. Assessment of fracture risk and its application to screening for post menopausal osteoporosis. WHO technical Report Series. Geneva. 843p. 1994.

## **7-Anexos**

### **A-Estratégia de busca**

### **B-Sistematização de estudos selecionados**

Anexo A - Estratégia de busca (Denosumab)				
Descritores	Base	Número de estudos	Número de estudos selecionados	Outros critérios usados na seleção
Denosumab	Drugdex Disponível em: <a href="http://www-micromedexsolutions-com.ez52.periodicos.capes.gov.br/micromedex2/librarian/ND">http://www-micromedexsolutions-com.ez52.periodicos.capes.gov.br/micromedex2/librarian/ND</a>	Não se aplica	Não se aplica	Therapeutic Uses and comparisons
Denosumab ("denosumab"[Supplementary Concept] OR "denosumab"[All Fields]) AND ("osteoporosis, postmenopausal"[MeSH Terms] OR ("osteoporosis"[All Fields] AND "postmenopausal"[All Fields]) OR "postmenopausal osteoporosis"[All Fields] OR "osteoporosis"[All Fields] OR "osteoporosis"[MeSH Terms]) AND ("review"[Publication Type] OR "review literature as topic"[MeSH Terms] OR "systematic review"[All Fields])) AND ("2010/04/15"[PDat] : "2015/04/13"[PDat])	Pubmed	228	2	Últimos 05 anos para revisão. Acesso em 07/04/2015

Anexo B- Sistematização de estudos selecionados - Denosumab					
Estudos	Objetivo do estudo	Desfechos utilizados	Comparadores	Resultados	Conclusões
Min, Y.K, 2015	Revisar os efeitos clínicos do denosumab no tratamento da osteoporose em mulheres após a menopausa.	Redução dos níveis séricos de CTX (C telopeptídeo); Redução dos níveis séricos de fosfatase alcalina específica do osso.	Alendronato	Denosumab apresentou uma resposta mais rápida que o alendronato no primeiro mês de tratamento em relação aos parâmetros de eficácia, mas ao longo do tratamento não existe diferença nos parâmetros analisados em ambos os grupos tratados.	O estudo sugere que denosumab pode ser uma alternativa terapêutica aos pacientes com osteoporose pós-menopausa que apresentam intolerância aos bifosfonados ou que não sejam responsivos a outras terapias.
Silva- Fernandez et al., 2013	Determinar a eficácia e a segurança de denosumab na osteoporose.	BMD (Densidade da massa óssea) da coluna lombar; Redução dos níveis séricos de CTX (C telopeptídeo).	Alendronato	Denosumab apresentou eficácia superior ao alendronato no incremento da densidade da massa óssea em mulheres após a menopausa.	O estudo aponta a grande e sustentada elevação na densidade de massa óssea e redução nos marcadores do turnover ósseo comparado com placebo e alendronato. Além disso, destaca o risco de infecções urinárias e eczemas.

## **Conflito de interesse**

A equipe de revisão técnica declara não ter nenhum conflito de interesse com relação ao medicamento aqui estudado.

**Coordenação do trabalho:** Comissão Permanente de Farmácia e Terapêutica do Estado de Mato Grosso (CPFT-MT).

## **Equipe de trabalho:**

Christina Paesano Marques Garcia; Dorlene Goes Fernandes; Fernando Augusto Leite de Oliveira; Helder Cássio de Oliveira; Kelli Carneiro de Freitas Nakata; Lucí Emilia Grzybowski de Oliveira; Luisa Daige Marques; Neyres Zínia Taveira de Jesus.

**Revisão Técnica:** Neyres Zínia Taveira de Jesus; Christina Paesano Marques Garcia.

**Consulta Técnica:** Christina Paesano Marques Garcia.

## Capítulo IV

### GLICOSAMINA + CONDROITINA

#### **1-PERGUNTA DE AVALIAÇÃO**

A glicosamina + condroitina em cápsula é eficaz para o tratamento da osteoporose com base na literatura médica especializada?

#### **2- DA TECNOLOGIA ANALISADA**

##### **2.1-Descrição**

###### **2.1.1.Glicosamina**

A Glicosamina (2-amino-2-desoxi-beta-D-glicopiranose) é um aminomonosacarídeo endógeno sintetizado a partir da glicose e utilizado para a biossíntese de glicoproteínas e glicosaminoglicanos (denominados mucopolissacarídeos), hialuronatos e proteoglicanos.<sup>1,3</sup> O sulfato de glucosamina forma metade da subunidade do dissacarídeo de sulfato de queratano, que se encontra diminuída na osteoartrite, e de ácido hialurônico, que é encontrado na cartilagem e fluido sinovial. A glicosamina aumenta a síntese de proteoglicano da cartilagem, inibindo assim a degradação da cartilagem causada por osteoartrite e ajudando a manter um equilíbrio entre a cartilagem e catabólicos processos anabólicos. Também foi proposto, uma ação anti-inflamatória de glicosamina, não relacionada com a inibição da ciclo-oxigenase.<sup>1</sup>

###### **2.1.2.Condroitina**

O sulfato de condroitina é um mucopolissacarídeo encontrado na maioria dos tecidos cartilaginosos mamíferos. Sua configuração molecular é semelhante ao de hialuronato de sódio. Esses dois compostos compõe dois dos quatro grupos principais de glicosaminoglicanos, que, devido seus grupos de sulfato ou carboxila, são altamente carregadas negativamente e portanto hidrofílico, assim o sulfato de condroitina tem como característica a capacidade de fixar água, função que permite assegurar as propriedades funcionais e mecanismos elásticos da cartilagem.<sup>2,3</sup>

A condroitina pode bloquear a ação de enzimas líticas e melhorar o reparo da cartilagem estimulando a síntese de proteoglicanas e elevando os níveis de ácido hialurônico. Além

disso, parece exercer um leve e direto efeito anti-inflamatório independente da cicloxygenase.<sup>2</sup>

## **2.2. Indicação prevista em bula**

De acordo com os fabricantes deste medicamento em sua respectiva bulas autorizadas pela ANVISA, a glicosamina+ condroitina está indicado para osteoartrose, osteoartrite e artrose.<sup>3,4</sup>

## **2.3. Contra-indicações:**

É contraindicado em pacientes com hipersensibilidade à glicosamina, à condroitina ou a qualquer outro componente da fórmula. Também é contraindicado durante a gravidez e lactação, e em pacientes com fenilcetonúria ou com insuficiência renal severa.

Categoria de risco na gravidez: C.<sup>3,4</sup>

## **2.4. Precauções relacionadas ao uso glicosamina+ condroitina**

Recomenda-se cautela quanto ao seu uso em pacientes com sintomas indicativos de distúrbios gastrointestinais, história de úlcera gástrica ou intestinal, diabetes mellitus ou na constatação de distúrbios do sistema hematopoiético ou da coagulação sanguínea, devido ao risco anticoagulante da condroitina, bem como em portadores de insuficiência renal, hepática ou cardíaca. Recomenda-se evitar a ingestão de bebidas alcoólicas, durante o tratamento.<sup>3,4</sup>

Pacientes com alergia a crustáceos devem ficar atento a sintomas alérgicos com o uso de condroitina.<sup>1</sup> Há a hipótese de que a glicosamina pode prejudicar a secreção de insulina através da inibição competitiva do glicoquinase em células beta do pâncreas e / ou alteração da captação periférica de glicose.<sup>5,6</sup>

## **2.5. Efeitos adversos**

Na literatura pesquisada sugere-se que o uso da condroitina que é uma substância viscoelástica, pode provocar hipertensão intra ocular.<sup>2</sup> Já o uso da glicosamina podem apresentar as seguintes reações adversas:<sup>1</sup>

- a) **Efeitos cardiovasculares:** O edema periférico, e taquicardia são descritos com a administração de glicosamina.

- b) **Efeitos dermatológicos:** Reações cutâneas como eritema e prurido foram complicações raras do sulfato de glicosamina oral ou intramuscular.
- c) **Efeitos gastrointestinais:** São descritos náuseas, dispepsia, vômitos, dor epigástrica, gastrite, diarréia, azia e anorexia com o uso da glicosamina.
- d) **Efeitos neurológicos:** sonolência, dor de cabeça, insônia e foram raramente observadas durante o tratamento com sulfato de glicosamina oral, (menos de 1% dos pacientes)

### **3. INFORMAÇÕES SOBRE A PATOLOGIA**

A osteoporose é um termo utilizado para as doenças com diversas etiologias que causa a redução da massa óssea por unidade de volume.

Já a osteoartrite antigamente chamada de osteoartrose ou doença articular degenerativa caracterizada por perturbações e potencial perda de cartilagem articular, juntamente com outras alterações articulares, incluindo hipertrofia óssea (formação de osteófitos).<sup>7</sup>

### **4-EVIDÊNCIA**

As evidências apresentadas a seguir são provenientes de busca por revisões sistemáticas e meta-análise nas bases: PubMed, Cochrane Library e Micromedex(drugdex) e na base up to date.

A metodologia de busca e demais critérios e filtros utilizados nesta etapa encontram-se nos anexos A, B e C deste parecer.

Foi aplicada a ferramenta AMSTAR, por dois técnicos independentes, no sentido de avaliar a qualidade das revisões selecionadas para este trabalho.

O manual de diretrizes metodológicas para elaboração de pareceres técnico-científicos do Ministério da Saúde foi usado como instrumento norteador na produção deste parecer.<sup>8</sup>

#### **4.1 Evidências do uso de glicosamina+ condroitina para a osteoporose**

Nas bases Pubmed e Chorane ao correlacionar o uso de condroitina+glicosamina para osteoporose, foi encontrado somente um estudo de 2007 intitulado como “*Drug selection in a patient with a history of hypersensitivity reactions: a practical approach for the orthopedist*” que nas bases disponíveis não se encontra nem o resumo e nem o

artigo completo. Na base UP-TO-DATE, para o tratamento da osteoporose esses fármacos não são citados.

#### **4.2- Evidências do uso de glicosamina+ condroitina para a osteoartrite**

A indicação mais proeminente da glicosamina+ condroitina é para osteoartrites, por isso, essa análise foi incluída neste relatório.

A Agência Nacional de vigilância sanitária (ANVISA) aprova o uso de glicosamina+ condroitina para osteoartrose, osteoartrite e artrose.<sup>3,4</sup> Entretanto, o sulfato de glicosamina, cloridrato de glicosamina e condroitina não são aprovados pelo FDA (food drugs Administration) para essas patologias. Já a base Drugdex sugere que em adultos a evidência favorece a eficácia do uso de o sulfato de glicosamina e condroitina para osteoartrite. Em artigo publicado em 2013 na Acta ortopédica Brasileira que discursa sobre conceitos atuais na osteoartrite, o sulafo de glicosamina está colocado como uns dos tratamentos farmacológicos.<sup>9</sup>

Entretanto, sabe-se que medicina baseada em evidência clínica pauta-se sobre o que há de mais nova evidência publicada, e a metanalise de ensaios clínicos controlados e randomizados são consideradas as melhores evidências clínicas disponíveis.

Assim, nas bases estudadas foram encontradas 32 revisões sistemáticas, sendo que somente 07 eram metanálise. Desses metanalises somente 02 se encaixaram dentro do padrão de análise, ou seja, tratava sobre o tema em específico, utilizava Ensaios clínicos controlados, randomizados em humanos e passassem pelo crivo da ferramenta AMSTAR, que avalia a força de evidência clínica da metanalise.<sup>10,11</sup>

A metanalise de 2012 avaliou 1336 referências e somente 08 estudos participaram de sua análise. Já a metanalise de 2010 incluiu somente dez ensaios clínicos controlados randomizados. Em ambas, tanto o uso de glicosamina, condroitina ou a associação não tiveram superioridade na redução significativa da dor nas articulações, nem na possibilidade de afetar o estreitamento do espaço articular em comparação com placebo.

Os trabalhos analisados demonstram que existem muitos ensaios clínicos com pouca validade interna, e com resultados muitos conflitantes. Estudos mais independentes e de alta qualidade são necessários para estabelecer os efeitos terapêuticos dos derivados de colágeno e para confirmar se eles são ou não condroprotetor e se melhora ou não a dor articular em comparação aos AINES já existente. Além disso, é altamente recomendável o uso de instrumentos de medição padronizados e validados.<sup>10</sup>

Wandel et al, 2010 estão convencidos que seja improvável que estudos futuros mostrarão um benefício clinicamente relevante de qualquer dos preparativos avaliados.

Mas declara saber que alguns pacientes, estão convencidos de que estas preparações são benéficas, talvez pela próprio curso natural da osteoartrite, regressão à média, ou o efeito placebo. Como estão confiantes que essas medicações não é perigosa não vê nem um mal a continuidade do uso, desde que o profissional de saúde alerte da falta de evidências clínicas de sua eficácia.<sup>9</sup>

## 5-CONCLUSÕES

Devido os resultados conflitantes dos ensaios clínicos controlados que permeiam sobre esse tema. E considerando essas duas metanalises de alta evidência clínica, conclui-se que apesar do uso de Glicosamina ( sulfato ou cloridrato), condroitina ou a associação não causarem efeitos adversos graves, sendo portanto, seguro, o seu uso, não demonstra eficácia no tratamento da osteoartrite de qualquer tipo de articulação.

## 6-RECOMENDAÇÃO

Pelo exposto e, não recomendamos sua incorporação na RESME.

## 7-REFERÊNCIAS

- 1- MICROMEDEX Healthcare Series. Drugdex. GLUCOSAMINE Mechanism of Action / Pharmacology/Therapeutic Uses/Precautions/Contraindications/Drug Properties/Comparative Efficacy / Evaluation With Other [Internet]. Disponível em [http://www-micromedexsolutions-com.ez52.periodicos.capes.gov.br/micromedex2/librarian/ND\\_T/evidencexpert/ND\\_PR/evidencexpert/CS\\_3CB23E/ND\\_AppProduct/evidencexpert/DUPLICATIONSHIELDSYNC/BF51BE/ND\\_PG/evidencexpert/ND\\_B/evidencexpert/ND\\_P/evidencexpert/PFActionId/evidencexpert.IntermediateToDocumentLink?docId/9457/contentSetId/31/title/GLUCOSAMINE/servicesTitle/GLUCOSAMINE](http://www-micromedexsolutions-com.ez52.periodicos.capes.gov.br/micromedex2/librarian/ND_T/evidencexpert/ND_PR/evidencexpert/CS_3CB23E/ND_AppProduct/evidencexpert/DUPLICATIONSHIELDSYNC/BF51BE/ND_PG/evidencexpert/ND_B/evidencexpert/ND_P/evidencexpert/PFActionId/evidencexpert.IntermediateToDocumentLink?docId/9457/contentSetId/31/title/GLUCOSAMINE/servicesTitle/GLUCOSAMINE). Acesso em 10/04/2015
- 2- MICROMEDEX Healthcare Series. Drugdex. CHONDROITIN Mechanism of Action / Pharmacology/Therapeutic Uses/Precautions/Contraindications/Drug Properties/Comparative Efficacy / Evaluation With Other [Internet]. Disponível em [http://www-micromedexsolutions-com.ez52.periodicos.capes.gov.br/micromedex2/librarian/ND\\_T/evidencexpert/ND\\_PR/evidencexpert/CS\\_2ED00F/ND\\_AppProduct/evidencexpert/DUPLICATIONSHIELDSYNC/F358FD/ND\\_PG/evidencexpert/ND\\_B/evidencexpert/ND\\_P/evidencexpert/PFActionId/evidencexpert.IntermediateToDocumentLink?docId=1366&contentSetId=31&title=CHONDROITIN&servicesTitle=CHONDROITIN](http://www-micromedexsolutions-com.ez52.periodicos.capes.gov.br/micromedex2/librarian/ND_T/evidencexpert/ND_PR/evidencexpert/CS_2ED00F/ND_AppProduct/evidencexpert/DUPLICATIONSHIELDSYNC/F358FD/ND_PG/evidencexpert/ND_B/evidencexpert/ND_P/evidencexpert/PFActionId/evidencexpert.IntermediateToDocumentLink?docId=1366&contentSetId=31&title=CHONDROITIN&servicesTitle=CHONDROITIN). Acesso em 10/04/2015.
- 3- ANVISA. Bulário eletrônico. Condroflex. Disponível em [http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila\\_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=8229382014&pIdAnexo=2226641](http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=8229382014&pIdAnexo=2226641). Acesso em 10/04/2015.
- 4- ANVISA. Bulário eletrônico. Artrolive Pó. Disponível em [http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila\\_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=3781682013&pIdAnexo=1609440](http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=3781682013&pIdAnexo=1609440). Acesso em 10/04/2015.

- 5- Monauni T, Zenti MG, Cretti A, et al: Effects of glucosamine infusion on insulin secretion and insulin action in humans. *Diabetes* 2000; 49(6):926-935.
- 6- Balkan B & Dunning BE: Glucosamine inhibits glucokinase in vitro and produces a glucose-specific impairment of in vivo insulin secretion in rats. *Diabetes* 1994; 43:1173-1179.
- 7- Merck manual professional. Osteoarthritis.osteoporosis. Disponível em: <http://www.merckmanuals.com/professional/SearchResults?query=osteoarthritis>. Acesso em 10/04/2015.
- 8- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: elaboração de pareceres técnico-científicos– 3. ed., revisada e atualizada – Brasília : Ministério da Saúde, 2011. 80 p. – (Série A. Normas e Manuais Técnicos).
- 9- Rezende MU, Campos GC, Pailo AF. Current Concepts in Osteoarthritis. *Acta Ortop Bras.* [online]. 2013;21(2):120-2. Disponível em: <http://www.actaortopedica.com.br/artigos/10%20-%20CONCEITOS%20ATUAIS%20EM%20OSTEOARTRITE.pdf>. Acesso em 21/04/2015.
- 10- Van Vijen JP, Luijsterburg PA, Verhagen AP, van Osch GJ, Kloppenburg M, Bierma-Zeinstra SM. Symptomatic and chondroprotective treatment with collagen derivatives in osteoarthritis: a systematic review. *Osteoarthritis Cartilage*. 2012 Aug;20(8):809-21.
- 11- Wandel S, Jüni P, Tendal B, Nüesch E, Villiger PM, Welton NJ, Reichenbach S, Trelle S. Effects of glucosamine, chondroitin, or placebo in patients with osteoarthritis of hip or knee: network meta-analysis. *BMJ*. 2010 Sep 16;341:c4675. doi: 10.1136/bmj.c4675.

## **8-ANEXOS**

### **A-ESTRATÉGIA DE BUSCA**

### **B-LISTA DE ESTUDOS EXCLUÍDOS**

### **C-SISTEMATIZAÇÃO DE ESTUDOS SELECIONADOS**

## **Conflito de interesse**

A equipe de revisão técnica declara não ter nenhum conflito de interesse com relação ao medicamento aqui estudado.

**Coordenação do trabalho:** Comissão Permanente de Farmácia e Terapêutica do Estado de Mato Grosso (CPFT-MT).

## **Equipe de trabalho:**

Christina Paesano Marques Garcia; Dorlene Goes Fernandes; Fernando Augusto Leite de Oliveira; Helder Cássio de Oliveira; Ivo Antonio Vieira; Kelli Carneiro de Freitas Nakata; Lucí Emilia Grzybowski de Oliveira; Luisa Daige Marques; Neyres Zínia Taveira de Jesus; Sabrina Monteiro Tosoncin da Silva.

**Revisão Técnica:** Christina Paesano Marques Garcia; Helder Cássio de Oliveira.

**Consulta técnica:** Christina Paesano Marques Garcia.

Anexo A- Estratégia de busca- Glicosamina e condroitina					
Data da busca	Descritores	Base	Nº de Estudos Encontrados	Nº de Estudos selecionados	Outros critérios usados na seleção
10 de abril de 2015	(("Glucosamine"[Mesh]) AND "Chondroitin"[Mesh]) AND "Osteoporosis"[Mesh]	Pubmed	01 (Drug selection in a patient with a history of hypersensitivity reactions: a practical approach for the orthopedist. Thompson LA1, Lewis DA, Davis GA, Smith KM.	0	
10 de abril de 2015	(("Glucosamine"[Mesh]) AND "Chondroitin"[Mesh]) AND "Osteoarthritis"[Mesh]	Pubmed	241		
10 de abril de 2015	(("Glucosamine"[Mesh]) AND "Chondroitin"[Mesh]) AND "Osteoarthritis"[Mesh]	Pubmed clinical queries	Total: 261 Revisões sistemáticas e metanálise: 32 Nos últimos 10 anos: 23 Nos últimos 5 anos: 8	02	
10 de abril de 2015	Glucosamine AND Chondroitin AND Osteoporosis	Cochrane	Total: 66 artigo Revisões sistemáticas:09	As mesmas encontradas no Pubmed clinical queries	
20 de abril de 2015	(("Glucosamine"[Mesh]) AND "Chondroitin"[Mesh]) AND "Osteoarthritis"[Mesh]	Pubmed clinical queries	03 Ensaios clinicos	02	Ensaios clínicos que não forma incluídos e nem huma metanalise analisada.
	• Limites: <u>From 2010/07/01 to 2015/04/20</u>				
	• <u>CLINICAL TRIAL</u>				

Anexo B-Listas de excluidos (Glicosamina e condroitina)		
Estudo	Motivo	Base
1. Erickson JM, Messer TM. Glucosamine and chondroitin sulfate treatment of hand osteoarthritis. J Hand Surg Am. 2013 Aug;38(8):1638-40. doi: 10.1016/j.jhsa.2013.06.020.	Não disponível	Cochrane
1: Tsui T, Boon H, Boecker A, Kachan N, Krahn M. Understanding the role of scientific evidence in consumer evaluation of natural health products for osteoarthritis: an application of the means end chain approach. BMC Complement Altern Med. 2012 Oct 30;12:198.	O desfecho era se o idoso usava produtos através de informações baseadas em evidência clínica versus aconselhamento por profissional de saúde	Cochrane
Vista ES, Lau CS. What about supplements for osteoarthritis? A critical and evidenced-based review. Int J Rheum Dis. 2011 May;14(2):152-8.	O objetivo foi estudar suplementos	Cochrane
Snijders GF, den Broeder AA, van Riel PL, Straten VH, de Man FH, van den Hoogen FH, van den Ende CH; NOAC Study Group. Evidence-based tailored conservative treatment of knee and hip osteoarthritis: between knowing and doing. Scand J Rheumatol. 2011 May;40(3):225-31. doi: 10.3109/03009742.2010.530611. Epub 2011 Jan 25.	Utilizou tratamento não farmacológico AINES e tramadol	Pubmed
McKenzie BA. What is the evidence? There is only very weak clinical trial evidence to support the use of glucosamine and chondroitin supplements for osteoarthritis in dogs. J Am Vet Med Assoc. 2010 Dec 15;237(12):1382-3.	Público alvo não se encaixa	Pubmed
Seed SM, Dunican KC, Lynch AM. Osteoarthritis: a review of treatment options. Geriatrics. 2009 Oct;64(10):20-9.	Este artigo analisa as abordagens não farmacológicas e farmacológicas para a gestão da OA do joelho e quadril.	Pubmed
Lozada CJ. Glucosamine in osteoarthritis: questions remain. Cleve Clin J Med. 2007 Jan;74(1):65-71.		Pubmed
Aragon CL, Hofmeister EH, Budsberg SC. Systematic review of clinical trials of treatments for osteoarthritis in dogs. J Am Vet Med Assoc. 2007 Feb 15;230(4):514-21.	Público alvo não se encaixa	
Vista ES, Lau CS. What about supplements for osteoarthritis? A critical and evidenced-based review. Int J Rheum Dis. 2011 May;14(2):152-8.	O foco é suplementos alimentares, revisão sistemática com baixa evidência clínica.	Pubmed
Lee YH, Woo JH, Choi SJ, Ji JD, Song GG. Effect of glucosamine or chondroitin sulfate on the osteoarthritis progression: a meta-analysis. Rheumatol Int. 2010 Jan;30(3):357-63.	Baixa evidência quando aplicada a ferramenta AMSTAR	Pubmed
Black C, Clar C, Henderson R, MacEachern C, McNamee P, Quayyum Z, Royle P, Thomas S. The clinical effectiveness of glucosamine and chondroitin supplements in slowing or arresting progression of osteoarthritis of the knee: a systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess. 2009 Nov;13(52):1-148.	Baixa evidência quando aplicada a ferramenta AMSTAR	Pubmed

Anexo C - Sistematização dos estudos selecionados					
Estudos	Objetivo do estudo	Desfechos utilizados	Comparadores	Resultados	Conclusões
Van Vijen JP, Luijsterburg PA, Verhagen AP, van Osch GJ, Kloppenburg M, Bierma-Zeinstra SM. <b>Symptomatic and chondroprotective treatment with collagen derivatives in osteoarthritis: a systematic review.</b> Osteoarthritis Cartilage. 2012 Aug;20(8):809-21.	Resume a evidência para a eficácia do tratamento sintomático e condroprotector com derivados de colágeno em pacientes com OA.	Os desfechos primários foram a intensidade da dor, incapacidade e eventos adversos. Os desfechos secundários foram Condoproteção, qualidade de vida, o número de respostas avaliadas com os critérios de resposta OMERACT-OARSI, e consumo de cuidados de saúde.	Derivados de colágeno vs placebo, derivados de colágeno contra nenhum tratamento, os derivados de colágeno contra outra medicação para a dor (por exemplo, paracetamol ou AINEs), uma derivados de colágeno contra outros derivados de colágeno, e derivados de colágeno vs outras drogas modificadores da doença osteoartrite	Foram selecionados 08 estudos para análise qualitativa, destes, apenas 03 foram selecionados para a análise quantitativa. O valor kappa para confiabilidade interobservador para esta seleção foi de 0.75. <b>Dor:</b> Devido resultados heterogêneos dos ensaios clínicos controlados randomizados. Essa metanálise mostra um efeito duvidoso dos derivados de colágenos, colágenos não desnaturalizados e gelatina sobre a dor; <b>Incapacidade:</b> Comparação de CH e placebo. Apenas três estudos que poderiam ser agrupados em um modelo de efeito fixo, com um total de 610 participantes por um período de acompanhamento de seis meses, comparando placebo x derivados de colágeno, os dados são conflitantes e não há diferenças estatísticas entre os grupos. <b>Eventos adversos:</b> Foram relatadas náusea, dispesia, diarréia e flatulência como eventos adversos, entretanto, não houve diferenças significativas entre os grupos.	<b>Dor:</b> Não há superioridade evidente de derivados de colágeno em relação ao placebo, ou sobre outras drogas modificadores da doença osteoartrite na diminuição da dor, embora os dados dos estudos ainda são conflitantes. <b>Incapacidade:</b> Incapacidade e desfechos secundários (como rigidez e qualidade de vida em comum) não diminuíram em maior medida no grupo de derivados de colágeno em comparação com placebo ou outros DMOADS (drogas modificadores da doença osteoartrite). <b>Eventos adversos:</b> Os riscos do tratamento são baixos e a relação risco-benefício, portanto, ter a vantagem do benefício seria interessante caso houvesse apenas um pequeno efeito positivo. No entanto, este benefício não é determinado de maneira conclusiva.
Estudos	Objetivo do estudo	Desfechos utilizados	Comparadores	Resultados	Conclusões

<p>Wandel S, Jüni P, Tendal B, Nüesch E, Villiger PM, Welton NJ, Reichenbach S, Trelle S. <b>Effects of glucosamine, chondroitin, or placebo in patients with osteoarthritis of hip or knee: network meta-analysis.</b> BMJ. 2010 Sep 16;341:c4675. doi: 10.1136/bmj.c4675.</p>	<p>Investigar a eficácia do sulfato de glicosamina e sulfato de condroitina na dor e na progressão da Osteoartrite de joelho e quadril</p>	<p>1. Intensidade da dor absoluta 2. Desfecho secundário foi a alteração na largura mínima do espaço articular. A diferença clinicamente significativa entre preparações e placebo foi préespecificado em 0,9 cm em uma escala analógica visual de 10 cm. 3. Número de pacientes que apresentaram qualquer evento adverso</p>	<p><b>Dor:</b> A diferença global na intensidade da dor versus placebo com base em uma lista de todos os pontos de tempo foi 0,4 cm (IC 95% 0,7-0,1cm) em uma escala analógica visual para 10 cm de glicosamina, 0,3 cm (0,7 a 0,0 cm) para a condroitina, e 0,5 (0,9 cm a 0,0 cm) para a combinação de glicosamina e condroitina. Tamanhos de efeito correspondentes foram 0,17 (0,28 a 0,05) para a glicosamina, 0,13 (0,27 para 0,00) para a condroitina e de 0,19 (0,37 para 0,00) para a combinação. <b>Efeitos no espaço articular:</b> A diferença foi de 0,2 mm (0,3 a 0,0 mm) a favor de glicosamina, 0,1 mm (0,3 a 0,1 mm) a favor de condroitina, e 0,0 mm (0,2 a 0,2 mm) para a combinação, o que correspondeu a tamanhos de efeito de 0,16 (0,25 a 0,0), 0,08 (0,25 a 0,08) e 0,00 (0,16 para 0,16).</p>	<p><b>Eventos adversos:</b> As razões de chance de eventos adversos em comparação com placebo, foram 0,94 (0,591,47) para glicosamina e 0,99 (0,492,00) para a condroitina, não havia dados disponíveis sobre eventos adversos em geral para a combinação. As razões de chance para retiradas ou abandono por causa de eventos adversos foram de 0,99 (0,611,50) para a glicosamina, 0,92 (0,561,51) para a condroitina, e 0,90 (0,431,85) para a combinação.</p>
---	--	---	---	---

## **Capítulo V**

### **RANELATO DE ESTRÔNCIO**

#### **1-Pergunta de avaliação**

Baseado na literatura médica especializada, o ranelato de estrôncio é mais eficaz e seguro para o tratamento da osteoporose quando comparado ao tratamento estabelecido pelo SUS?

#### **2- Da tecnologia analisada**

##### **2.1-Descrição<sup>1</sup>**

Ranelato de estrôncio é considerado uma droga de dupla ação, que atua por inibição osteoclastica e estimulação dos osteoblastos.

##### **2.2-Indicação prevista em bula<sup>2</sup>**

Ranelato de estrôncio é indicado no tratamento da osteoporose grave: - em mulheres pós-menopáusicas - em homens adultos com elevado risco de fratura, para quem o tratamento com outros medicamentos aprovados na osteoporose não seja possível devido a, por exemplo, contraindicações ou intolerância. Em mulheres pós-menopáusicas, o ranelato de estrôncio reduz o risco de fraturas vertebrais e do quadril.

##### **2.2.1- Contra-indicações:<sup>2</sup>**

- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos componentes da fórmula listados na seção composição. - Eventos tromboembólicos venosos (TEV) atuais ou anteriores incluindo trombose venosa profunda ou embolismo pulmonar. - Imobilização temporária ou permanente devido, por exemplo, a recuperação pós-cirúrgica ou estar acamado de forma prolongada. - Estabelecido, atual ou histórico médico de doença isquêmica cardíaca, doença arterial periférica e/ou doença cerebrovascular. - Hipertensão não controlada.

##### **2.2.2-Efeitos adversos<sup>2</sup>**

Classe de sistemas de órgãos	Frequência	Reações adversas
Doenças do sangue e do sistema linfático	Incomum	Linfadenopatia (em associação com reações de hipersensibilidade cutânea)
	Raro	Eosinofilia (em associação com reações de hipersensibilidade cutânea)
Distúrbios do metabolismo e nutricionais	Comum	Hipercolesterolemia
Perturbações de ordem psiquiátrica	Comum	Insônia
	Incomum	Estado confusional
Doenças do Sistema nervoso	Comum	Cefaléia, Alterações na consciência, Perda de memória, Tonturas, parestesias.
	Incomum	Convulsões
Doenças do ouvido e do labirinto	Comum	Vertigens
Desordens Cardíacas	Comum	Infarto do Miocárdio
Vasculopatias	Comum	Tromboembolismo Venoso (TEV)
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino.	Comum	Hiper-reactividade brônquica
Doenças gastrointestinais	Comum	Náusea, Diarreias e fezes pastosas, Vômitos, Dores abdominais, Dores gastrointestinais, Refluxo Gastroesofágico, Dispepsia, Constipação, Flatulência
	Incomum	Irritação da mucosa oral (Estomatites e/ou ulceração da boca) e boca seca.
Desordens hepatobiliares	Comum	Hepatite
	Incomum	Aumento das transaminases séricas (em associação com reações de hipersensibilidade cutânea)
Desordens dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Muito comum	Reações de hipersensibilidade cutânea (eritema, prurido, urticária, angioedema)

	Comum	Eczema
	Raro	Erupção Cutânea com Eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS)
	Muito raro	Reações adversas graves: Cutâneas (SCARs): Síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica
Desordens musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Muito comum	Dor musculoesquelética (espasmo muscular, mialgia, dor óssea, artralgia e dor nas extremidades)
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Comum	Edema periférico
	Incomum	Pirexia (em associação com reações de hipersensibilidade cutânea)
Exames complementares de diagnóstico	Comum	Aumento da creatinafosfoquinase (CPK) no sangue

### 2.2.3 Posologia e modo de usar.<sup>2</sup>

A dose recomendada é de um sachê de 2g, uma vez por dia, por via oral. Este medicamento deve ser tomado à hora de deitar, preferencialmente pelo menos duas horas após a refeição.

#### Modo de usar: Uso Oral

O granulado dos sachês deve ser tomado como uma suspensão num copo contendo no mínimo 30 ml (aproximadamente um terço de um copo normal) de água. Embora os estudos de utilização tenham demonstrado que o ranelato de estrôncio é estável em suspensão durante 24h após preparação, a suspensão deve ser tomada imediatamente após ser preparada.

### 3-Evidências

As evidências apresentadas a seguir são provenientes de busca por revisões sistemáticas e meta-análise nas bases: PubMed, Cochrane Library-Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), Micromedex (drugdex) e Up to date.

A metodologia de busca está sistematizados nas tabelas A, B e C anexas a este parecer.

### ***Micromedex(drugdex)<sup>3</sup>***

A base de dados *Drugdex*, relata que o FDA (food and drugs Administration) não aprova o uso adulto e pediátrico de ranelato estrôncio e informa que o medicamento em tela possui recomendação de uso adulto na categoria IIb, o que significa que é útil em alguns casos, eficácia favorável para adultos, usando para tanto uma força de evidência, em adultos, na categoria B (classificação de Oxford).

### ***Up to date* (Harold N Rosen, MD e Marc K Drezner, MD)<sup>4</sup>**

Os autores citados acima concluíram que quanto à escolha de droga no tratamento da osteoporose pós-menopausa, o ranelato de estrôncio aparece como um fraco agente anti-absorvente, com pouco efeito sobre a formação de osso. Discutem ainda que o mecanismo de ação de ranelato de estroncio em humanos é incerto e que os bisfosfonatos - alendronato, risedronato, ibandronato, são eficazes para a prevenção e tratamento da osteoporose, sendo estes indicados pelos autores, como tratamento de primeira linha da osteoporose por sua eficácia, custo favorável, e disponibilidade de dados de segurança a longo prazo já estabelecidos.

Por haver agentes de osteoporose mais eficazes nos Estados Unidos e na maioria dos países, não sugerem seu uso neste contexto.

### ***CONITEC (Comissão Nacional de Incorporação de tecnologias no SUS)<sup>5</sup>***

Esta comissão não recomendou a incorporação de ranelato de estrôncio para o tratamento da osteoporose pós-menopausa, sendo a fratura o desfecho a ser considerado, pois as evidências apresentadas não somam benefícios aos tratamentos já estabelecidos; por não incluírem em seus estudos pacientes que já utilizaram os bisfosfonatos, dificultando desta forma, a avaliação dos estudos nesta população que é alvo da indicação na prática clínica de Ranelato de estrôncio. Além das limitações dos principais estudos apresentados, sendo estas: perda de dados significativos e estudos que abordam a comparação de ranelato de estrôncio, tão somente ao placebo.

### ***O'Donnell S, Cranney A, Wells GA, Adachi J, Reginster J-Y<sup>1</sup>***

Os autores supracitados conduziram uma revisão sistemática com objetivo de determinar a eficácia e segurança do ranelato de estrôncio para o tratamento e prevenção da osteoporose pós-menopáusica. Este estudo apresentou os seguintes resultados:

Quatro estudos preencheram os critérios de inclusão. Três tiveram perdas para follow-up > 20% e somente um forneceu uma descrição adequada de alocação sigilosa. Três estudos incluíram população de tratamento (0,5 a 2 g / dia de ranelato de estrôncio) e um estudo incluiu a população de prevenção (0,125, 0,5 e 1 g / dia). Um estudo apresentou redução de 37% em fraturas vertebrais (RR de 0,63, IC 95% 0,56, 0,71), e um a redução de 14% em fraturas não vertebrais, sendo o limite superior do intervalo de confiança de que se aproxima um (RR de 0,86, IC 95% 0,75, 0,98) , estes estudos demonstraram estes dados ao longo de três anos, com 2 g de ranelato de estrôncio diária em uma população de tratamento. Um aumento na Densidade Mineral Óssea (DMO) foi mostrado em todos os locais, após dois ou três anos de tratamento em ambas as populações. Doses menores de ranelato de estrôncio foram superiores ao placebo e a dose mais elevada demonstraram a maior redução de fraturas vertebrais e aumento da densidade mineral óssea. Um aumento do risco de diarreia com a ingestão de 2 g de ranelato de estrôncio por dia, foi encontrado. No entanto, os eventos adversos não interromperam o tratamento, nem aumentaram o risco de efeitos secundários graves, gastrite ou morte. Dados adicionais sugere que o risco de efeitos colaterais do sistema vascular e nervoso é aumentado com a tomada de 2 g de ranelato de estrôncio por dia, durante três a quatro anos.

O placebo foi o comparador de Ranelato de estrôncio nos estudos apresentados nesta revisão.

O'Donnell S, Cranney A, Wells GA, Adachi J, Reginster J-Y apresentaram suas conclusões nos seguintes termos:

“há evidências de nível de prata ([www.cochranemsk.org](http://www.cochranemsk.org)) que suportam a eficácia do ranelato de estrôncio para a redução de fraturas (vertebral e, em menor extensão, não vertebral) em mulheres osteoporóticas pós-menopausa e um aumento na densidade mineral óssea em mulheres na pós-menopausa com / sem osteoporose. A diarréia pode ocorrer, no entanto, os eventos adversos que levam a estudar a retirada não foram significativamente aumentados. O potencial vascular e efeitos

colaterais neurológicos precisam ser mais explorados.”

Os autores relataram que esta revisão apresentou diversas limitações, como a dificuldade de interpretar a mudança na DMO e a perda significativa de segmento (follow-up) nos estudos incluídos. Estabeleceram ainda, as evidências em nível prata de acordo com a categorização autônoma do Grupo Cochrane Musculoskeletal. A hierarquia desta classificação segue a seguinte ordem: platina, ouro, prata e bronze.

Diante do exposto, os resultados devem ser interpretados com cautela.

#### **4. Informações econômicas<sup>2,6</sup>**

Considerando a dose recomendada em bula de um sachê de 2g, uma vez por dia, por via oral.

Preço individual comprimido: R\$ 4.19

Preço de tratamento mensal (por paciente): R\$ 125.97

#### **5-Conclusões**

As evidencias encontradas não indicam Ranelato de estrôncio como uma droga de destaque na escolha do tratamento da osteoporose, pois não somam benefícios aos tratamentos já estabelecidos. Ademais, os principais estudos considerados aqui, apresentam limitações, como a perda de dados significativos, estudos que abordam a comparação de ranelato de estrôncio, tão somente ao placebo.

Os estudos também apontam os bisfosfanatos, alguns deles disponíveis no SUS, como tratamento de primeira linha da osteoporose por sua eficácia, custo favorável, e disponibilidade de dados de segurança a longo prazo estabelecidos.

#### **6-Recomendação**

Pelo exposto, esta equipe técnica NÃO RECOMENDA a incorporação de RANELATO DE ESTRÔNCIO na RESME-MT.

## 7-Referências

1. O'Donnell S, Cranney A, Wells GA, Adachi J, Reginster JY. **Strontium ranelate for preventing and treating postmenopausal osteoporosis.** Cochrane Database of Systematic Reviews 2006, Issue 4. Art. Nº: CD005326. DOI: 10.1002/14651858.CD005326.pub3.
2. Brasil. ANVISA. Bulário eletrônico. Bula Protos. [internet]. Disponível em: [http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila\\_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=2499652015&pIdAnexo=2526323](http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=2499652015&pIdAnexo=2526323). Acesso em: 06/04/2015.
3. Micromedex Healthcare Series (Drugdex). [internet]. Therapeutic Uses. Disponível em: [http://www-micromedexsolutions-com.ez52.periodicos.capes.gov.br/micromedex2/librarian/ND\\_T/evidenceexpert/ND\\_PR/evidenceexpert/CS/6E4CA8/ND\\_AppProduct/evidenceexpert/DUPLICATIIONSHIELDSYNC/7CF91F/ND\\_PG/evidenceexpert/ND\\_B/evidenceexpert/ND\\_P/evidenceexpert/PFActionId/evidenceexpert.IntermediateToDocumentLink?docId=2980&contentSetId=31&title=STRONTIUM&servicesTitle=STRONTIUM](http://www-micromedexsolutions-com.ez52.periodicos.capes.gov.br/micromedex2/librarian/ND_T/evidenceexpert/ND_PR/evidenceexpert/CS/6E4CA8/ND_AppProduct/evidenceexpert/DUPLICATIIONSHIELDSYNC/7CF91F/ND_PG/evidenceexpert/ND_B/evidenceexpert/ND_P/evidenceexpert/PFActionId/evidenceexpert.IntermediateToDocumentLink?docId=2980&contentSetId=31&title=STRONTIUM&servicesTitle=STRONTIUM). Acesso em: 06/04/2015.
4. Up to date. Ranelato de estrôncio. **Overview of the management of osteoporosis in postmenopausal women.** [internet]. Disponível em: <http://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-management-of-osteoporosis-in-postmenopausal-women?source=machineLearning&search=ranelato+de+estr%C3%B4ncio&selectedTitle=2~6&sectionRank=1&anchor=H8#H8> Acesso em: 9/04/2015.
5. Brasil. Ministério da Saúde. CONITEC. [internet]. Disponível em: <http://conitec.gov.br/images/Incorporados/RanelatoEstroncio-final.pdf>. acesso em:10/04/2015.
6. Banco de preço em saúde. Ranelato de estrôncio. [internet]. Disponível em: <http://aplicacao.saude.gov.br/bps/visao/consultaPublica/relatorios/geral/index.jsf>. Acesso em: 9/04/2015.

## **Conflito de interesse**

A equipe de revisão técnica declara não ter nenhum conflito de interesse com relação ao medicamento aqui estudado.

**Coordenação do trabalho:** Comissão Permanente de Farmácia e Terapêutica do Estado de Mato Grosso (CPFT-MT).

### **Equipe de trabalho:**

Dorlene Goes Fernandes; Fernando Augusto Leite de Oliveira; Helder Cássio de Oliveira; Ivo Antonio Vieira; Kelli Carneiro de Freitas Nakata; Lucí Emilia Grzybowski de Oliveira; Luisa Daige Marques; Maria Luisa Trabachin Gimenes; Neyres Zínia Taveira de Jesus; Sabrina Monteiro Tosoncin da Silva.

**Revisão Técnica:** Kelli Carneiro de Freitas Nakata e Luisa Daige Marques.

**Consulta técnica:** Christina Paesano Marques Garcia.

Anexo A- Estratégia de busca- Ranelato de estrônio				
Descritores	Base	Nº de Estudos Encontrados	Nº de Estudos selecionados	Outros critérios usados na seleção
("strontium ranelate"[Supplementary Concept] OR "strontium ranelate"[All Fields]) AND ("fractures, bone"[MeSH Terms] OR ("fractures"[All Fields] AND "bone"[All Fields]) OR "bone fractures"[All Fields] OR "fracture"[All Fields]) AND efficacy[All Fields]) AND (Review[ptyp] AND "loattrfree full text"[sb] AND "2010/04/08"[PDat] : "2015/04/06"[PDat] AND "humans"[MeSH Terms])	Pubmed - Pesquisa 1	2	0	Últimos 5 anos; Artigo completo disponível gratuitamente; Somente revisões sistemáticas. Data da busca: 06/04/2015
strontium ranelate and osteoporosis	Cochranne – Biblioteca Virtual em Saúde (BVS)	2	1	Texto disponível; somente revisões sistemáticas; últimos 5 anos. Data da busca: 10/04/2015.

Anexo B-Listas de excluídos- ranelato de estrônio		
Estudo	Motivo	Base
[Pharmacologic treatment of osteoporosis--2011]. Lakatos P.Orv Hetil. 2011 Aug 14;152(33):1320-6. doi: 10.1556/OH.2011.29111. Review. Hungarian. PMID:21824859	Texto não disponível	Pubmed
Orv Hetil. 2011 Aug 14;152(33):1320-6. doi: 10.1556/OH.2011.29111.[Pharmacologic treatment of osteoporosis--2011].[Article in Hungarian] <u>Lakatos P</u> <sup>1</sup> .	Estudo fora dos padrões de escolha.	Pubmed
The clinical effectiveness and cost-effectiveness of strontium ranelate for the prevention of osteoporotic fragility fractures in postmenopausal women (Structured abstract) <u>Centre for Reviews and Dissemination</u> .   DARE - Revisões sistemáticas avaliadas   ID: DARE12007008404	Texto não disponível	Cochrane (BVS)

Anexo C- Sistematização de estudo selecionado						
Estudos	Objetivo do estudo	Desfechos utilizados	Comparadores	Resultados	Conclusões	Observações
O'Donnell S, Cranney A, Wells GA, Adachi J, Reginster JY. <b>Strontium ranelate for preventing and treating postmenopausal osteoporosis.</b> Cochrane Database of Systematic Reviews 2006, Issue 4. Art. N°: CD005326. DOI: 10.1002/14651858.CD005326.pub3.	Determinar a eficácia e segurança do ranelato de estrôncio para o tratamento e prevenção da osteoporose pós-menopásica.	Fraturas vertebrais e não vertebrais. Densidade Mineral Óssea	Placebo	Quatro estudos preencheram os critérios de inclusão. Três tiveram perdas para follow-up > 20% e somente um forneceu uma descrição adequada de alocação sigilosa. Três estudos incluíram população de tratamento (0,5 a 2 g / dia de ranelato de estrôncio) e um estudo incluiu a população de prevenção (0,125, 0,5 e 1 g / dia). Um estudo apresentou redução de 37% em fraturas vertebrais (RR de 0,63, IC 95% 0,56, 0,71), e um a redução de 14% em fraturas não vertebrais, sendo o limite superior do intervalo de confiança de que se aproxima um (RR de 0,86, IC 95% 0,75, 0,98) , estes estudos demonstraram estes dados ao longo de três anos, com 2 g de ranelato de estrôncio diária em uma população de tratamento. Um aumento na DMO (Densidade Mineral Óssea) foi mostrado em todos os locais, após dois ou três anos de tratamento em ambas as populações. Doses menores de ranelato de estrôncio foram superiores ao placebo e a dose mais elevada demonstraram a maior redução de fraturas vertebrais e aumento da densidade mineral óssea. Um aumento do risco de diarreia com a ingestão de 2 g de ranelato de estrôncio por dia, foi encontrado. No entanto, os eventos adversos não interromperam o tratamento, nem aumentaram o risco de efeitos secundários graves, gastrite ou morte. Dados adicionais sugere que o risco de sistema vascular e nervosa efeitos colaterais é aumentada com a tomada de 2 g de ranelato de estrôncio por dia, durante três a quatro anos.	há evidências de nível de prata ( <a href="http://www.cochranemsk.org">www.cochranemsk.org</a> ) que suportam a eficácia do ranelato de estrôncio para a redução de fraturas (vertebral e, em menor extensão, não vertebral) em mulheres osteoporóticas pós-menopausa e um aumento na densidade mineral óssea em mulheres na pós-menopausa com / sem osteoporose. A diarréia pode ocorrer, no entanto, os eventos adversos que levam a estudar a retirada não foram significativamente aumentados. O potencial vascular e efeitos colaterais neurológicos precisam ser mais explorados.	Boa qualidade após aplicação da ferramenta AMSTAR.

Micromedex Healthcare Series (Drugdex).	Conclusão: A base de dados <i>Drugdex</i> , relata que o FDA (food and drugs Administration) não aprova o uso adulto e pediátrico de ranelato estrônico e informa que o medicamento em tela possui recomendação de uso adulto na categoria IIb, o que significa que é útil em alguns casos, eficácia favorável para adultos, usando para tanto uma força de evidência, em adultos, na categoria B (classificação de Oxford).			
Ministério da Saúde (CONITEC)	<p>Conclusão</p> <p><b>Ranelato de estrônico no tratamento da osteoporose pós-menopausa.</b> Agosto de 2013. Relatório de Recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS –CONITEC –71.</p>		<p>Recomendações</p> <p>Os membros da CONITEC presentes na reunião do plenário do dia 05/06/2013 deliberaram, por unanimidade, por não recomendar a incorporação do ranelato de estrônico para o tratamento da osteoporose.</p>	

