

EFICÁCIA E SEGURANÇA DO ÁCIDO ZOLEDRÔNICO COMPARADO AOS BIFOSFONADOS ORAIS PARA PREVENÇÃO DE FRATURAS NA OSTEOPOROSE: REVISÃO RÁPIDA DE EVIDÊNCIAS

EFFECTIVENESS AND SAFETY OF ZOLEDRONIC ACID COMPARED TO ORAL BIFOSFONATES FOR FRACTURE PREVENTION IN OSTEOPOROSIS: RAPID REVIEW OF EVIDENCE

BARBOSA, Aurélio de Melo¹
FERNANDES, Rosângela Mathias²

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

2. Médica, analista técnica na Escola de Saúde de Goiás/Secretaria de Estado da Saúde-GO, rosangela.fernandes@goias.gov.br.

RESUMO

Tecnologia: Ácido zoledrônico e bifosfonados orais (alendronato e risedronato de sódio). **Indicação:** Prevenção de fraturas em pessoas com osteoporose. **Pergunta:** Em pessoas com osteoporose, o ácido zoledrônico é mais eficaz e seguro que os bifosfonados orais para prevenção de fraturas e outros desfechos de interesse? **Métodos:** Levantamento bibliográfico foi realizado nas bases eletrônicas Pubmed e BVS usando estratégias de buscas predefinidas. Foi feita avaliação da qualidade metodológica das revisões sistemáticas com a ferramenta *Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews* (AMSTAR). **Resultados:** Foram selecionadas e incluídas 5 revisões sistemáticas. **Conclusão:** O ácido zoledrônico é similar aos bifosfonados orais para prevenir fraturas em mulheres com osteoporose. Seu efeito sobre a densidade mineral óssea femoral é similar ao do alendronato e superior ao do risedronato. Um tratamento por 3 anos com ácido zoledrônico ou por 5 anos com alendronato de sódio é suficiente para prevenir fraturas vertebrais e não vertebrais. Bifosfonados têm similar risco de eventos adversos que o placebo, incluindo transtornos cardiovasculares e taxa de abandono do tratamento devido a distúrbios gastrointestinais. O ácido zoledrônico tem maior incidência de sintomas influenza-like que o placebo. O ácido zoledrônico não provoca eventos adversos do tipo esofágicos, gastrointestinais sérios ou do trato gastrointestinal superior, mas tem maior risco de náuseas, que pode estar relacionada à infusão intravenosa de grandes doses.

Palavras-chave: Fraturas por Osteoporose/prevenção & controle. Ácido Zoledrônico. Difosfonatos. Estudo Comparativo. Revisão Sistemática.

ABSTRACT

Technology: Zoledronic acid and oral bisphosphonates. **Indication:** Prevention of osteoporotic fractures. **Question:** In people with osteoporosis, is zoledronic acid more effective and safer than oral bisphosphonates for preventing fractures and other outcomes? **Methods:** Bibliographic search was performed on PUBMED and BVS, using predefined search strategies. Evaluation of the methodological quality of systematic reviews was done by the Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews (AMSTAR) tool. **Results:** 5 systematic reviews were selected and included. **Conclusion:** Zoledronic acid is similar to bisphosphonates for preventing fractures in women with osteoporosis and his effect on femoral bone mineral density is similar to that of alendronate and superior to risedronate. A 3 years treatment with zoledronic acid or for 5 years with sodium alendronate is sufficient to prevent vertebral and non-vertebral fractures. Bisphosphonates have a similar risk of adverse events than placebo, including cardiovascular disorders and risk of attrition due to gastrointestinal events. Zoledronic acid has a higher incidence of influenza-like symptoms (myalgia and arthralgia) than placebo, limited to the first dose and lasting a few days. Zoledronic acid does not cause esophageal, serious gastrointestinal or upper gastrointestinal tract adverse events, but has a higher risk of nausea, which can be caused by large doses of intravenous infusion.

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

GLOSSÁRIO, ABREVIATURAS E ACRÔNIMOS

AAR: aumento absoluto do risco

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

ANVISA: Agência Nacional de Vigilância Sanitária.

HR: *Hazard ratio*, ou razão de azar, 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

BVS: Biblioteca Virtual de Saúde.	de tempo determinado.
CBAF: Componente Básico de Assistência Farmacêutica do SUS	IC95%: intervalo de confiança de 95%
CEAF: Componente Básico de Assistência Farmacêutica do SUS	OR: <i>odds ratio</i> ou razão de chances
CITEC: Comissão de Incorporação de Tecnologias	PCDT: Protocolo(s) Clínico(s) e Diretriz(es) Terapêutica(s)
CONITEC: Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias do SUS.	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.
DMO: densidade mineral óssea	RENAME: Relação Nacional de Medicamentos Essenciais
DMO femoral: densidade mineral óssea do colo do fêmur, mensurada por densitometria	RR: razão de risco ou risco relativo
EA: eventos adversos	RS: revisão(ões) sistemática(s)
EAG: eventos adversos graves	TE: <i>Treatment effect</i> ou efeito de tratamento, que é a diferença média de mudança no desfecho entre valores do início e do final do tratamento
ECR: Ensaio(s) Clínico(s) Randomizados	SUS: Sistema Único de Saúde

INTRODUÇÃO

Contexto

A osteoporose é uma doença multifatorial, assintomática, caracterizada por redução da massa óssea e deterioração estrutural do tecido ósseo, em consequência de desequilíbrio fisiológico de remodelação óssea. A ocorrência de fraturas por baixo impacto, no quadril, vertebrais e rádio distal, é seu desfecho clínico mais importante. Afeta mais de 200 milhões de pessoas em todo o mundo, principalmente mulheres acima de 50 anos de idade.¹

Nos Estados Unidos, ocorrem mais de dois milhões de fraturas relacionadas à osteoporose com custos gerais de tratamento que superam 25 bilhões de dólares, anualmente.¹

Os bifosfonados nitrogenados (alendronato de sódio e risedronato de sódio), de uso oral, são a classe de drogas mais utilizada para prevenir fraturas femorais, vertebrais e outras maiores em pessoas com osteoporose. São associados ao uso de citrato de cálcio e vitamina D, pois a suplementação geralmente é necessária. Esse tratamento promove aumento da DMO, com amenização da osteoporose. Os bifosfonados provocam eventos adversos como alterações

gastrointestinais, inclusive náusea e esofagite, sintomas *influenza-like*, artralgias a mialgias leves, que levam ao abandono do tratamento e afetam sua capacidade preventiva de fraturas.¹

Opcionalmente, os bifosfonados injetáveis (ácido zoledrônico e ibandronato de sódio) são utilizados em lugar dos orais, para o tratamento da osteoporose, visto que o paciente recebe apenas uma injeção a cada três meses, em vez de tomar doses diárias de comprimidos.¹ Nos casos de EA gastrintestinais de difícil manejo, é comum que o médico faça a substituição dos bifosfonados orais pelos bifosfonados injetáveis (ácido zoledrônico e ibandronato de sódio).

A duração ideal do tratamento com bifosfonados em pacientes com osteoporose é desconhecida. Dados dos estudos de extensão dos ensaios clínicos randomizados (ECR) sugerem que a terapia para além de cinco anos não diminui significativamente o risco de fraturas, exceto o risco de fraturas vertebrais clinicamente diagnosticadas. Assim, tem sido proposta que seja feita uma reavaliação clínica da continuação do uso de bifosfonados após cinco anos de tratamento, sempre levando em conta os riscos e benefícios para cada paciente.¹

O uso de bifosfonados deve ser restringido ou contraindicado em pacientes com doenças gastrointestinais graves (hérnia de hiato, estenose ou alterações da motilidade esofágica, esclerose sistêmica, varizes esofágicas e doença de Crohn) ou com disfunção renal com *clearance* de creatinina abaixo de 35 mL/min, especialmente se idosos e em uso de diuréticos.¹

Registro da tecnologia na ANVISA

O medicamento ácido zoledrônico possui 30 registros na ANVISA, alguns deles são:

- 1006801540113, sob o nome comercial “Zometa” (dose de 4 mg), e 1006810260012, sob o nome “Aclasta” (dose de 5 mg), fabricado pela Novartis Biociências S. A.
- 100470601, fabricado pela Sandoz do Brasil Indústria Farmacêutica LTDA.
É apresentado na forma de frasco de solução injetável, com dose de 4mg ou 5mg.

Estágio de incorporação ao SUS

O ácido zoledrônico não foi avaliado pela CONITEC, porém foi avaliado pela sua

predecessora, a CITEC e não foi incorporado ao SUS para tratamento de osteoporose: “por insuficiência de evidências de superioridade frente aos demais bifosfonados (comparação com placebo); pela disponibilidade de opções terapêuticas eficazes; pelo risco de migração de tratamentos seguros e de menor custo para outro de alto custo; pela não recomendação em pacientes com insuficiência renal e portadores de periodontite (pelo risco de desenvolverem osteonecrose mandibular), situações de saúde muito frequente em idosos, população de maior incidência e prevalência da osteoporose; pela disponibilidade de alternativa terapêutica para pacientes com problemas de deglutição ou intolerantes aos bifosfonados orais, com eficácia semelhante e de muito menor custo”.² Por isto, não faz parte da RENAME.

Inserção da tecnologia em protocolos clínicos nacionais

O protocolo clínico e diretrizes terapêuticas (PCDT), do Ministério da Saúde, recomenda, como primeira linha, a associação de vitamina D, carbonato de cálcio e um bifosfonado, que pode ser alendronato de sódio (CBAF/RENAME), risedronato de sódio ou pamidronato dissódico (ambos da CEAF/RENAME). Como segunda linha, para pacientes com distúrbios de deglutição, intolerância ou falha terapêutica dos bifosfonados, recomenda a utilização de raloxifeno, calcitonina (ambos da CEAF/RENAME) ou estrógenos conjugados (CBAF/RENAME). Os medicamentos teriparatida, ranelato de estrôncio, denosumabe, ibandronato (oral ou injetável) e ácido zoledrônico não foram incluídos no PCDT pois “não têm comprovação de superioridade clínica em relação às alternativas recomendadas” e a seus custos muito elevados.²

Nas diretrizes brasileiras para o diagnóstico e tratamento da osteoporose em mulheres na pós-menopausa (da Associação Médica Brasileira e sociedades afins) todos os bifosfonados (exceto pamidronato) são recomendados para prevenção de fraturas.¹

No Reino Unido o ácido zoledrônico foi padronizado como segunda linha de tratamento, sendo o alendronato e risedronato de sódio (bifosfonados orais) a primeira linha de tratamento da osteoporose, por serem mais custo-efetivos. O ácido zoledrônico é reservado para os casos em que há contraindicação de uso dos bifosfonados orais ou que as pacientes sejam intolerantes a esta medicação.³

Objetivo

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

Pergunta clínica ou problema de pesquisa

Em pessoas com osteoporose, o ácido zoledrônico é mais eficaz e seguro que os bifosfonados orais para prevenção de fraturas e outros desfechos de interesse?

P: Pessoas com osteoporose

I: Ácido zoledrônico associados a suplementação oral vitamina D e cálcio

C: Bifosfonados orais associados a suplementação oral vitamina D e cálcio

O: Risco de fraturas vertebrais, de quadril e não vertebrais; DMO femoral; mortalidade; risco de EA e de EAG.

S: RS ou ECR

MATERIAIS E MÉTODOS

Esta é uma revisão rápida de evidências científicas para tomada de decisão informada por evidências em políticas e práticas de saúde. Seguiu o protocolo proposto por Silva et al.⁴

Critérios de inclusão e de seleção

Eram elegíveis para inclusão neste estudo as revisões sistemáticas, com ou sem meta-análises e, na falta delas, ensaios clínicos randomizados, que abordassem comparativamente o ácido zoledrônico aos bifosfonados orais para prevenção de fraturas em pessoas com osteoporose.

Definição da estratégia e realização da busca

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

Seleção das evidências

Barbosa AM, Fernandes RM. Eficácia e segurança do ácido zoledrônico comparado aos bifosfonados orais para prevenção de fraturas na osteoporose: revisão rápida de evidências. Rev. Cient. Esc. Estadual Saúde Pública Goiás "Cândido Santiago". 2020;6(2):e600005.

A pesquisa bibliográfica recuperou 78 registros nas bases de dados utilizadas. Após exclusão dos não elegíveis, pela análise de título e resumo, foram selecionadas 6 publicações. Essas foram inteiramente lidas e analisadas, sendo finalmente selecionadas 5 RS para compor a revisão rápida.

Avaliação da qualidade das evidências

A qualidade metodológica das RS selecionadas foi avaliada utilizando-se a ferramenta *Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews* (AMSTAR)⁵, versão 1.

Quadro 1. Estratégias de busca e bases utilizadas

Estratégia na base PUBMED	Resultados
systematic[sb] AND (osteoporosis zoledronic acid)	36
Estratégia na BVS	Resultados
osteoporose acido zoledronico AND (db:("LILACS" OR "IBECS" OR "BRISA" OR "BBO"))	42

RESULTADOS

Análise das evidências disponíveis

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

Quadro 2. Características das revisões sistemáticas incluídas

Estudo	Davis et al. ⁶
Objetivo	Avaliar a eficácia e segurança clínica e custo-efetividade dos bifosfonados para prevenção de fraturas osteoporóticas.
Métodos	RS de ECR. Foram incluídos 46 ECR sobre bifosfonados. A qualidade dos estudos foi avaliada usando a ferramenta <i>Cochrane Risk of Bias</i> . Foi feita meta-análise de rede para os principais desfechos de eficácia e segurança.
Conclusões	Todos os tratamentos eram associados com efeitos benéficos, quando

	<p>comparados ao placebo.</p> <p>Comparações por pares entre os bifosfonados indicavam que nenhum dos tratamentos era significativamente mais efetivo que os outros para reduzir risco de fraturas.</p> <p>Os bifosfonados são geralmente bem tolerados pelos pacientes recrutados nos ECR, porém são menos tolerados na prática clínica.</p> <p>Sintomas <i>influenza-like</i> eram associados ao tratamento com ácido zoledrônico, embora geralmente limitados à primeira dose e duravam poucos dias.</p>
Limitações	<p>Nem todos os estudos incluídos forneceram dados para inclusão na meta-análise de rede. Para fratura havia variabilidade, entre os estudos, no local avaliado de fratura, sendo o mais frequente a fratura vertebral. Nem todos os ensaios apresentavam dados estatísticos sobre DMO femoral, porém eram extraídos de representações gráficas, quando possível.</p>
Evidência	Qualidade moderada a alta – 10/11

Continua na próxima página...

Quadro 2. Características das revisões sistemáticas incluídas

Estudo	Simpson et al. ⁷
Objetivo	Determinar a efetividade clínica de denosumabe, raloxifeno, <i>romosozumab</i> e teriparatida para o tratamento de osteoporose.
Métodos	RS de ECR. Foram incluídos 46 ECR sobre medicamentos não bifosfonados e 49 ECR sobre bifosfonados. A qualidade dos estudos foi avaliada usando a ferramenta <i>Cochrane Risk of Bias</i> . Meta-análises de rede foram usadas para determinar a efetividade relativa dos tratamentos.
Conclusões	<p>Os quatro não bifosfonados estudados apresentaram eficácia clínica estatisticamente significativa para reduzir fraturas vertebrais quando comparados ao placebo. Eram todos benéficos para mudar o DMO femoral comparada ao placebo. Teriparatida, <i>romosozumab</i>, seguidos pelo alendronato de sódio e denosumabe tinham efeito benéfico estatisticamente significativo para reduzir fraturas de quadril.</p> <p>Ácido zoledrônico tem similar eficácia, sem diferenças estatísticas significativas, ao alendronato e risedronato para reduzir risco de fraturas vertebrais e de quadril. Ácido zoledrônico tem maior efeito sobre a DMO femoral que o risedronato de sódio, mas é similar ao alendronato de sódio.</p>
Limitações	<p>Só foram incluídas publicações no idioma inglês. Faltaram nos estudos alguns braços comparativos que pudessem ser utilizados na meta-análise em rede.</p> <p>As populações dos estudos diferiram de acordo com a experiência da fratura na linha de início da pesquisa. A revisão não foi projetada para determinar o</p>

Evidência	<p>momento do benefício do tratamento após o índice de fratura.</p> <p>As populações do estudo não foram consideradas separadamente por sexo ou idade, no entanto, a meta-regressão não encontrou evidências de que efeito do tratamento variou com a idade ou o sexo.</p> <p>A osteoporose induzida por esteroides não foi considerada separadamente.</p> <p>Houve heterogeneidade moderada para todos as meta-análise de rede, no entanto, por meta-regressão, não houve evidência de que o risco basal fosse um modificador significativo do efeito do tratamento. A consistência entre as evidências diretas e indiretas foi avaliada e nenhuma evidência forte de inconsistência foi encontrada.</p>
Evidência	Qualidade moderada – 9/11

Continua na próxima página...

Quadro 2. Características das revisões sistemáticas incluídas

Estudo	Fink et al. ⁸
Objetivo	Resumir os efeitos do tratamento medicamentoso da osteoporose (TMO) de longo prazo (maior que 3 anos), do tratamento com suspensão temporária e descontinuação.
Métodos	RS de 35 ECR (9 estudos únicos) e 13 estudos observacionais controlados (11 estudos únicos), que apresentaram <i>ROB</i> (<i>Risk Of Bias</i> – risco de viés) baixo ou médio. Também foi avaliada a <i>SOE</i> (<i>Strength of Evidence</i> – força da evidência). Não foi elaborada uma meta-análise, pois os estudos são heterogêneos entre si.
Conclusões	<p>Os TMO de longo prazo com alendronato (4 anos) e ácido zoledrônico (6 anos) reduzem o risco de fraturas em mulheres com osteoporose.</p> <p>O TMO a longo prazo com alendronato e ácido zoledrônico pode aumentar o risco de eventos adversos raros (fratura atípica de fêmur, fraturas subtrocantéricas ou do eixo femoral, osteonecrose mandibular).</p> <p>Em mulheres pós-menopausa, após 3 anos de tratamento, a continuação de ácido zoledrônico por mais 3 anos versus descontinuação não reduziu o risco de fraturas vertebrais clínicas ou não vertebrais, mas reduziu o risco de fraturas vertebrais radiográficas (pequena força de evidência - <i>low SOE</i>).</p> <p>Em mulheres pós-menopausa, após 5 anos de tratamento, a continuação de alendronato de sódio por mais 5 anos versus descontinuação não reduziu o risco de fraturas não vertebrais (pequena força de evidência - <i>low SOE</i>), mas reduziu o risco de fraturas vertebrais clínicas (moderada força de evidência – <i>moderate SOE</i>).</p>

	Em mulheres com osteoporose não especificada, 5 a 7 anos de terapia hormonal reduziram fraturas clínicas (grande força de evidência - <i>high SOE</i>), incluindo fraturas de quadril (moderada força de evidência – <i>moderate SOE</i>), mas o risco de câncer de mama para TMO com estrogênio-progesterona (comparado ao placebo) pode ser maior com o aumento da duração do tratamento.
Limitações	Muitas comparações de tratamentos tiveram apenas 1 estudo, e não houve estudos de longo prazo elegíveis para tratamentos sequenciais ou para várias drogas (risedronato, ibandronato, teriparatida e abaloparatida). Nenhuma investigação estudou homens, os dados clínicos de fraturas foram escassos, os métodos para estimar danos foram heterogêneos e nenhum estudo comparou tratamentos sequenciais ou diferentes durações da suspensão temporária (<i>holidays</i>) de drogas.
Evidência	Qualidade moderada a alta – 10/11

Continua na próxima página...

Quadro 2. Características das revisões sistemáticas incluídas

Estudo	Kim et al.⁹
Objetivo	Determinar os efeitos do tratamento com bifosfonados (comparados a placebo ou controle com nenhum tratamento) sobre taxas de fibrilação atrial, infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral, mortalidade cardiovascular e eventos cardiovasculares na sua totalidade, em população de adultos com ou em risco de baixa massa óssea.
Métodos	RS e meta-análise de 58 ECR (n = 53.585). A qualidade dos estudos foi avaliada segundo 7 critérios.
Conclusões	O ácido zoledrônico e os bifosfonados orais, quando comparados a controle (placebo ou nenhum tratamento) tem similar risco de infarto do miocárdio, fibrilação atrial, acidente vascular cerebral, morte por causa cardiovascular e a eventos cardiovasculares na sua totalidade.
Limitações	Um grande desafio na condução de uma revisão sistemática que avalia os eventos adversos relacionados ao tratamento é encontrar <i>endpoints</i> completos. Como os eventos cardiovasculares adversos eram raros e não eram previstos no momento da realização desses estudos de ECR, os dados de eventos cardiovasculares estavam disponíveis em apenas 58 dos 170 estudos elegíveis. A maioria dos ECR excluídos, devido à falta de dados cardiovasculares, provavelmente teve baixíssimas taxas ou nenhum evento. Como resultado, riscos absolutos estimados nas meta-análises de eventos cardiovasculares podem ter sido superestimados.

	<p>Por outro lado, a vigilância incompleta e a falta de julgamento de eventos cardiovasculares em ensaios cegos podem ter causado uma classificação incorreta e não diferencial do status de eventos cardiovasculares. Essa classificação incorreta dos resultados e a análise da intenção de tratar os eventos adversos podem ter um poder estatístico diminuído para detectar um pequeno risco.</p> <p>A maioria dos estudos incluiu adultos geralmente saudáveis, o que pode limitar a generalização de nossos achados a pacientes com alta carga de fatores de risco cardiovascular e comorbidades.</p> <p>Na RS, havia capacidade limitada para avaliar os efeitos cardiovasculares dos bifosfonados menos usados (por exemplo, etidronato e pamidronato) e em alguns subgrupos.</p>
Evidência	Qualidade moderada a alta – 10/11

Continua na próxima página...

Quadro 2. Características das revisões sistemáticas incluídas

Estudo	Tadrous et al. ¹⁰
Objetivo	Examinar a segurança gastrointestinal comparativa dos bifosfonados, através de meta-análise de ECR disponíveis na literatura
Métodos	<i>Overview</i> de revisões sistemáticas e meta-análise de rede Bayesiana dos dados de 50 ECR (n = 44.084) de tratamento de osteoporose primária (principalmente mulheres idosas). Todos os ensaios clínicos deviam ser randomizados, duplo-cegos e controlados, para garantir um nível mínimo alto de qualidade. Devido a essa restrição e porque os ECR já foram previamente avaliados nas RS incluídas, nenhuma avaliação de qualidade foi realizada pelos revisores.
Conclusões	<p>O ácido zoledrônico apresentou maior probabilidade de ter quaisquer EA gastrintestinais (91%) e náusea (70%).</p> <p>Etidronato (70%) e ácido zoledrônico (28%) tiveram maior probabilidade de apresentar abandono de tratamento devido a EA, porém as taxas de risco (OR) não eram estatisticamente significativas nas comparações <i>head-to-head</i> entre ácido zoledrônico e os bifosfonados orais.</p> <p>O ácido zoledrônico teve a maior probabilidade de causar quaisquer EA gastrintestinais (principalmente náusea, visto que os EA esofágico, do trato superior ou sérios não foram relatados nos ECR). Esses resultados questionam a suposição de que o ácido zoledrônico anual promove melhor aderência.</p> <p>Pouca diferença foi encontrada entre alendronato e risedronato sódico para EA grave.</p> <p>Todas as análises de sensibilidade realizadas foram consideradas consistentes com os resultados da análise primária.</p>
Limitações	Devido à natureza secundária dos resultados utilizados, as diferenças na forma como os estudos avaliam os resultados gastrintestinais podem ser uma preocupação. Como a maioria dos estudos incluídos foi projetada para avaliar a eficácia, os resultados de

	<p>segurança foram quase sempre secundários e nem sempre foram validados.</p> <p>Há possibilidade de viés de publicação e evidências perdidas. No entanto, como foi feita <i>overview</i> de RS (inclusive da Cochrane, de melhor qualidade), provavelmente poucas evidências foram perdidas.</p> <p>Pacientes com problemas gastrointestinais pré-existent e comorbidades foram excluídos em todos os estudos, portanto, os dados podem não refletir resultados do mundo real, minimizando o poder de generalização da meta-análise.</p> <p>Houve aparente heterogeneidade dos estudos incluídos no tempo de seguimento e regime de dosagem. Também há pouco entendimento de como idade e sexo podem influenciar a ocorrência de eventos gastrointestinais. A análise de sensibilidade, observando a variação devido a esses fatores, não mostrou diferenças nos achados.</p> <p>A associação temporal e a gravidade dos EA não puderam ser analisadas e merecem mais pesquisas.</p>
Evidência	Qualidade moderada – 7/11

Quadro 3. Avaliação da qualidade da evidência das RS incluídas.

Revisão sistemática	AMSTAR Item											#Sim
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	
Davis et al. ⁶	S	S	S	S	S	S	S	N	S	N	S	10
Simpson et al. ⁷	S	S	S	S	S	S	S	N	S	S	N	9
Fink et al. ⁸	S	S	S	S	S	S	S	S	S	N	S	10
Kim et al. ⁹	S	S	S	N	S	S	S	S	S	S	S	10
Tadrous et al. ¹⁰	N	S	S	S	S	S	N	S	S	N	N	7

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

DISCUSSÃO

Síntese dos resultados

Conforme a RS de Simpson et al.⁷, que é a mais atual: o ácido zoledrônico tem o mesmo risco de fraturas vertebrais que o alendronato de sódio (HR= 0,81 [0,54; 1,08] IC95%) e o risedronato de sódio (HR= 0,77 [0,52; 1,08] IC95%); o ácido zoledrônico tem o mesmo risco de fraturas de quadril que o alendronato de sódio (HR= 1,00 [0,70; 1,44] IC95%) e o risedronato de sódio (HR= 0,99 [0,62; 1,38] IC95%); o ácido zoledrônico tem maior efeito de tratamento na DMO femoral que o risedronato de sódio (TE= 1,37 [0,41; 2,28] IC95%), mas

apresenta similar efeito ao do alendronato de sódio (HR= 0,68 [-0,09; 1,49] IC95%). É possível concluir que ácido zoledrônico tem similar eficácia aos bifosfonados orais na prevenção de fraturas e efeito sobre a DMO femoral, exceto que parecer ser superior ao risedronato nesse aspecto.

Segundo a RS de 2016⁶, que aborda a eficácia e segurança comparada entre bifosfonados: o ácido zoledrônico tem o mesmo risco de fraturas vertebrais que o alendronato de sódio (HR= 0,95 [0,74; 1,21] IC95%) e o risedronato de sódio (HR= 1,04 [0,80; 1,45] IC95%); o ácido zoledrônico tem o mesmo risco de fraturas de quadril que o alendronato de sódio (HR= 1,11 [0,75; 2,49] IC95%) e o risedronato de sódio (HR= 1,08 [0,72; 2,22] IC95%); o ácido zoledrônico tem maior efeito de tratamento na DMO femoral que o risedronato de sódio (TE= 0,84 [0,07; 1,57] IC95%), mas apresenta similar efeito ao do alendronato de sódio (HR= 0,09 [-0,60; 0,78] IC95%). Conforme esses dados de 2016, ácido zoledrônico tem similar eficácia aos bifosfonados orais na prevenção de fraturas, porém é mais eficaz que o risedronato para aumentar a DMO femoral.

A pesquisa apresentada na RS de Simpson et al.⁷ é uma continuidade ao estudo da RS de Davis et al.⁶. Apesar de ser uma atualização dos dados baseada na agregação de novos ECR, a RS de Simpson et al.⁷ não muda as conclusões da sua predecessora⁶.

Dados sobre segurança clínica da RS de Davis et al.⁶ demonstram que: para a maioria dos EA relatados nos ECR, nenhuma diferença significativa foi encontrada entre o tratamento ativo e placebo, sugerindo que todos os bifosfonados são geralmente bem tolerados pelos pacientes recrutados nos ECR; o ácido zoledrônico tem maior incidência de sintomas *influenza-like* (mialgia e artralgia) que o placebo, com diferença estatística significativa nos ECR, embora esses sintomas eram limitados à primeira dose e duravam poucos dias, geralmente.

Também Davis et al.⁶ revisaram outras RS de estudos experimentais de fase IV e observacionais, que sugerem: um alto nível de relatos de vários EA durante o primeiro mês de tratamento com alendronato e risedronato de sódio, principalmente para o trato gastrointestinal superior, sugerindo que os bifosfonados orais podem ser menos bem tolerados na prática clínica; os bifosfonados intravenosos, especialmente o ácido zoledrônico, têm

maior probabilidade de predispor os pacientes à osteonecrose da mandíbula, mas vários outros fatores parecem estar envolvidos; há um risco aumentado de fratura atípica entre os usuários de bifosfonados, mas os eventos são raros; os bifosfonados estão associados à fibrilação atrial grave, mas a heterogeneidade das evidências existentes e a escassez de informações sobre alguns agentes impedem conclusões definitivas em relação ao risco; a evidência de relação entre o uso de bifosfonados e câncer de esôfago é ambígua.

Conforme a RS de Fink et al.⁸, em mulheres na pós-menopausa (n= 1099) que receberam previamente um tratamento de alendronato por 5 anos, não houve redução no risco de fraturas não vertebrais com a continuação de alendronato por mais 5 anos, em comparação à descontinuação (moderada força de evidência). Em mulheres com osteopenia ou osteoporose (n= 1233), a continuação do alendronato reduziu pela metade o risco de fraturas vertebrais clínicas (RR= 0,45 [0,24; 0,85] IC95%), mas não a de fraturas vertebrais radiográficas (moderada força de evidência). Já em mulheres na pós-menopausa que receberam anteriormente 3 anos de terapia com ácido zoledrônico para osteoporose, foi comparada a continuação por mais 3 anos com a descontinuação (placebo) e não houve redução do risco de fraturas não vertebrais (HR= 0,99 [0,7; 1,5] IC95%, moderada força de evidência) ou fraturas vertebrais clínicas (HR= 1,81 [0,53; 6,2] IC95%, insuficiente força de evidência), mas reduziu pela metade o risco de fraturas vertebrais radiográficas (OR= 0,51 [0,26; 0,95] IC95%, pequena força de evidência).

Ainda, segundo Fink et al.⁸, os ECR de alendronato de sódio e ácido zoledrônico não relataram diferença no risco de EAG entre a continuação da terapia e a descontinuação, todavia, eles incluíram muito poucos casos de fratura atípica de fêmur, fraturas subtrocantéricas ou do eixo femoral e osteonecrose mandibular para tirar conclusões definitivas sobre as diferenças de risco entre os grupos nesses resultados. Um estudo de coorte retrospectivo relatou maior incidência de fraturas subtrocantéricas ou do eixo femoral com uso continuado, quando comparado à descontinuação de bifosfonados (0,15% vs. 0,03%; OR= 6,03 [1,87; 19,42] IC95%; AAR= 0,13% [0,08%; 0,19%] IC95%) (62), porém, as análises não consideraram possíveis variáveis de confusão. Embora a fibrilação atrial fosse mais frequente na continuação do tratamento com ácido zoledrônico que na descontinuação,

poucos eventos foram observados e as diferenças não foram estatisticamente significativas.

A RS de Kim et al.⁹ afirma que o risco absoluto ao longo de 25-36 meses de tratamento com bifosfonados, comparado a controle, foi de 6,5% versus 6,2% para o total de eventos cardiovasculares; 1,4% versus 1,5% para fibrilação atrial; 1,0% versus 1,2% para infarto do miocárdio; 1,6% versus 1,9% para acidente vascular cerebral; e 1,5% versus 1,4% para morte por causa cardiovascular. O tratamento com bifosfonados, por até 36 meses, não teve efeitos significativos no total de eventos cardiovasculares (14 ECR, OR: 0,98 [0,84; 1,14] IC95%, $I^2 = 0,0\%$), fibrilação atrial (41 ECR, OR= 1,08 [0,92; 1,25] IC95%, $I^2 = 0,0\%$), infarto do miocárdio (10 ECR, OR= 0,96 [0,69; 1,34] IC95%, $I^2 = 0,0\%$), acidente vascular cerebral (10 ECR, OR= 0,99 [0,82; 1,19] IC95%, $I^2 = 5,8\%$) e morte por causa cardiovascular (14 ECR, OR= 0,88 [0,72; 1,07] IC95%, $I^2 = 0,0\%$), com pouca heterogeneidade entre os estudos. O risco de fibrilação atrial não é significativamente maior para tratamento com ácido zoledrônico (*versus* controle, 6 ECR, OR= 1,24 [0,96; 1,61] IC95%, $I^2 = 0,0\%$) que para terapia com bifosfonados orais (*versus* controle, 26 ECR, OR= 1,02 [0,83; 1,24] IC95%, $I^2 = 0,0\%$). O ácido zoledrônico e os bifosfonados orais, quando comparados a controle, tem similar risco de infarto do miocárdio, fibrilação atrial, acidente vascular cerebral, morte por causa cardiovascular e de eventos cardiovasculares na sua totalidade. Os efeitos cardiovasculares não variaram por subgrupos ou qualidade do estudo.

Segundo a RS de Tadrus et al.¹⁰, o risco do alendronato de sódio, quando comparado a ácido zoledrônico, é: menor para quaisquer EA gastrintestinais (OR= 0,62 [0,39; 0,96] IC95%) e similar para náuseas (OR= 0,73 [0,25; 2,12] IC95%). Já o risco do risedronato de sódio, quando comparado a ácido zoledrônico, é: menor para quaisquer EA gastrintestinais (OR= 0,57 [0,36; 0,88] IC95%) e menor para náuseas (OR= 0,01 [0,00; 0,22] IC95%). Quando se compara ácido zoledrônico a alendronato e risedronato de sódio, o risco é similar para descontinuação devido a EA gastrointestinais (OR= 1,20 [0,85; 1,72] IC95%, OR= 1,20 [0,83; 1,75] IC95%, respectivamente). Assim, a taxa de descontinuação devido a EA gastrointestinais, que reflete a adesão ao tratamento, é parecida entre os bifosfonados orais e injetáveis, tendendo a ser maior para ácido zoledrônico (a diferença não é significativa estatisticamente). Porém, não foram relatados EA relacionados ao uso do ácido zoledrônico

nos ECR, do tipo esofágicos, gastrointestinais sérios ou do trato gastrointestinal superior, portanto essa droga não provocou esse tipo de EA nos estudos incluídos, aparentemente demonstrando um melhor perfil de segurança gastrintestinal, apesar do maior risco de náuseas, causada pela infusão intravenosa anual.

As RS sistemáticas incluídas apresentam algumas limitações, mas em geral tem boa qualidade metodológica. As meta-análises realizadas nesses estudos incluíam muitos ECR e grandes amostras combinadas. As informações são relativamente confiáveis, pois há algum grau de heterogeneidade em algumas meta-análises e os ECR tinham risco de viés que variava de baixo a alto. As informações apresentadas podem ser consideradas de grau A para a prática baseada em evidências.

CONCLUSÃO

O ácido zoledrônico tem similar eficácia ao alendronato e risedronato de sódio na prevenção de fraturas (vertebrais e de quadril) em mulheres com osteoporose. Também tem efeito sobre a DMO femoral parecido ao do alendronato, mas é superior ao risedronato nesse aspecto.

Um tratamento por 3 anos com ácido zoledrônico ou por 5 anos com alendronato de sódio é suficiente para prevenir fraturas vertebrais e não vertebrais, não sendo necessária a continuação do tratamento, visto que não reduz significativamente o risco de fraturas em mulheres com osteoporose.

Para a maioria dos EA relatados nos estudos clínicos, nenhuma diferença significativa foi encontrada entre o tratamento ativo e placebo, sugerindo que todos os bifosfonados são geralmente bem tolerados pelos pacientes recrutados nos ECR.

O ácido zoledrônico tem maior incidência de sintomas *influenza-like* (mialgia e artralgia) que o placebo, limitados à primeira dose e duração de poucos dias.

Os bifosfonados orais e ácido zoledrônico são similares ao placebo quanto ao risco para EA cardiovasculares e de abandonar o tratamento devido a EA gastrointestinais.

O ácido zoledrônico não provocou EA do tipo esofágicos, gastrointestinais sérios ou do trato gastrointestinal superior nos ECR incluídos na RS que abordava especificamente esse assunto, mas tinha maior risco de náuseas, relacionada à infusão intravenosa anual de grandes doses.

Conforme citado por uma das RS⁶, dados de estudos experimentais de fase IV e observacionais sugerem que: durante o primeiro mês de tratamento com alendronato e risedronato de sódio há grande incidência de EA, principalmente do trato gastrointestinal superior, sugerindo que os bifosfonados orais podem ser menos bem tolerados na prática clínica; o ácido zoledrônico tem maior probabilidade de predispor os pacientes à osteonecrose da mandíbula; há um risco aumentado de fratura atípica entre os usuários de bifosfonados, mas os eventos são raros.

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.

Rosângela 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. Ministerio da Saúde (BR). Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Osteoporose [Internet]. Brasília; 2014 [cited 2020 Apr 20]. Available from: <http://conitec.gov.br/images/Protocolos/Osteoporose.pdf>
3. Compston J, Cooper A, Cooper C, Gittoes N, Gregson C, Harvey N, et al. UK clinical guideline for the prevention and treatment of osteoporosis. *Arch Osteoporos* [Internet]. 2017 Dec 1 [cited 2020 Apr 20];12(1):43. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28425085>
4. 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>

5. Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, Boers M, Andersson N, Hamel C, et al. Development of AMSTAR: A measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC Med Res Methodol*. 2007;7.
6. Davis S, James MMS, Sanderson J, Stevens J, Goka E, Rawdin A, et al. A systematic review and economic evaluation of bisphosphonates for the prevention of fragility fractures. *Health Technol Assess (Rockv)*. 2016 Nov 1;20(78):i-312.
7. Simpson EL, Martyn-St James M, Hamilton J, Wong R, Gittoes N, Selby P, et al. Clinical effectiveness of denosumab, raloxifene, romosozumab, and teriparatide for the prevention of osteoporotic fragility fractures: A systematic review and network meta-analysis. *Bone [Internet]*. 2020 Jan 1 [cited 2020 Apr 20];130. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bone.2019.115081>
8. Fink HA, MacDonald R, Forte ML, Rosebush CE, Ensrud KE, Schousboe JT, et al. Long-term drug therapy and drug discontinuations and holidays for osteoporosis fracture prevention: A Systematic Review. Vol. 171, *Annals of Internal Medicine*. American College of Physicians; 2019. p. 37-50.
9. Kim DH, Rogers JR, Fulchino LA, Kim CA, Solomon DH, Kim SC. Bisphosphonates and risk of cardiovascular events: A meta-analysis. *PLoS One*. 2015 Apr 17;10(4).
10. Tadrous M, Wong L, Mamdani MM, Juurlink DN, Krahn MD, Lévesque LE, et al. Comparative gastrointestinal safety of bisphosphonates in primary osteoporosis: A network meta-analysis. *Osteoporos Int [Internet]*. 2014 Apr [cited 2020 Apr 20];25(4):1225-35. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24287510>