

EFICÁCIA E SEGURANÇA DA TERIPARATIDA COMPARADA AOS BIFOSFONADOS ORAIS E RALOXIFENO PARA PREVENÇÃO DE FRATURAS EM OSTEOPOROSE: REVISÃO RÁPIDA DE EVIDÊNCIAS

EFFECTIVENESS, SAFETY AND COST-EFFECTIVENESS OF TERIPARATIDE COMPARED TO ORAL BIOPHOSPHONATES OR RALOXIFENE FOR OSTEOPOROTIC FRACTURE PREVENTION: RAPID REVIEW OF EVIDENCE

ARAÚJO, Wattusy Estefane Cunha de¹
BARBOSA, Aurélio de Melo²

1. Médica, especialista em clínica médica e cardiologia, docente na Universidade Alfredo Nascier (UNIFAN), analista de ATS na Escola de Saúde de Goiás/Secretaria de Estado da Saúde-GO, wattusy.araujo@goias.gov.br.

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

RESUMO: Tecnologia: Teriparatida, comparada a bifosfonados orais ou Raloxifeno. **Indicação:** prevenção de fraturas em pessoas com osteoporose. **Pergunta:** A Teriparatida é mais eficaz e segura que os bifosfonados orais ou o Raloxifeno para tratamento da osteoporose e prevenção de fraturas secundárias à osteoporose? **Métodos:** Levantamento bibliográfico foi realizado na base de dados PUBMED, seguindo estratégias de buscas predefinidas. Foi feita avaliação da qualidade metodológica das revisões sistemáticas com a ferramenta Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews version 2 (AMSTAR-2). **Resultados:** Foram selecionadas 2 revisões sistemáticas, que atendiam aos critérios de inclusão. **Conclusão:** Para a população em geral com osteoporose, a Teriparatida evita mais fraturas vertebrais que o Alendronato de sódio ou Risedronato de sódio, mas efeito similar para fraturas não vertebrais. Teriparatida previne mais fraturas vertebrais e não vertebrais que Raloxifeno. Teriparatida tem maior efeito sobre a massa óssea corporal que o Risedronato de sódio e o Raloxifeno, mas tem efeito similar ao Alendronato de sódio. Na população masculina com osteoporose, a terapia com bifosfonados orais é mais eficaz que suplementação nutricional ou placebo para prevenir fraturas. Já o tratamento com Teriparatida não é mais eficaz que a suplementação nutricional ou placebo.

Palavras-chave: Osteoporose; Teriparatida; Difosfonatos; Cloridrato de Raloxifeno; Revisão Sistemática.

ABSTRACT: Technology: Teriparatide compared to oral bisphosphonates or Raloxifene. **Indication:** prevention of fractures in people with osteoporosis. **Question:** Is Teriparatide more effective and safer than oral bisphosphonates or Raloxifene for treating osteoporosis and preventing fractures secondary

to osteoporosis? **Methods:** Bibliographic survey was carried out in the PUBMED database, following predefined search strategies. Evaluation of the methodological quality of systematic reviews was carried out using the tool Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews version 2 (AMSTAR-2). **Results:** Two systematic reviews were selected, which met the inclusion criteria. **Conclusion:** For the general population with osteoporosis, Teriparatide prevents more vertebral fractures than Alendronate or Risedronate sodium, but has similar effect for non-vertebral fractures. Teriparatide prevents more vertebral and non-vertebral fractures than Raloxifene. Teriparatide has a greater effect on body bone mass than Risedronate sodium and Raloxifene, but it has a similar effect to Alendronate sodium. In the male population with osteoporosis, oral bisphosphonates is more effective than nutritional supplementation or placebo to prevent fractures. Treatment with teriparatide is no more effective than nutritional supplementation or placebo.

Keywords: Osteoporosis; Teriparatide; Diphosphonates; Raloxifene Hydrochloride; Systematic Review.

GLOSSÁRIO DE ABREVIATURAS E ACRÔNIMOS

ACP: American College of Physicians.

AMSTAR-2: escala “Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews” versão 2.

ANVISA: Agência Nacional de Vigilância Sanitária.

CBAF: Componente Básico de Assistência Farmacêutica do SUS.

CEAF: Componente Básico de Assistência Farmacêutica do SUS.

CONITEC: Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias do SUS.

DMO: densidade mineral óssea.

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

EA: eventos adversos.

EAG: eventos adversos graves.

ECR: Ensaio(s) clínico(s) randomizado(s).

HR: *Hazard ratio*, que pode ser interpretado como o risco relativo da ocorrência do evento em função do tempo, como a probabilidade de algum participante que não teve o evento até determinado momento, tê-lo nesse momento, sendo assim uma estimativa de um evento em um período de tempo determinado. **IC95%:** intervalo de confiança de 95%.

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

PUBMED: versão online e pública do Index Medicus da Biblioteca Nacional de Medicina dos Estados Unidos da América, contém a MEDLINE - Medical Literature Analysis and Retrieval System Online.

RAR: Redução absoluta de risco.

RENAME: Relação Nacional de Medicamentos Essenciais.

RR: razão de risco ou risco relativo.

RS: revisão(ões) sistemática(s).

SES-GO: Secretaria de Estado da Saúde de Goiás.

SUS: Sistema Único de Saúde.

INTRODUÇÃO

Contexto

A osteoporose é uma doença caracterizada pela fragilidade óssea e alterações na sua microarquitetura, tem como desfecho clínico mais importante a ocorrência de fraturas por baixo impacto e afeta mais de 200 milhões de pessoas em todo o mundo¹. Esta é definida pela Organização Mundial da Saúde como um osso fraturado resultante de uma queda da própria altura².

Nos Estados Unidos, anualmente, ocorrem mais de dois milhões de fraturas relacionadas à osteoporose, especialmente em mulheres (70%), com elevada taxa de morbimortalidade. As complicações clínicas da osteoporose incluem não só fraturas, mas também dor crônica, depressão, deformidade, perda da independência e aumento da mortalidade. Estima-se que cerca de 50% das mulheres e 20% dos homens com idade igual ou superior a 50 anos sofrerão uma fratura osteoporótica ao longo da vida¹.

As fraturas por osteoporose ocorrem mais frequentemente nas vértebras, no rádio distal e no fêmur proximal. As fraturas do quadril são as mais graves e aumentam a taxa de mortalidade em 12 a 20% nos dois anos seguintes à fratura. Mais de 50% dos que sobreviveram a uma fratura de quadril são incapazes de ter uma vida independente e muitos deles necessitam viver em ambientes institucionalizados¹.

Segundo o estudo transversal BRAZOS (Brazilian Osteoporosis Study)³, realizado em 2006 (março-abril) em todas as regiões brasileiras com homens e mulheres em idade superior a 40 anos (incluiu principalmente mulheres com 65 anos ou mais), a prevalência de fraturas por baixo impacto era de 13,8% [11,3%; 16,3%; IC95%] no sexo masculino e 10,5% [9,0%; 12,0%; IC95%) no sexo feminino, na região Centro-Oeste. O diagnóstico autorreferido de osteoporose foi de 6%, mas os autores afirmam que a frequência de fraturas por baixo impacto, encontrada na investigação, reflete um provável diagnóstico clínico de osteoporose³.

A baixa DMO, especialmente no colo femoral é uma forte preditora de fraturas. A cada redução de um desvio padrão na DMO, o risco de fratura aumenta em duas a três vezes. Além da baixa DMO, é importante a identificação dos fatores clínicos de risco para osteoporose e fraturas, pois

nos auxiliam na avaliação do risco absoluto de fratura para cada indivíduo e na seleção dos pacientes a serem tratados¹.

Alendronato e Risedronato de sódio, bifosfonados orais, associados a suplementação oral de vitamina D e cálcio, são os medicamentos utilizados no tratamento padrão da osteoporose no SUS, para prevenir fraturas por baixo impacto, relacionadas à fragilidade óssea e, respectivamente, integram o CBAF e CEAF da RENAME⁴. Também o Raloxifeno é usado no SUS para as mulheres com contraindicação aos bifosfonados orais.

A Teriparatida é recomendada como uma opção de tratamento alternativa para a prevenção secundária de fraturas por fragilidade osteoporótica em mulheres na pós-menopausa que não conseguem tomar Alendronato e Risedronato de sódio, que têm contraindicação ou são intolerantes a Alendronato e Risedronato de sódio, ou que tiveram um resultado insatisfatório ao tratamento com Alendronato e Risedronato de sódio, com idade ≥ 65 anos e escore $T \leq -4,0$ DP; ou escore $T \leq -3,5$ DP e mais de duas fraturas ou idade entre 55 e 64 anos e ter um escore $T \leq -4$ DP e mais de duas fraturas².

Registro da tecnologia na ANVISA

Teriparatida possui registro na ANVISA: 112600079 – Forteo Colter Pen 250 mcg/ml.

Estágio de incorporação ao SUS

Teriparatida não foi avaliado pela CONITEC. Não consta na RENAME⁴.

Inserção da tecnologia em protocolos clínicos nacionais

O Protocolo Clínico e Diretriz e Terapêutica (PCDT)⁴, do Ministério da Saúde, não inclui a Teriparatida no tratamento da Osteoporose. O tratamento recomendado indica bifosfonados orais como medicamentos de primeira escolha, sempre associados a suplementação oral de vitamina D e cálcio. Como alternativa aos bifosfonados orais, quando há contraindicação ou falha terapêutica destes, a segunda linha é o tratamento hormonal ou modulador hormonal, como Raloxifeno⁴.

A ACP recomenda que os médicos ofereçam tratamento farmacológico com Alendronato de sódio, Risedronato de sódio, ácido zoledrônico ou Denosumabe para reduzir o risco de fraturas de quadril e vertebral em mulheres com osteoporose (recomendação forte, evidência de alta qualidade). Recomenda-se tratar mulheres com osteoporose com terapia farmacológica por 5 anos (recomendação fraca, evidência de baixa qualidade). O uso de bifosfonados para reduzir o risco de fratura vertebral em homens que têm osteoporose clinicamente reconhecida é considerado uma recomendação fraca pela ACP, baseada em evidência de baixa qualidade.⁵

Pergunta clínica ou problema de pesquisa

A Teriparatida é mais eficaz e segura que os bifosfonados orais ou o Raloxifeno para tratamento da osteoporose e prevenção de fraturas secundárias à osteoporose?

P: Pacientes portadores de osteoporose

I: Teriparatida

C: bifosfonados orais (Alendronato e Risedronato de sódio) e Raloxifeno

O: Prevenção de fraturas de quadril, fraturas vertebrais, de fêmur e outras fraturas maiores

S: revisão sistemática

MATERIAIS E MÉTODOS

Esta é uma revisão rápida de evidências científicas para tomada de decisão informada por evidências em políticas e práticas de saúde. É uma de *overview* de revisões sistemáticas, que seguiu o protocolo proposto por Silva et al.⁶

Critérios de inclusão e de seleção

Os critérios de inclusão para esta revisão rápida foram: revisões sistemáticas (RS) ou, na falta delas, ensaios clínicos randomizados, que avaliaram a eficácia e segurança da utilização de Teriparatida para tratamento de osteoporose, comparada aos bisfosfonados orais ou Raloxifeno, com objetivo de descrever desfechos esperados.

A revisão sistemática, para ser selecionada, deveria: ter sido publicada o mais recente

possível; revisar ensaios clínicos que testassem o problema de pesquisa supramencionado; ter meta-análise, resumindo os dados dos desfechos. Na escolha das revisões sistemáticas, foi feita a tentativa de selecionar aquelas que incluíssem todos os ensaios clínicos disponíveis na literatura. As revisões da Colaboração Cochrane tinham preferência na escolha, pela qualidade metodológica.

Definição da estratégia e realização da busca

Foram realizadas buscas na base de dados PUBMED, em junho de 2020, conforme o quadro 1.

Quadro 1. Estratégias de busca e bases utilizadas

Estratégia na base PUBMED	Resultados
systematic[sb] AND (osteoporosis teriparatide)	43

Seleção das evidências

A pesquisa na PUBMED recuperou 43 registros. Após exclusão dos não elegíveis, pela análise de título e resumo, foram selecionadas 6 publicações. Essas foram inteiramente lidas e analisadas, sendo finalmente selecionadas 2 revisões sistemáticas para compor a revisão rápida, pois atendiam aos critérios de inclusão.

Avaliação da qualidade das evidências

A qualidade metodológica dos estudos foi avaliada utilizando-se a ferramenta AMSTAR-2⁷, para revisões sistemáticas.

RESULTADOS

Análise das evidências disponíveis

O quadro 2 apresenta os resumos analíticos das revisões sistemáticas incluídas. A avaliação da qualidade dos estudos é apresentada no quadro 3.

Quadro 2. Características das revisões sistemáticas incluídas

Estudo	Davis et al ² .
Objetivo	Determinar a efetividade clínica de Denosumabe, Raloxifeno, Romosozumabe e Teriparatida para o tratamento de osteoporose.
Métodos	RS de ECR. Foram incluídos 46 ECR sobre medicamentos não bifosfonados e 49 ECR sobre bifosfonados. A qualidade dos estudos foi avaliada usando a ferramenta Cochrane Risk of Bias. Meta-análises de rede foram elaboradas para determinar a efetividade relativa dos tratamentos.
Conclusões	Os quatro não bifosfonados estudados (Raloxifeno, Denosumabe, Teriparatida e Romosozumabe), comparados ao placebo, apresentaram eficácia clínica estatisticamente significativa para reduzir fraturas vertebrais e para mudar a DMO femoral. Teriparatida, Romosozumabe (associado a Alendronato de sódio) e Denosumabe eram os únicos que tinham efeito benéfico estatisticamente significativo para reduzir fraturas de quadril, quando comparados a placebo. Teriparatida tinha menor risco, estatisticamente significativo, que Alendronato e Risedronato de sódio para fraturas vertebrais. Teriparatida maior efeito sobre DMO femoral que o Risedronato de sódio. Teriparatida tinha risco similar aos bifosfonados orais para fraturas de punho, quadril, úmero e outras fraturas não vertebrais. Teriparatida tinha menor risco que Raloxifeno para fraturas vertebrais clínicas e fraturas não vertebrais. Teriparatida tinha risco similar de eventos adversos aos bifosfonados orais e ao Raloxifeno. Não há diferenças estatísticas significativas nas taxas de mortalidade geral entre Teriparatida e bifosfonados orais, nem entre Raloxifeno e bifosfonados orais. Diferenças das taxas de mortalidade entre Teriparatida e Raloxifeno não foram reportadas nos ensaios clínicos revisados.
Limitações	As evidências foram restritas às publicações em inglês. A maioria dos ensaios clínicos randomizados teve como desfecho primário a DMO, que é um desfecho substituto, em vez de fraturas, que são de importância clínica para os pacientes. Os estudos variaram em qualidade, principalmente nos domínios de cegamento e abandono de tratamento, e nem todos foram bem relatados. Para fraturas de punho e úmero proximal, havia menos evidências de ECR. Embora foram elaboradas meta-análises de rede, há uma incerteza considerável nos efeitos do tratamento para certas intervenções nessas redes.
Evidência	Qualidade moderada (conforme AMSTAR-2 ⁷)

Continua na próxima página...

Quadro 2. Características das revisões sistemáticas incluídas

Estudo	Zeng et al ⁸ .
Objetivo	Avaliar a correlação entre medicações anti-osteoporose e o risco de fratura em relação à baixa massa óssea [incluindo resultados de osteoporose, fratura e perda de densidade mineral óssea (DMO)] em indivíduos do sexo masculino.
Métodos	RS de ECR. Foram incluídos 27 artigos (incluindo 28 estudos) que avaliaram a eficácia de medicamentos bifosfonatos e não bifosfonatos para indivíduos do sexo masculino com osteoporose (ou baixa DMO) e que se concentraram no desfecho de fratura. A qualidade dos estudos foi avaliada usando a ferramenta Cochrane Collaboration.
Conclusões	<p>Os bifosfonados, quando comparados a tratamento controle (suplementação oral de vitamina D e cálcio, placebo ou nenhum tratamento), apresentaram evidências de eficácia. O tratamento com Alendronato de sódio promovia menor risco que o controle para fraturas vertebrais e fraturas clínicas, mas não para as fraturas não vertebrais, em população masculina com osteoporose. O tratamento com Risedronato de sódio promovia menor risco que o controle para fraturas vertebrais, fraturas não vertebrais e fraturas clínicas.</p> <p>As metanálises não demonstraram diferenças entre tratamento com calcitriol, calcitonina, Denosumabe, ibandronato, monofluorofosfato, ranelato de estrôncio, Teriparatida ou ácido zoledrônico e o tratamento controle. Aparentemente, esses medicamentos não são eficazes para prevenir fraturas em homens com osteoporose.</p>
Limitações	<p>As metanálises foram limitadas pelo número de artigos semelhantes avaliando cada prescrição de tratamento individual.</p> <p>A maioria dos artigos incluídos nesta revisão teve um tamanho de amostra relativamente pequeno.</p> <p>Problemas na qualidade metodológica dos estudos incluídos, a correlação definitiva envolvendo medicação anti-osteoporose de rotina e o risco de fratura em indivíduos do sexo masculino.</p> <p>Os resultados da meta-análise foram relativamente limitados devido ao risco incerto ou alto de viés observado entre os estudos. A qualidade dos estudos incluídos nesta revisão sistemática foi baixa a moderada.</p>
Evidência	Qualidade baixa (conforme AMSTAR-2 ⁷)

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

Revisão sistemática	Item do AMSTAR-2																Qualidade
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	
Davis et al. ²	S	S	S	S	S	S	S	S	S	N	S	S	S	S	N	S	Moderada
Zeng et al. ⁸	S	SP	S	SP	S	S	N	S	S	N	S	S	N	S	S	S	Baixa

Legenda: N: não; S: sim; SP: sim parcial.

DISCUSSÃO

Síntese dos resultados

O estudo de Davis et al.² é uma RS de qualidade moderada, conforme avaliação do AMSTAR-2⁷, porém é um estudo bastante completo e amplo, além de incluir análises econômicas que comparam as tecnologias. A qualidade dos ECR incluídos variou bastante, de baixa e alta qualidade, inclusive os domínios relacionados à qualidade metodológica não foram consistentemente relatados nos ECR. Como as metanálises combinam dados de vários estudos clínicos, alcançaram amostras de *megatrial*, conferindo grau A de recomendação para a prática baseada em evidências².

Conforme a metanálise de rede apresentada pela RS², a Teriparatida tinha menor risco de fraturas vertebrais, estatisticamente significativo, que Alendronato de sódio (HR= 0,46 [0,31; 0,66] IC95%) e Risedronato de sódio (HR= 0,44 [0,32; 0,61] IC95%). Porém, para fraturas não vertebrais, apresentou risco similar ao Alendronato de sódio (HR= 0,76 [0,57; 1,02] IC95%) e Risedronato de sódio (HR= 0,80 [0,61; 1,04] IC95%).

Raloxifeno tinha maior risco estatisticamente significativo que Teriparatida para fraturas vertebrais (HR= 2,66 [1,72; 4,11] IC95%) e não vertebrais (HR= 1,55 [1,03; 2,28] IC95%)². Portanto, a Teriparatida é mais eficaz que o Raloxifeno para prevenir fraturas vertebrais e não vertebrais.

Quanto ao efeito sobre a DMO femoral, Teriparatida tinha maior efeito, estatisticamente significativo, que o Risedronato de sódio (DM= 0,78 [0,02; 1,54] IC95%), mas efeito similar ao Alendronato de sódio (DM= 0,09 [-0,56; 0,75] IC95%). Raloxifeno tinha menor efeito

sobre a DMO femoral, com diferença estatisticamente significativa, que a Teriparatida (DM=-1,04 [-1,98; -0,09] IC95%)². Aparentemente, a Teriparatida é mais eficaz que Risedronato de sódio e Raloxifeno para obter efeito sobre a massa óssea corporal (mensurada pela DMO femoral), porém não é mais eficaz que Alendronato de sódio.

Ao se observar o risco relativo, expresso pelo HR, pressupõe-se que a Teriparatida seja mais eficaz que os bifosfonados orais e Raloxifeno para prevenir alguns tipos de fratura. Porém, a diferença absoluta de risco, mensurada pelo RAR, é muito pequena, como se vê nos dados da tabela 1, que expõe um resumo dos dados de desfechos evitados no tratamento da osteoporose com os medicamentos utilizados no SUS (Risedronato de sódio, Alendronato de sódio e Raloxifeno) e os 3 principais medicamentos solicitados à SES-GO via processo judicial (Ácido zoledrônico, Denosumabe e Teriparatida).

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

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

*Adaptado de Davis et al.².

Legenda:

AVG: anos de vida ganhos

ALN: Alendronato de sódio.

ILP: instituição de longa permanência

RIS: Risedronato de sódio.

RLX: Raloxifeno.

ZOL: ácido zoledrônico.

DEN: Denosumabe.

TPTD: Teriparatida.

Observa-se que a Teriparatida evita mais fraturas de quadril, úmero proximal, punho e fraturas totais que os demais medicamentos, mas as diferenças são muito pequenas, clinicamente pouco significativas. A cada 10 mil pacientes tratados com Teriparatida, se comparados a 10 mil tratados com Alendronato de Sódio, a Teriparatida promove ganho

apenas de 9 anos de vida e evita 1,3 fraturas fatais. Sou seja, é preciso tratar 10 mil pacientes, para que um aumente sua vida em 10 anos e não sofra uma fratura fatal². Como a diferença de custos entre Teriparatida e Alendronato de Sódio é muito grande, isto torna a Teriparatida muito pouco custo-efetiva para qualquer sistema de saúde, como substitutiva do Alendronato de sódio.

Aparentemente, Raloxifeno é bem menos eficaz que todos os outros medicamentos, pois é o que menos evita fraturas e institucionalizações, quando comparado a nenhum tratamento, inclusive se associa a uma maior frequência de fraturas de quadril e fatais, que provoca a menor taxa de AVG². Isto possivelmente indica que Raloxifeno pode ser um tratamento modulador hormonal menos indicado para a terapia preventiva em osteoporose que outros medicamentos hormonais, como Teriparatida.

Para Davis et al.², nos estudos que relataram mortalidade geral, as taxas de eventos variaram de 0% a 6,4% entre os não bifosfonados e comparadores (inclusive Teriparatida e Raloxifeno), e as diferenças entre os grupos não foram estatisticamente significativas. Nenhum dos estudos incluídos relatou mortalidade após fratura de quadril, fratura vertebral ou qualquer outro tipo de fratura².

As taxas de EA variaram de 24,0% a 96% para Raloxifeno e de 16,1% a 91,9% para Teriparatida. A maioria das diferenças relatadas e estimadas entre os grupos não foram estatisticamente significativas para comparações com placebo/ nenhum tratamento ativo e nas comparações *head-to-head* com não bifosfonados ou entre bifosfonados².

As taxas de EAG variaram de 2% a 18,6% para Raloxifeno e de 0% a 33% para Teriparatida. A maioria das diferenças relatadas e estimadas entre os grupos não foram estatisticamente significativas para comparações com placebo/ nenhum tratamento ativo e nas comparações *head-to-head* com não bifosfonatos ou entre bifosfonatos².

Portanto, a Teriparatida tem perfil de segurança similar ao dos bifosfonados orais e ao Raloxifeno.

A RS de Zeng et al.⁸ tinha como objetivo avaliar o efeito de medicamentos bifosfonados e não bifosfonados sobre o risco de fraturas em indivíduos do sexo masculino. Foi classificada como sendo uma revisão de baixa qualidade, conforme avaliação com AMSTAR-2⁷. Essa revisão incluiu 27 ensaios (envolvendo 28 estudos) com 5.678 participantes. O seguimento dos participantes nos estudos era de, até, 3 anos. Geralmente os grupos controles eram tratados com terapia padrão (suplementação oral diária de vitamina D e cálcio). A maioria dos ECR incluídos nesse estudo foram classificados pelos revisores com risco moderado de viés, com avaliação pela ferramenta *Risk of Bias* (RoB) da Cochrane⁸.

As meta-análises de 13 ECR incluídos nessa RS⁸ evidenciaram que o tratamento com bifosfonados orais promovia menor risco, estatisticamente significativo, que o controle para fraturas vertebrais (RR= 0,44 [0,31; 0,62] IC95%), fraturas não vertebrais (RR= 0,63 [0,46; 0,87] IC95%) e fraturas clínicas (RR= 0,59 [0,48; 0,72] IC95%).

As meta-análises de 5 ECR mostraram que o tratamento com Alendronato de sódio promovia menor risco, estatisticamente significativo, que o controle para fraturas vertebrais (RR= 0,41 [0,23; 0,74] IC95%) e fraturas clínicas (RR= 0,54 [0,36; 0,79] IC95%), mas não para as fraturas não vertebrais (RR= 0,70 [0,46; 0,87] IC95%)⁸.

Conforme as meta-análises de 3 ECR, o tratamento com Risedronato de sódio promovia menor risco, estatisticamente significativo, que o controle para fraturas vertebrais (RR= 0,45 [0,28; 0,72] IC95%), fraturas não vertebrais (RR= 0,59 [0,39; 0,88] IC95%) e fraturas clínicas (RR= 0,56 [0,42; 0,75] IC95%)⁸.

Segundo as meta-análises de 5 ECR incluídos na RS⁸, a Teriparatida não apresentava diferenças estatisticamente significativas do tratamento controle (terapia padrão de suplementação nutricional de vitamina D e cálcio) no risco de fraturas vertebrais (RR= 0,40 [0,10; 1,67] IC95%), fraturas não vertebrais (RR= 0,52 [0,21; 1,27] IC95%) e fraturas clínicas (RR= 0,47 [0,22; 1,02] IC95%).

Para o Ácido zoledrônico, quando comparado ao controle, os riscos eram: fraturas vertebrais (RR= 0,56 [0,19; 1,67] IC95%), fraturas não vertebrais (RR= 0,65 [0,21; 1,98] IC95%) e

fraturas clínicas (RR= 0,74 [0,46; 1,21] IC95%). Para Denosumabe, quando comparado ao controle, os riscos eram: fraturas vertebrais (RR= 0,27 [0,03; 2,40] IC95%), fraturas não vertebrais (RR= 1,00 [0,06; 15,81] IC95%) e fraturas clínicas (RR= 0,37 [0,06; 2,38] IC95%)⁸.

Portanto, segundo a RS de Zeng et al.⁸, para a população masculina, o tratamento com bifosfonados orais é mais eficaz que suplementação nutricional ou placebo para prevenir fraturas relacionadas a perda de massa óssea, porém um tratamento com ácido zoledrônico, teriparatida, denosumabe, calcitonina, calcitriol ou ralenato de estrôncio não é mais eficaz que a suplementação nutricional ou placebo.

CONCLUSÃO

Conforme as evidências de estudos sobre o uso de medicamentos bifosfonados e não bifosfonados para prevenir fraturas em osteoporose na população em geral:

- O tratamento com Teriparatida tem menor risco de fraturas vertebrais que o tratamento com Alendronato de sódio ou Risedronato de sódio. Porém, a terapia com a Teriparatida tem risco similar de fraturas não vertebrais que a terapia com Alendronato de sódio ou Risedronato de sódio. Aparentemente, Teriparatida é mais eficaz que Alendronato de sódio ou Risedronato de sódio para prevenir fraturas vertebrais, mas a diferença no risco absoluto é muito pequena, indicando que essa diferença de eficácia pode ser pouco expressiva clinicamente.
- Teriparatida tem menor risco que Raloxifeno para fraturas vertebrais e não vertebrais. Aparentemente a Teriparatida é mais eficaz que Raloxifeno para prevenir fraturas em pessoas com osteoporose, porém a redução no risco absoluto é muito pequena.
- Teriparatida tem maior efeito sobre a massa óssea corporal (medida pela DMO femoral) que o Risedronato de sódio e o Raloxifeno, com efeito similar ao do Alendronato de sódio. Teriparatida tem um risco similar aos bifosfonados orais ou Raloxifeno para eventos adversos e mortalidade.

Conforme as evidências de estudos de tratamento de prevenção de fratura por osteoporose na população masculina, a terapia com bifosfonados orais é mais eficaz que suplementação

nutricional ou placebo para prevenir fraturas relacionadas a perda de massa óssea, porém um tratamento com Ácido zoledrônico, Teriparatida, Denosumabe, calcitonina, calcitriol ou ralenato de estrôncio não é mais eficaz que a suplementação nutricional ou placebo.

DECLARAÇÃO DE POTENCIAIS CONFLITOS DE INTERESSES

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

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

REFERÊNCIAS

1. Radominski SC, Bernardo W, Paula AP de, Albergaria BH, Moreira C, Fernandes CE, et al. Diretrizes brasileiras para o diagnóstico e tratamento da osteoporose em mulheres na pós-menopausa. *Rev Bras Reumatol*. 2017;57(S 2):452–66.
2. Davis S, Simpson E, Hamilton J, James MM-S, Rawdin A, Wong R, et al. Denosumab, raloxifene, romosozumab and teriparatide to prevent osteoporotic fragility fractures: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess [Internet]*. 2020 Jun;24(29):1–314. Available from: <https://doi.org/10.3310/hta24290>
3. Pinheiro MM, Ciconelli RM, Jacques N de O, Genaro PS, Martini LA, Ferraz MB. O impacto da osteoporose no Brasil: dados regionais das fraturas em homens e mulheres adultos - The Brazilian Osteoporosis Study (BRAZOS). *Rev Bras Reumatol [Internet]*. 2010 Apr;50(2):113–20. Available from: <https://dx.doi.org/10.1590/S0482-50042010000200002>
4. Buksman S, Ferreira MAP, Krug BC, Gonçalves CBT, Amaral KM, Xavier LC, et al. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas, Osteoporose, Portaria SAS/MS nº 451, de 9 de junho de 2014, republicada em 9 de junho de 2014 e retificada em 18 de junho de 2014. 2014;22.
5. Qaseem A, Forciea MA, McLean RM, Denberg TD. Treatment of low bone density or osteoporosis to prevent fractures in men and women: A clinical practice guideline update from the American college of physicians. Vol. 166, *Annals of Internal Medicine*. American College of Physicians; 2017. p. 818–39.
6. Silva MT, Silva EN da, Barreto JOM. Rapid response in health technology assessment: a Delphi study for a Brazilian guideline. *BMC Med Res Methodol [Internet]*. 2018 Jun 8 [cited 2020 Apr 20];18(1):51. Available from:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29884121>

7. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku1 M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ* [Internet]. 2017 [cited 2020 Nov 17];358:4008. Available from: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.j4008><http://www.bmj.com/>
8. Zeng LF, Pan BQ, Liang GH, Luo MH, Cao Y, Guo D, et al. Does routine anti-osteoporosis medication lower the risk of fractures in male subjects? an updated systematic review with meta-Analysis of clinical trials. *Front Pharmacol.* 2019;10(JULY).