

Mayra Carvalho Ribeiro¹

Tassiane Cristine Santos de Paula^{2,6}

Érika Maria Henriques Monteiro³

Fernanda Carolina Cruz Evangelista⁴

Thisciane Ferreira Pinto Gomes⁵

Thais Montezuma⁶

Rosa Camila Lucchetta⁶

¹Hospital de Clínicas, Universidade Estadual de Campinas, Brasil.

²Departamento de Psiquiatria, Universidade Federal de São Paulo, Brasil.

³Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora, Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares, Brasil.

⁴Secretaria Municipal de Saúde de São Paulo, Brasil.

⁵Complexo Hospitalar da Universidade Federal do Ceará, Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares, Brasil.

⁶Hospital Alemão Oswaldo Cruz, Brasil.

✉ **Érika Maria Monteiro**

Av. Eugênio do Nascimento, s/n, Dom Bosco, Juiz de Fora, Minas Gerais
CEP: 36038-330

✉ erikahenriques007@gmail.com

RESUMO

Introdução: A osteoporose é uma das principais causas de morbimortalidade, principalmente em idosos e mulheres na pós-menopausa, devido ao aumento da fragilidade óssea e maior suscetibilidade a fraturas. **Objetivo:** Avaliar a eficácia e segurança do romosozumabe, comparado aos tratamentos farmacológicos atualmente disponíveis no Sistema Único de Saúde para o manejo de mulheres na pós-menopausa com osteoporose grave e alto risco de fraturas. **Métodos:** Foi realizada uma busca seguida por meta-análises indiretas, por ensaios clínicos randomizados (ECR) nas bases PubMed Central e Medline, Embase e Cochrane Library e por busca manual. O risco de viés (RoB 2.0) e a qualidade da evidência (GRADE) foram analisados. Meta-análises indiretas foram realizadas para desfechos de fraturas, densidade mineral óssea e eventos adversos. **Resultados:** Sete ECR (n= 19.951 mulheres) foram incluídos nesta revisão. Romosozumabe seguido de alendronato reduziu risco de fraturas não vertebrais em 12 meses (RR: 0,64, IC 95%: 0,49-0,84; alta certeza de evidência) e em 24 meses (RR: 0,52, IC 95%: 0,43-0,64; (alta certeza de evidência) na comparação ao alendronato. Achados semelhantes foram identificados para outros desfechos. Ácido zoledrônico foi associada a maior risco de descontinuação por evento adverso que placebo (RR: 1,02, IC 95%: 1,01-1,03). **Conclusão:** Foi identificado que romosozumabe ou romosozumabe seguido por alendronato são eficazes e seguros na comparação com alendronato.

Palavras-chave: Conservadores da Densidade Óssea; Fraturas por Osteoporose; Osteoporose; Osteoporose Pós-Menopausa; Avaliação de Resultados em Cuidados de Saúde.

ABSTRACT

Background: Osteoporosis is a major cause of morbidity and mortality, especially in the elderly and postmenopausal women, due to increased bone fragility and greater susceptibility to fractures. **Objective:** To evaluate the efficacy and safety of romosozumab, compared to pharmacological treatments currently available in the Unified Health System of Brazil for the management of postmenopausal women with severe osteoporosis and high risk of fractures. **Methods:** A search was carried out followed by indirect meta-analyses, randomized controlled trials (RCTs) in PubMed Central and Medline, EMBASE, and Cochrane Library databases and manual search. Risk of bias (RoB 2.0) and quality of evidence (GRADE) were assessed. Indirect frequentist meta-analyses were carried out for outcomes related to fractures, bone mineral density, and adverse events. **Results:** Seven RCTs (n= 19,951 woman) were included in this review. Romosozumab followed by alendronate reduced the risk of non-vertebral fractures at 12 months (RR: 0.64, 95% CI: 0.49-0.84; high certainty of evidence) and at 24 months (RR: 0.52, CI 95 %: 0.43-0.64; (high certainty of evidence) in comparison to alendronate. Similar findings were identified for other outcomes. Zoledronic acid was associated with a higher risk of discontinuation due to adverse events than placebo (RR: 1.02, 95% CI: 1.01-1.03). **Conclusion:** This review identified that romosozumab or romosozumab followed by alendronate are effective and safe compared to alendronate.

Key-words: Bone Density Conservation Agents; Osteoporotic Fractures; Osteoporosis; Osteoporosis, Postmenopausal; Outcome Assessment, Health Care.

Submetido: 08/08/2023

Aceito: 21/12/2023



INTRODUÇÃO

A osteoporose se caracteriza com uma doença na qual há redução da massa e deterioração da microarquitetura óssea, conferindo fragilidade ao osso e suscetibilidade a fraturas. Encontrada em diversas estruturas ósseas, a osteoporose é diagnosticada e graduada de acordo com o grau de comprometimento ósseo e o histórico prévio de fraturas.¹

Com prevalência aproximada de 200 milhões de casos mundiais, a osteoporose se caracteriza como um problema de saúde pública de relevante impacto econômico.^{2,3} O maior número de casos (70%) é encontrado na população feminina em período pós-menopausa.^{1,4}

Algumas classes terapêuticas integram as opções farmacológicas de manejo da osteoporose, tais como os bifosfonatos, moduladores seletivos do receptor de estrógeno e anticorpos monoclonais, que buscam conferir segurança e mitigar o risco de fraturas e de custos com a reabilitação dos pacientes.^{4,6,7} Dentre os anticorpos monoclonais, destaca-se o romosozumabe, anticorpo humanizado neutralizante de esclerostina que estimula a formação óssea e que,⁸ embora registrado na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), é o único entre os medicamentos comparados nesse estudo que não integra atualmente a relação de itens disponibilizados pelo Sistema Único de Saúde (SUS).⁹ Romosozumabe atua tanto na formação como a diminuição da perda óssea, apresentando mecanismo de ação diferente das opções disponíveis.

O objetivo desse estudo foi avaliar a eficácia e segurança do romosozumabe, comparado aos tratamentos farmacológicos atualmente disponíveis no SUS para o manejo de mulheres na pós-menopausa diagnosticadas com osteoporose grave e com alto risco de fraturas.

MATERIAL E MÉTODOS

Protocolo e registro

A revisão sistemática foi registrada no *International Prospective Register of Systematic Review* (PROSPERO), sob o protocolo CRD42022319369 e conduzida de acordo com as recomendações da *Cochrane* e reportadas em acordo *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA).^{10,11} O *checklist* do PRISMA está disponível no Apêndice A.

Critérios de elegibilidade

Foram incluídos estudos cuja população era de mulheres na pós-menopausa diagnosticadas com osteoporose grave (T-score $\leq -2,5$ associado à ocorrência de ao menos uma fratura por fragilidade

óssea). Somente estudos que avaliaram romosozumabe, alendronato, risedronato, ácido zoledrônico, raloxifeno como tratamento, e estudos usando os mesmos medicamentos e placebo como comparador, foram incluídos.

Foram considerados como desfechos primários para esta revisão a mortalidade, o número de participantes com ao menos uma nova fratura vertebral e não vertebral e o número de participantes com descontinuação do tratamento devido a evento adverso. Os desfechos secundários foram a mudança no percentual da densidade mineral óssea (DMO) do colo femoral, coluna lombar e quadril total e número de participantes com ao menos um evento adverso.

Foram incluídos ensaios clínicos randomizados (ECR), independentemente da fase, duração ou tipo de análise (análise prevista em protocolo ou *post-hoc*) e excluídos resumos de congressos e registros de ECR sem resultados publicados na íntegra. Foram incluídos os resultados que consideraram os desfechos reportados após o uso de romosozumabe por 12 meses, seguido por alendronato por igual período, totalizando 24 meses de seguimento.

Foram elegíveis apenas publicações nos idiomas inglês, espanhol e português e não houve restrição de data de publicação dos estudos. O contato com os autores não foi planejado para estudos com mais de cinco anos de publicação.

Estratégia de busca

A busca nas bases de dados PubMed Central, Medline, Embase e *Cochrane Library* foi realizada em 10 de janeiro de 2022. Para a construção da estratégia de busca foram combinados por meio de operadores booleanos, termos controlados das bases de dados, associados a termos livres relevantes sobre a população e as intervenções de interesse. A estratégia de busca está disponível no Apêndice B. Adicionalmente, foram inseridos filtros validados de ECR nas bases PubMed e Embase.^{12,13} Além disso, foi realizada uma busca manual nas listas de referências de todos os estudos elegíveis, bem como de revisões sistemáticas com perguntas de pesquisa semelhantes.

Seleção de estudos

Os registros dos estudos foram importados para o *software Systematic Review Accelerator*, do *Institute for Evidence Based Healthcare*, da *Bond University* para a remoção de duplicatas.^{14,15} A seleção completa dos estudos foi realizada por dois revisores independentes e a discordância foi resolvida por consenso ou consulta a um terceiro revisor.

Na primeira etapa de seleção, foi realizada a triagem de títulos e resumos por meio do aplicativo Rayyan (<https://rayyan.qcri.org/>). Na segunda etapa,

os manuscritos completos foram avaliados quanto à elegibilidade.

Extração de dados

A extração de dados foi realizada por dois revisores independentes e as discordâncias resolvidas por consenso ou consulta a um terceiro revisor. Esta etapa foi realizada por meio de um formulário padronizado (*Microsoft Office Excel®*), contendo as seguintes informações: (i) características do estudo (identificação, ano de publicação, número de centros, critérios diagnósticos, tempo de seguimento, tratamentos e financiamento); (ii) características iniciais dos participantes (tamanho da amostra por tratamento, média de idade, *T-score* no quadril total, colo femoral e coluna lombar, número médio de fraturas anteriores e número de participantes com tratamento osteoporótico anterior); (iii) resultados dos desfechos clínicos (número de participantes com eventos, número total de participantes, média, desvio-padrão de acordo com o tipo de desfecho).

Quando possíveis, desfechos de eficácia foram extraídos considerando a população com intenção de tratar (ITT) e desfechos de segurança considerando a população por protocolo (PP); abordagem conservadora que minimiza erros de superestimação da eficácia ou segurança. Resultados reportados em formato gráfico foram extraídos por meio do *software online WebPlotDigitizer*,¹⁶ o qual foi realizado em duplicatas e validado com dados dos artigos. Não foi realizado contato com os autores dos estudos no caso de resultados ausentes.

Avaliação de risco de viés entre os estudos

Dois autores avaliaram o risco de viés dos desfechos primários dos estudos incluídos usando o *Cochrane Risk of Bias Tool* (versão 2.0) (RoB 2).¹⁷ Em caso de discordância, um terceiro autor foi consultado. O risco de viés foi descrito como “baixo risco”, “algumas preocupações” e “alto risco”. A avaliação foi realizada em nível de estudo, desfecho e resultado.

Análise dos resultados

As características dos estudos e participantes foram apresentadas de forma narrativa, por meio de estatística descritiva (frequência absoluta e relativa, média e desvio-padrão ou mediana e intervalo interquartil) e tabelas para auxiliar na apresentação dos resultados gerais e individuais. Os desfechos dicotômicos foram descritos como risco relativo (RR), enquanto os resultados contínuos como diferença média (DM).

As análises de similaridade foram realizadas comparando as características PICOS (população, intervenção, comparação, desfecho – *outcome* – e

desenho de estudo – *study design*) entre os estudos incluídos na revisão sistemática. As meta-análises em pares dos desfechos dicotômicos foram realizadas considerando efeitos randômicos, pelo método Mantel-Haenszel e para os desfechos contínuos foi utilizado o inverso da variância. Todas as medidas de efeito foram calculadas considerando um intervalo de confiança (IC) de 95%. Em adição à análise de similaridade metodológica e clínica dos estudos, foi realizada análise de heterogeneidade considerando a análise de inconsistência de Higgins's (I^2).¹⁸

As análises de sensibilidade incluíam a remoção dos estudos com alto risco de viés e uso de métodos alternativos para meta-análise (efeito fixo e efeito randômico). O viés de publicação foi previsto se identificados mais de dez estudos por análise. As análises de sensibilidade seriam realizadas, desde que não inviabilizassem a conexão da rede. A transitividade foi avaliada pela comparação de população, intervenção, comparação e desfecho.

A transitividade foi avaliada pela comparação de população, intervenção, comparação e desfecho. As meta-análises em rede foram conduzidas, quando possível, utilizando a abordagem frequentista, utilizando modelo randômico, por meio do *software NMA studio*,¹⁹ o qual funciona a partir do R e pacote netmeta. As análises de inconsistência foram planejadas a partir das comparações das estimativas diretas e indiretas, quando disponíveis. Não foram planejadas análises de subgrupos devido ao risco de perda da conectividade. O ranqueamento pela técnica de p-score foi previsto.

Avaliação da certeza no conjunto final da evidência

A certeza no conjunto final da evidência foi avaliada utilizando a ferramenta *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE), sendo classificado como alta, moderada, baixa e muito baixa.²⁰ A avaliação foi realizada para os desfechos primários com as recomendações específicas para meta-análise em rede.²¹

RESULTADOS

Seleção dos estudos

A busca identificou 7.993 registros nas bases de dados, sendo considerados elegíveis para essa revisão sistemática nove registros referentes a sete ECRs. A Figura 1 descreve o fluxograma de seleção dos estudos.

Características dos estudos

As principais características dos estudos incluídos são apresentadas na Tabela 1. Das nove referências incluídas, três faziam parte do mesmo estudo Horizon-

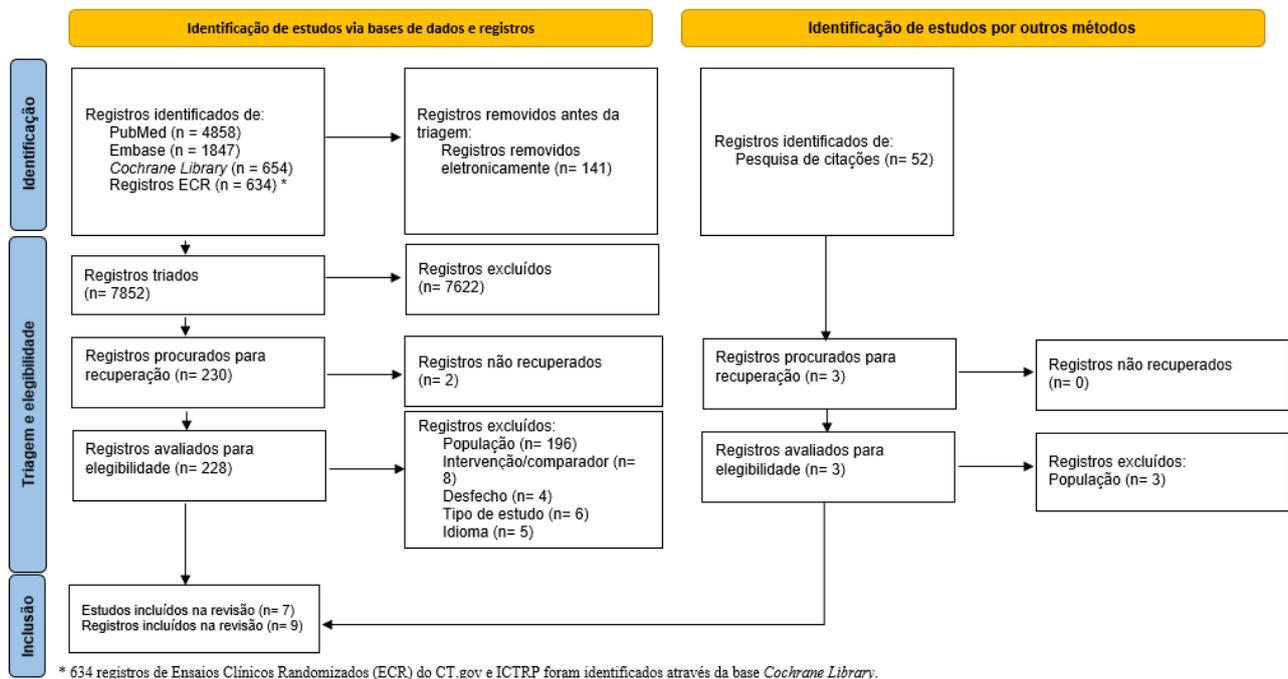


Figura 1: Fluxograma de seleção dos estudos.

Tabela 1: Características dos ensaios clínicos randomizados incluídos na revisão sistemática.

Estudo	Fase do ECR	População	Alternativas comparadas	Número de centros	Tempo de seguimento e tratamento (meses)	Financiamento
Meunier, 1999 ⁹²	Fase II	Mulheres na pós-menopausa com osteoporose	Placebo vs. raloxifeno	8	24	<i>Eli Lilly and Company</i>
Masud, 2009 ²⁶	NR	Mulheres na pós-menopausa com risco de fratura com osteoporose	Placebo vs. risedronato	183	36	<i>Procter and Gamble Pharmaceuticals e Sanofi-aventis</i>
Siris, 2002 ²⁷	Fase III	Mulheres na pós-menopausa com pelo menos 2 anos de osteoporose e/ou com fraturas vertebrais radiograficamente aparentes	Placebo vs. raloxifeno	25	36	<i>Eli Lilly and Company</i>
Qin, 2007 ²⁸	NR	Mulheres na pós-menopausa com fratura de baixa energia no rádio distal com osteoporose, nos últimos 5 anos	Alendronato vs. placebo	NR	12	Comitê de Pesquisa de Serviços de Saúde/Fundo de Promoção e Cuidados de Saúde, RAE de Hong Kong, China

Black, 2007 ²² Bonnen, 2010 ²³ Eastell, 2009 ²⁴ (Horizon-PFT)	Fase III	Mulheres na pós-menopausa com osteoporose	Ácido zoledrônico vs. placebo	36	Novartis Pharmaceuticals
Saag, 2017 ²⁹	Fase III	Mulheres na pós-menopausa com osteoporose grave	Alendronato vs.	36	Amgen, Astellas Pharma e UCB Pharma
Silverman, 2008 ³⁰	Fase III	Mulheres na pós-menopausa com osteoporose	Placebo vs. raloxifeno	206	36 Wyeth Research

PFT.²²⁻²⁴ Os artigos foram publicados entre 1999 e 2017. Quanto ao financiamento, a maioria dos estudos (n= 6) foi financiada por indústrias farmacêuticas. O tempo de seguimento das participantes variou de 12 a 36 meses.

Quanto às características das 19.951 mulheres, a média de idade variou de 59 a 77 anos e o tempo desde a menopausa variou de 9 a 31 anos.

Quanto à intervenção e comparador, identificou-se diferenças quanto as seguintes intervenções: raloxifeno (doses – 60 mg e 150 mg) e alendronato (comparadores – placebo/romosozumabe, doses – 10 mg e 70 mg). Para não comprometer a similaridade dos estudos e ainda considerar apenas as doses relevantes do ponto de vista clínico, nesta análise incluiu-se apenas as doses recomendadas em bula. Dos sete estudos incluídos, seis compararam um medicamento (ácido zoledrônico, raloxifeno, risedronato ou alendronato) com placebo^{22-28,30} e apenas um estudo fez comparação com alternativa ativa (romosozumabe seguido por alendronato vs. alendronato).²⁹

Risco de viés nos estudos incluídos

Metade dos estudos incluídos foi classificada como baixo risco de viés para os desfechos relacionados ao número de participantes com nova fratura vertebral e não vertebral. As tabelas da avaliação de risco de viés (ROB 2.0) estão disponíveis no Apêndice C.

Um estudo foi classificado como alto risco de viés para fraturas vertebrais e não vertebrais devido à falta de informações claras sobre o processo de randomização e sigilo de alocação,²⁸ além da falta de informações sobre o processo de avaliação destes desfechos. Outros dois estudos não disponibilizaram os protocolos dos ECR realizados e foram classificados como algumas preocupações no domínio de seleção dos resultados relatados.^{26,30} Em relação à ocorrência de fraturas não vertebrais, apenas um estudo foi considerado como alto risco de viés,³⁰ pois este desfecho foi autorrelatado pelos participantes.

Todos os estudos foram considerados com alto risco de viés para este desfecho, pois as análises dos eventos adversos foram realizadas por intenção de tratar. Apenas o estudo Horizon-PFT realizou cegamento dos participantes e,²² portanto, foi considerado de baixo risco de viés para o domínio de mensuração do desfecho.

Síntese dos resultados

Número de participantes com uma nova fratura não vertebral

Foi possível realizar meta-análise em rede apenas para o desfecho primário de participantes com uma nova fratura não vertebral. O diagrama da meta-análise, contendo cinco estudos (n= 17261 mulheres),^{22-24,26,28-30} é apresentado na Figura 2 e os dados das meta-análises diretas e indiretas na Tabela 2. Identificou-se que o romosozumabe seguido de alendronato foi mais eficaz que alendronato isolado na redução do número de participantes com nova fratura não vertebral (RR: 1,43; IC95% 1,36 a 1,49), tanto em 12 meses como 24 meses de seguimento. Não houve diferença significativa entre romosozumabe seguido de alendronato e demais terapias farmacológicas nesta análise. Considerando o pequeno número de estudos, risco de viés variável baixa qualidade dos estudos, imprecisão, e a possibilidade de apresentação de resultados espúrios, foi apenas para o desfecho de redução de ocorrências de novas fraturas não vertebrais a possibilidade de ranqueamento, analisando os resultados expostos na Tabela 2. Este ranqueamento se refere à probabilidade estimada de cada tratamento alcançar um posicionamento específico em uma ordem de efeitos de tratamento de maior à menor eficácia, onde o romosozumabe seguido de alendronato demonstrou ser mais eficaz que as outras intervenções comparadas. A falta de circuitos fechados (*loops*) não permitiu a avaliação de inconsistência entre as medidas diretas e indiretas.

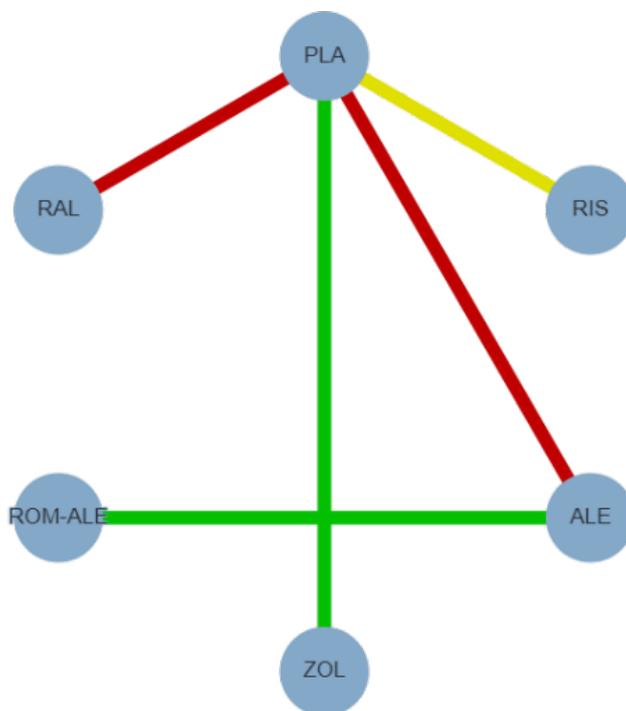


Figura 2: Diagrama da meta-análise para o desfecho de número de participantes com nova fratura não vertebral. Geometria: cada nó representa a terapia e as linhas representam as comparações diretas disponíveis nos ECR. As cores das linhas representam o risco de viés predominante dos ECR incluídos para cada par (vermelho: alto risco, amarelo: algumas preocupações, verde: baixo risco). ALE: alendronato, PLA: placebo, RAL: raloxifeno; RIS: risedronato; ROM-ALE: romosozumabe seguido de alendronato; ZOL: ácido zoledrônico.

Tabela 2: Resultados das meta-análises para o desfecho de participantes com nova fratura não vertebral.

ALE	0,44 (0,02;10,23)	.	.	1,43 (1,36; 1,49)	.
0,44 (0,02;10,23)	PLA	1,09 (0,83; 1,44)	1,97 (1,30; 3,00)	.	1,33 (1,15; 1,54)
0,48 (0,02;11,30)	1,09 (0,83; 1,44)	RAL	.	.	.
0,87 (0,04;20,75)	1,97 (1,30; 3,00)	1,81 (1,09; 2,99)	RIS	.	.
1,43 (1,36; 1,49)	3,23 (0,14;74,93)	2,96 (0,13;69,52)	1,64 (0,07;39,05)	ROM-ALE	.
0,59 (0,03;13,69)	1,33 (1,15; 1,54)	1,22 (0,89; 1,67)	0,68 (0,43; 1,05)	0,41 (0,02; 9,60)	ZOL

Interpretação: A parte superior da tabela representa os resultados do risco relativo (RR) das comparações diretas. A parte inferior representa o RR obtido pelas meta-análises indiretas. O medicamento da esquerda é comparado com o da direita, por exemplo, ALE é menos eficaz que ROM-ALE com RR 1,43 (IC 95% 1,36 a 1,49) por apresentar um risco 43% maior de fraturas não vertebrais. Os valores em negrito representam medidas estatisticamente significativas. ALE: alendronato, PLA: placebo, RAL: raloxifeno; RIS: risedronato; ROM-ALE: romosozumabe seguido de alendronato; ZOL: ácido zoledrônico.

Número de participantes com uma nova fratura vertebral

Referente às análises diretas dos cinco estudos que reportaram o desfecho número de participantes com uma nova fratura vertebral, identificou-se que todas as terapias farmacológicas reduziram o risco de novas fraturas vertebrais. O romosozumabe seguido por alendronato reduziu o risco de fratura em 48% quando comparado ao tratamento com alendronato isolado após 24 meses (RR 0,52, IC 95% 0,43 a 0,64). Da mesma maneira, houve benefício do romosozumabe no tempo de seguimento de 12 meses de tratamento comparado a alendronato (RR 0,64; IC 95% 0,49 a 0,84).²⁹

Quanto às demais comparações, os estudos com ácido zoledrônico e raloxifeno apontaram reduções do risco de fratura em 70% (RR 0,30, IC 95% 0,24 a 0,37) e 34% (RR 0,66, IC 95% 0,55 a 0,79) quando comparados a placebo. Não foi possível obter as estimativas indiretas previstas para este desfecho, por falta de conectividade da meta-análise indireta.

Alteração da densidade mineral óssea

Todas as intervenções levaram ao aumento da DMO quando comparadas aos controles. Em relação à mudança da DMO de colo femoral e quadril total, a maior diferença observada foi na comparação do ácido zoledrônico *versus* placebo (DM 4,83%; IC 95% 4,54% a 5,12%; DM 5,82%; IC 95% 5,56% a 6,08%, respectivamente). No que se refere à coluna lombar, a maior diferença da DMO foi na comparação romosozumabe seguida de alendronato *versus* alendronato isolado (DM 8,10%; IC 95% 7,64% a 8,56%).

Mortalidade

Apenas o estudo Horizon-PFT descreveu os dados de mortalidade.²²⁻²⁴ Não houve diferença entre os grupos que receberam ácido zoledrônico comparado ao grupo placebo (RR 1,16; IC 95% 0,90 a 1,48).

Eventos adversos

A segurança dos tratamentos foi avaliada pelos desfechos de descontinuidade do tratamento por evento adverso e ocorrência de eventos adversos. Não houve diferença entre as intervenções e comparadores avaliados para nenhum dos desfechos de segurança, exceto para a comparação de ácido zoledrônico e placebo (RR 1,02; IC 95% 1,01 a 1,03).

GRADE

A certeza no conjunto final da evidência foi

considerada alta para o desfecho de fraturas vertebrais. Já para o desfecho de fraturas não vertebrais, a certeza do conjunto final da evidência variou de baixa a muito baixa para as análises da rede, devido à imprecisão, intransitividade e risco de viés. A tabela do GRADE está disponível no Apêndice D.

DISCUSSÃO

Essa revisão sistemática mostrou que não há diferença estatística significativa na ocorrência de nova fratura não vertebral entre os pacientes que receberam romosozumabe seguido de alendronato e as alternativas terapêuticas disponíveis no SUS. Os resultados consideraram os desfechos reportados após o uso de romosozumabe por 12 meses, seguido por alendronato por igual período, totalizando 24 meses de seguimento.

Foram comparadas cinco intervenções farmacológicas (alendronato, risedronato, raloxifeno, romosozumabe, ácido zoledrônico) e placebo, para avaliar a eficácia na prevenção de pelo menos uma nova fratura vertebral, fratura não vertebral, mudança percentual da densidade mineral óssea de colo femoral, lombar e de quadril total em mulheres na pós-menopausa com osteoporose grave. Há relatos na literatura sobre esta temática, contudo não delimitaram a população para mulheres com 26 osteoporose grave na pós-menopausa ou não incluíram como comparadores os medicamentos atualmente disponíveis no SUS.³¹⁻³⁸ Para avaliar a segurança foi analisado o número de participantes com descontinuação de tratamento devido a evento adverso e número de participantes com ao menos um evento adverso.

Esta é a primeira revisão sistemática com meta-análise indireta que avalia o uso do romosozumabe comparado a alternativas terapêuticas disponíveis no SUS para o tratamento de mulheres na pós-menopausa diagnosticadas com osteoporose grave e com alto risco de fraturas. Há relatos na literatura sobre esta temática, contudo não delimitaram a população para mulheres com osteoporose grave na pós-menopausa ou não incluíram como comparadores os medicamentos atualmente disponíveis no SUS.³¹⁻³⁸

Quanto ao desfecho que avaliou participantes com uma nova fratura não vertebral, o romosozumabe seguido de alendronato foi mais eficaz que alendronato isolado. Resultados semelhantes foram descritos em uma revisão sistemática com meta-análise, onde foi observado que os tratamentos incluídos na análise reduziram o risco de fraturas por fragilidade em mulheres na pós-menopausa.³¹ Por outro lado, o presente estudo, avaliou os mesmos medicamentos e não foi observada diferença significativa entre romosozumabe seguido de alendronato quando comparado às demais terapias farmacológicas, conforme demonstrado previamente em outras revisões.³⁹

Os resultados deste estudo corroboram achados de outras revisões que identificaram que ácido zoledrônico, romosozumabe e raloxifeno reduziram o risco de novas fraturas vertebrais em relação aos seus comparadores.^{31,32,39} Analogamente, esta revisão mostrou que todas as intervenções levaram ao aumento da DMO. Foi observada alteração significativa na DMO de colo femoral e de quadril no tratamento com ácido zoledrônico comparado ao placebo. Adicionalmente foi observado um aumento da DMO de coluna lombar no tratamento com romosozumabe seguido de alendronato *versus* alendronato isolado. Resultados semelhantes foram descritos previamente na literatura.^{32,39,40}

É relatado na literatura que as de fraturas osteoporóticas estão associadas ao aumento da mortalidade.² Na presente RS apenas um estudo incluído reporta a mortalidade e não foi observada diferença entre os grupos que receberam ácido zoledrônico em relação ao grupo placebo após 36 meses de tratamento, apesar de fraturas osteoporóticas estarem associadas ao aumento da mortalidade.²²⁻²⁴ A segurança das intervenções incluídas nesta revisão foi avaliada pelos desfechos de descontinuação do tratamento por evento adverso e ocorrência de eventos adversos. Os resultados não evidenciaram diferença entre as intervenções e comparadores avaliados para nenhum dos desfechos de segurança, exceto para a comparação de ácido zoledrônico e placebo. Dados semelhantes foram descritos em revisão publicada anteriormente.³⁹

A falta de estudos delimitando a população para mulheres com osteoporose grave prejudicou a realização das meta-análises em rede previstas no protocolo do presente estudo por falta de conectividade. A escassez de estudos bem delimitados aliada à baixa certeza da evidência, imprecisão e ao risco de apresentação de resultados espúrios inviabilizou o ranqueamento confiável dos tratamentos farmacológicos que teriam a probabilidade de serem mais eficazes e seguros para esta população. Pelo mesmo motivo, não foi possível realizar as análises de sensibilidade planejadas, impossibilitando a avaliação de potencial heterogeneidade entre a população e intervenções dos estudos.

O presente estudo apresentou limitações quanto aos fármacos utilizados como comparadores do romosozumabe, uma vez que foram utilizados como referencial apenas os medicamentos atualmente disponíveis para o manejo farmacológico da osteoporose grave no SUS. Outro ponto a ser destacado foi a necessidade de exclusão na fase de triagem de dois artigos que não puderam ser recuperados para a leitura de texto completo e de cinco artigos, na fase de elegibilidade, por estarem publicados em turco.

Enquanto perspectiva futura, espera-se que a atualização do protocolo clínico e diretrizes terapêuticas (PCDT) de osteoporose discuta a inclusão de alternativas terapêuticas para esta população. Estudos adicionais, preferencialmente de comparação

direta, adequadamente delimitados para mulheres com osteoporose grave e alto risco de fraturas e maior número de participantes continuam sendo necessários para melhor fundamentação da tomada de decisão quanto à incorporação e alocação de recursos.

CONCLUSÃO

Esta revisão identificou que romosozumabe seguido por alendronato é eficaz e seguro na comparação com alendronato. No entanto, a escassez de estudos de comparação direta, e reduzido número de participantes pode ter contribuído para a imprecisão das meta-análises indiretas que prejudicou a identificação de potencial benefício de romosozumabe na comparação com alternativas disponíveis no SUS.

CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

FINANCIAMENTO

O estudo foi apoiado pelo Hospital Alemão Oswaldo Cruz, como parte do Programa de Apoio ao Desenvolvimento Institucional do Sistema Único de Saúde (Proadi-SUS).

REFERÊNCIAS

1. National Osteoporosis Foundation. Clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis [Internet]. 2008 [citado em 2022 maio 1]. Disponível em: https://www.natap.org/2008/HIV/NOF_Clinicians_Guide-1.pdf
2. Pierini FS, Brom M, Scolnik M, Scaglioni V, Rosa JE, Soriano ER. Osteoporotic fractures in rheumatoid arthritis patients in Argentina: a matched retrospective cohort study. *Adv Rheumatol* [Internet]. 2021 [citado em 2023 julho 13]; 61(1):21. Disponível em: <https://advancesinrheumatology.biomedcentral.com/articles/10.1186/s42358-021-00179-3>
3. Wright NC, Looker AC, Saag KG, Curtis JR, Delzell ES, Randall S et al. The recent prevalence of osteoporosis and low bone mass in the United States based on bone mineral density at the femoral neck or lumbar spine. *J Bone Miner Res* [Internet]. 2014 [citado em 2023 julho 13]; 29(11):2520-6. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jbmr.2269>
4. Radominski SC, Bernardo W, Paula AP, Albergaria B, Moreira C, Fernandes CE et al. Diretrizes brasileiras para o diagnóstico e tratamento da osteoporose em mulheres na pós-menopausa. *Rev Bras Reumatol* [Internet]. 2017 [citado em 2023 julho 13]; 57:452-66. Disponível em: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S048250041730178X>

5. Cosman F, de Beur SJ, LeBoff MS, Lewiecki EM, Tanner B, Randall S et al. Clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. *Osteoporos Int* [Internet]. 2014 [citado em 2023 julho 10]; 25(10):2359-81. Disponível em: <http://link.springer.com/10.1007/s00198-014-2794-2>
6. Marinho BCG, Guerra LP, Drummond JB, Silva BC, Soares MMS. The burden of osteoporosis in Brazil. *Arq Bras Endocrinol Metabol* [Internet]. 2014 [citado em 2023 julho 10]; 58(5):434-43. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27302014000500434&lng=en&tlng=en
7. Martiniakova M, Babikova M, Omelka R. Pharmacological agents and natural compounds: available treatments for osteoporosis. *J Physiol Pharmacol* [Internet]. 2020 [citado em 2023 julho 10]; 71(3). Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32991310>
8. Lim SY, Bolster M. Profile of romosozumab and its potential in the management of osteoporosis. *Drug Des Devel Ther* [Internet]. 2017 [citado em 2023 julho 10]; 11:1221-31. Disponível em: <https://www.dovepress.com/profile-of-romosozumab-and-its-potential-in-the-management-of-osteopor-peer-reviewed-article-DDDT>
9. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência Tecnologia Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Relação nacional de medicamentos essenciais: Rename 2022 [Internet]. 2022 [citado 2022 maio 3]. Disponível: https://www.gov.br/saude/pt-br/composicao/sctie/daf/20210367-rename-2022_final.pdf
10. Higgins J, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page M et al. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions version 6.3* [Internet]. Cochrane; 2022 [citado em 2023 julho 20]. Disponível em: www.training.cochrane.org/handbook
11. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021; 372.
12. Glanville J, Foxlee R, Wisniewski S, Noel Storr A, Edwards M, Dooley G. Translating the Cochrane EMBASE RCT filter from the Ovid interface to Embase.com: a case study. *Heal Inf Libr J* [Internet]. 2019 [citado em 2023 julho 20]; 36(3):264-77. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/hir.12269>
13. Glanville J, Kotas E, Featherstone R, Dooley G. Which are the most sensitive search filters to identify randomized controlled trials in MEDLINE? *J Med Libr Assoc* [Internet]. 2020 [citado em 2023 julho 20]; 108(4). Disponível em: <http://jmla.pitt.edu/ojs/jmla/article/view/912>
14. Clark J, Glasziou P, Del Mar C, Bannach-Brown A, Stehlik P, Scott AM. A full systematic review was completed in 2 weeks using automation tools: a case study. *J Clin Epidemiol* [Internet]. 2020 [citado em 2023 julho 20]; 121:81-90. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S089543561930719X>
15. Rathbone J, Carter M, Hoffmann T, Glasziou P. Better duplicate detection for systematic reviewers: evaluation of systematic review assistant-deduplication module. *Syst Rev* [Internet]. 2015 [citado em 2023 julho 20]; 4(1):6. Disponível em: <https://systematicreviewsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/2046-4053-4-6>
16. Rohatgi A. *WebPlotDigitizer* [Internet]. 2021 [citado em 2023 julho 20]. Disponível em: <https://automeris.io/WebPlotDigitizer>
17. Higgins J, Savović J, Page M, Elbers R, Sterne J. Chapter 8: assessing risk of bias in a randomized trial. In: Higgins J, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page M et al., editors. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions version 6.2* [Internet]. 2021 [citado em 2023 julho 20]. Disponível em: www.training.cochrane.org/handbook
18. Deeks J, Higgins J, Altman D. Chapter 10: Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins J, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page M et al., editors. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions version 6.3* [Internet]. Cochrane; 2022 [citado em 2023 julho 20]. Disponível em: www.training.cochrane.org/handbook
19. Metelli S, Chaimani A. NMAstudio: a fully interactive web-application for producing and visualising network meta-analyses. In: *SRSMA Annual Meeting 2021* [Internet]. Bern; 2021 [citado em 2023 julho 20]. Disponível em: <https://www.nmastudioapp.com/home>
20. GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* [Internet]. 2004 [citado em 2023 julho 20]; 328(7454):1490. Disponível em: <https://www.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmj.328.7454.1490>
21. Brignardello-Petersen R, Bonner A, Alexander PE, Siemieniuk RA, Furukawa TA, Rochweg B et al. Advances in the GRADE approach to rate the certainty in estimates from a network meta-analysis. *J Clin Epidemiol* [Internet]. 2018 [citado em 2023 julho 20]; 93:36-44. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0895435617310752>
22. Black DM, Delmas PD, Eastell R, Reid IR, Boonen S, Cauley JA et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* [Internet]. 2007 [citado em 2023 julho 20]; 356(18):1809-22. Disponível em: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa067312>
23. Boonen S, Black DM, Colón-Emeric CS, Eastell R, Magaziner JS, Eriksen EF et al. Efficacy and safety of a once-yearly intravenous zoledronic acid 5 mg for fracture prevention in elderly postmenopausal women with osteoporosis aged 75 and older. *J Am Geriatr Soc* [Internet]. 2010 [citado em 2023 julho 20]; 58(2):292-9. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1532-5415.2009.02312.x>

com/doi/10.1111/j.1532-5415.2009.02673.x

24. Eastell R, Black DM, Boonen S, Adami S, Felsenberg D, Lippuner K et al. Effect of once-yearly zoledronic acid five milligrams on fracture risk and change in femoral neck bone mineral density. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2009 [citado em 2023 julho 20]; 94(9):3215-25. Disponível em: <https://academic.oup.com/jcem/article/94/9/3215/2596546>
25. Meunier PJ, Vignot E, Garnero P, Confavreux E, Paris E, Liu-Leage S et al. Treatment of postmenopausal women with osteoporosis or low bone density with raloxifene. *Osteoporos Int* [Internet]. 1999 [citado em 2023 julho 20]; 10(4):330-6. Disponível em: <http://link.springer.com/10.1007/s001980050236>
26. Masud T, McClung M, Geusens P. Reducing hip fracture risk with risedronate in elderly women with established osteoporosis. *Clin Interv Aging* [Internet]. 2009 [citado em 2023 julho 20]; 4:445-9. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19966913>
27. Siris E, Adachi JD, Lu Y, Fuerst T, Crans GG, Wong M et al. Effects of raloxifene on fracture severity in postmenopausal women with osteoporosis: results from the MORE study. *Osteoporos Int* [Internet]. 2002 [citado em 2023 julho 20]; 13(11):907-13. Disponível em: <http://link.springer.com/10.1007/s001980200125>
28. Qin L, Choy W, Au S, Fan M, Leung P. Alendronate increases BMD at appendicular and axial skeletons in patients with established osteoporosis. *J Orthop Surg Res* [Internet]. 2007 [citado em 2023 julho 20]; 2(1):9. Disponível em: <https://jorsonline.biomedcentral.com/articles/10.1186/1749-799X-2-9>
29. Saag KG, Petersen J, Brandi ML, Karaplis AC, Lorentzon M, Thomas T et al. Romosozumab or alendronate for fracture prevention in women with osteoporosis. *N Engl J Med* [Internet]. 2017 [citado em 2023 julho 20]; 377(15):1417-27. Disponível em: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1708322>
30. Silverman SL, Christiansen C, Genant HK, Vukicevic S, Zanchetta JR, de Villiers TJ et al. Efficacy of bazedoxifene in reducing new vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis: results from a 3-year, randomized, placebo-, and active-controlled clinical trial. *J Bone Miner Res* [Internet]. 2008 [citado em 2023 julho 20]; 23(12):1923-34. Disponível em: <http://doi.wiley.com/10.1359/jbmr.080710>
31. Barrionuevo P, Kapoor E, Asi N, Alahdab F, Mohammed K, Benkhadra K et al. Efficacy of pharmacological therapies for the prevention of fractures in postmenopausal women: a network meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019; 104(5):1623-30.
32. Liu Y, Cao Y, Zhang S, Zhang W, Zhang B, Tang Q et al. Romosozumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Climacteric* [Internet]. 2018 [citado em 2023 julho 20]; 21(2):189-95. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/13697137.2018.1433655>
33. Jin Y-Z, Lee JH, Xu B, Cho M. Effect of medications on prevention of secondary osteoporotic vertebral compression fracture, non-vertebral fracture, and discontinuation due to adverse events: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Musculoskelet Disord* [Internet]. 2019 [citado em 2023 julho 20]; 20(1):399. Disponível em: <https://bmcmusculoskeletdisord.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12891-019-2769-8>
34. 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 [citado em 2023 julho 20]; 130:115081. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S8756328219303746>
35. Ding L-L, Wen F, Wang H, Wang D-H, Liu Q, Mo Y-X et al. Osteoporosis drugs for prevention of clinical fracture in white postmenopausal women: a network meta-analysis of survival data. *Osteoporos Int* [Internet]. 2020 [citado em 2023 julho 20]; 31(5):961-71. Disponível em: <http://link.springer.com/10.1007/s00198-019-05183-4>
36. Mariscal G, Nuñez JH, Bhatia S, Barrios C, Domenech-Fernández P. Safety of romosozumab in osteoporotic men and postmenopausal women: a meta-analysis and systematic review. *Monoclon Antib Immunodiagn Immunother* [Internet]. 2020 [citado em 2023 julho 20]; 39(2):29-36. Disponível em: <https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/mab.2019.0049>
37. Hernandez A V., Pérez-López FR, Piscoya A, Pasupuleti V, Roman YM, Thota P et al. Comparative efficacy of bone anabolic therapies in women with postmenopausal osteoporosis: A systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Maturitas* [Internet]. 2019 [citado em 2023 julho 20]; 129:12-22. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0378512219305663>
38. Tan X, Wen F, Yang W, Xie J-Y, Ding L-L, Mo Y-X. Comparative efficacy and safety of pharmacological interventions for osteoporosis in postmenopausal women: a network meta-analysis (Chongqing, China). *Menopause* [Internet]. 2019 [citado em 2023 julho 20]; 26(8):929-39. Disponível em: <https://journals.lww.com/00042192-201908000-00019>
39. Singh S, Dutta S, Khasbage S, Kumar T, Sachin J, Sharma J et al. A systematic review and meta-analysis of efficacy and safety of Romosozumab in postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int* [Internet]. 2022 [citado em 2023 julho 20]; 33(1):1-12. Disponível em: <https://link.springer.com/10.1007/s00198-021-06095-y>

40. Canalis E. Management of endocrine disease: novel anabolic treatments for osteoporosis. *Eur J Endocrinol* [Internet]. 2018 [citado em 2023 julho 20]; 178(2):R33-44. Disponível em: <https://eje.bioscientifica.com/view/journals/eje/178/2/EJE-17-0920.xml>