

Denosumabe para tratamento de osteoporose pós-menopausa

Denosumab for the treatment of postmenopausal osteoporosis

Clarice Lopes Araújoⁱ
Larissa Munari Paulinoⁱⁱ
Mabel Fernandes Figueiróⁱⁱⁱ
Sonia Isoyama Venancio^{vi}

Resumo

A partir da demanda da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo foi realizado um Parecer Técnico Científico para analisar a eficácia do denosumabe, fármaco utilizado no tratamento da osteoporose que não foi incorporado pelo SUS, mas que é distribuído atualmente por meio de demandas judiciais ou administrativas. Comparou-se esse fármaco aos bisfosfonatos, medicamentos padrão distribuídos pelo SUS. Foram identificadas duas revisões sistemáticas que se enquadraram nos critérios de inclusão. Na análise dos dados foi possível perceber que não há diferenças significativas entre os dois fármacos e que somente em alguns casos o denosumabe pode ser preferencial por existir alguma restrição aos bisfosfonatos. Sugere-se que seja feita uma comparação específica entre denosumabe e pamidronato, bisfosfonato injetável, pois, nesse caso, pode existir vantagem em relação aos gastos. Assim, conclui-se que não há evidências científicas suficientes para incorporação do denosumabe na lista de medicamentos distribuídos pelo estado de São Paulo.

Palavras-chave: Denosumabe; Osteoporose; Avaliação de Tecnologias em Saúde.

Abstract

This mini Health Technology Assessment was carried out to answer a demand of the Health Secretary of Sao Paulo State to analyze the effectiveness of denosumab, a drug used to treat osteoporosis and was not incorporated by the SUS, but it is currently distributed through lawsuits or administrative requests. This drug was compared to bisphosphonates, standard drugs distributed by SUS. Two systematic reviews were identified that met the inclusion criteria. In the data analysis it was revealed that there were significant differences between the two drugs and that only in some cases denosumab maybe preferred if there is any restriction on bisphosphonates. It is suggested that a specific comparison between denosumabe and pamidronate could be made, an injectable bisphosphonate, because in this case there could be some advantage over spending. Thus, it is concluded that there is insufficient scientific evidence for incorporation of denosumab in drug list distributed by the state of São Paulo.

Keywords: Denosumab; Osteoporosis; Health Techonology Assessment.

ⁱ Clarice Lopes Araújo (clarice_513@hotmail.com) é psicóloga, pós-graduada em Avaliação de Tecnologias de Saúde pelo Programa de Aprimoramento Profissional do Instituto de Saúde – Participou de todo o processo de elaboração do parecer.

ⁱⁱ Larissa Munari Paulino (la.munari@hotmail.com) é nutricionista, pós-graduada em Avaliação de Tecnologias de Saúde pelo Programa de Aprimoramento Profissional do Instituto de Saúde – Participou de todo o processo de elaboração do parecer.

ⁱⁱⁱ Mabel Fernandes Figueiró (mfigueiro@hcor.com.br) é bibliotecária do Hospital do Coração – Participou da etapa de busca nas bases de dados de literatura científica.

^{iv} Sonia Isoyama Venancio (soniav@isaude.sp.gov.br) é médica, doutora em Saúde Pública, pesquisadora, líder do Grupo de Pesquisa Políticas e Práticas de Saúde e assistente técnico de direção do Instituto de Saúde – Coordenou e orientou o trabalho.

Introdução

Definida pela baixa massa óssea e pela deterioração da microarquitetura do tecido ósseo, levando à fragilidade do osso e, conseqüentemente, ao incremento do risco de fraturas, a osteoporose é uma doença silenciosa, predominante em mulheres, principalmente após a menopausa^{14,19,20}.

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 vida. A dificuldade e o alto custo do tratamento para o sistema de saúde tornam pertinente o desenvolvimento de métodos capazes de identificar o grupo de maior risco para que sejam implantadas medidas preventivas de fraturas osteoporóticas¹⁴.

A prevenção e o tratamento da osteoporose são feitos por meio de medicamentos e outras ações não medicamentosas, como exercício físico, prevenção de quedas, redução ou interrupção do uso de cigarro e álcool. Além disso, é necessário que os níveis de cálcio e vitamina D estejam dentro do padrão necessário, pois estão diretamente relacionados com a formação e manutenção de massa óssea¹⁴.

No nosso país, o tratamento medicamentoso padrão, segundo o Protocolo Clínico do Ministério da Saúde¹⁴, é feito através dos bisfosfonatos, que são análogos sintéticos do pirofosfato, que se ligam à hidroxiapatita encontrada no osso⁴. Os mais utilizados são alendronato de sódio, risedronato de sódio e o pamidronato, sendo esses medicamentos disponibilizados pelo Sistema Único de Saúde (SUS)¹⁴.

O denosumabe é um anticorpo monoclonal totalmente humano para o tratamento da osteoporose, da perda óssea induzida por tratamento, metástases ósseas, mieloma múltiplo e tumor de células gigantes de osso. Ele se destina a inibir a RANKL

(ligante RANK), uma proteína que atua como o sinal principal para a remoção de osso⁸. Em junho de 2010, foi aprovado pelo Food and Drug Administration (FDA) para o uso em mulheres pós-menopáusicas com risco de osteoporose sob o nome comercial Prolia, e em novembro de 2010, como Xgeva, também indicado para pacientes com metástases ósseas de tumores sólidos⁸. No Brasil, o denosumabe possui o registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e é comercializado pela empresa GlaxoSmithKline Brasil Ltda.¹, mas não faz parte da lista de medicamentos distribuídos pelo SUS^{6,11,16}.

Atualmente, existem pacientes que recebem esse fármaco através de solicitações judiciais ou administrativas à Secretaria do Estado de Saúde de São Paulo (SES-SP). Segundo os dados do relatório de demandas cadastradas da Comissão de Farmacologia da SES-SP, de 2010 a 2014 essas demandas totalizaram 347 pacientes, sendo a maioria na faixa etária dos 60 a 70 anos ou mais, e 96% mulheres. O gasto total no ano de 2014 foi de R\$ 81.167,62, sendo R\$ 43.277,02 de demandas administrativas e 37.890,60 de demandas judiciais¹⁷.

Considerando as duas classes de medicamentos citados para o tratamento da osteoporose disponíveis no Brasil, comparou-se a posologia e o custo semestral dos tratamentos por paciente. Os diferentes tipos de bisfosfonatos apresentam doses e administrações diferentes, enquanto o denosumabe é administrado a cada seis meses, por via subcutânea, com 60 mg^{3,4}.

Os preços dos medicamentos para o tratamento da osteoporose variam bastante, o que implica custos de tratamentos semestrais diferentes. Os dados demonstram grande variação nos preços dos bisfosfonatos, sendo que somente o pamidronato, único bisfosfonato de uso subcutâneo, tem valores mais altos que o denosumabe, os demais apresentam, na maior parte, valores inferiores ao

denosumabe^{3,4}.

Alguns estudos citam que, pelo fato de o denosumabe ser administrado por via subcutânea, ele teve melhor aceitação dos pacientes e, por isso, poderia ser um novo tratamento eficaz para a osteoporose, mas, devido ao seu elevado custo, não poderia substituir completamente os bisfosfonatos para o tratamento de osteoporose em mulheres na pós-menopausa^{12,21}.

O objetivo deste Parecer Técnico Científico (PTC) foi analisar a evidência científica disponível sobre eficácia e segurança da utilização do desonumabe para o tratamento da osteoporose em mulheres na pós-menopausa, com o intuito de auxiliar a tomada de decisão sobre a incorporação ou não desse medicamento na lista de medicamentos distribuídos pela SES-SP.

Método

O parecer foi realizado seguindo as recomendações das Diretrizes para elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde¹³. Todo o processo de elaboração do parecer foi realizado por duas aprimorandas do Programa de Aprimoramento Profissional em Avaliação de Tecnologias de Saúde, sob supervisão de uma pesquisadora do Grupo de Pesquisa em Gestão e Avaliação de Tecnologias do Instituto de Saúde.

Foi elaborada uma pergunta de investigação por meio do acrônimo PICO: O desonumabe é seguro e eficaz no tratamento da osteoporose em mulheres na pós-menopausa em comparação com o bisfosfonatos? O bisfosfonato foi escolhido como comparador, pois é o tratamento padrão utilizado no Sistema Único de Saúde (SUS).

As buscas foram realizadas nas bases de dados PubMed, LILACS, *The Cochrane Library*, Embase e *Center for Reviews and Dissemination* (CRD), utilizando-se combinação dos termos MeSH “Os-

teoporosis, Postmenopausal” e “denosumab”. Para busca na base Lilacs foram utilizados os termos “osteoporose pós-menopausa” e “denosumabe”, nos idiomas português, inglês e espanhol. A estratégia de busca limitou-se a revisões sistemáticas publicadas em português, inglês e espanhol, até outubro de 2014. A busca foi realizada pelas aprimorandas em conjunto com uma bibliotecária.

A seleção de artigos e todo o processo metodológico foi realizado pelas duas aprimorandas individualmente e as divergências foram resolvidas pela pesquisadora. Inicialmente, realizou-se a leitura dos títulos e resumos e, em um segundo momento, a leitura dos artigos completos. Os critérios de exclusão foram: artigos repetidos, aqueles que não eram revisão sistemática, que não atendiam ao PICO definido, revisões publicadas antes de 2010 e com AMSTAR igual ou inferior a 3. Os artigos foram avaliados com relação à qualidade e rigor metodológico por meio do instrumento AMSTAR¹⁸.

Resultados e discussão

O processo de busca nas bases de dados de literatura científica identificou 90 artigos, dos quais 83 foram excluídos pelos seguintes motivos: 27 repetidos, 21 não eram revisão sistemática, 13 eram avaliação econômica, 11 estavam fora do limite de ano de publicação, 9 não atendiam o PICO, um em alemão e um em chinês.

Foram avaliadas 7 revisões sistemáticas pelo instrumento AMSTAR, 5 desses estudos eram de qualidade baixa e por isso foram excluídos. As 2 revisões sistemáticas incluídas, Lin et al.¹² e Zhou et al.²¹, apresentaram AMSTAR de qualidade alta e moderada, respectivamente.

Esses estudos apontaram resultados controversos: Lin et al.¹² alega que o alendronato foi mais eficaz em reduzir os riscos de fraturas e que o denosumabe foi mais eficaz no aumento da massa

óssea. Porém, o estudo de Zhou et al.²¹ chegou a resultados contrários: o denosumabe demonstrou diferenças na redução de fraturas vertebrais, mas em relação ao aumento de massa óssea não houve diferença estatisticamente significativa; além disso, indicou que o denosumabe apresenta alguns eventos adversos quando comparado ao placebo e não demonstra diferença entre o tratamento com os bisfosfonatos. Os estudos analisados mostraram que os bisfosfonatos são o tratamento padrão para a osteoporose em mulheres na pós-menopausa e que ainda é questionável a segurança e eficácia do denosumabe.

O denosumabe foi aprovado no sistema de saúde de outros países, dentre eles os Estados Unidos, Canadá, Reino Unido e Austrália. O ano de aprovação do denosumabe nestes países foi 2010, já no Brasil ele foi aprovado pela ANVISA em 2012. Os estudos realizados para essas aprovações foram variáveis em relação ao tamanho da amostra, tempo de duração do estudo e idade média dos pacientes. A indicação do denosumabe pelos departamentos de saúde desses países foi basicamente o mesmo, tratamento mulheres pós-menopáusicas com osteoporose, que são suscetíveis a fraturas, que sejam intolerantes a outras terapias disponíveis ou como outra opção de tratamento. De modo geral, o resultado desses estudos apontou que o denosumabe reduziu a incidência de fraturas vertebrais e não vertebrais e tiveram uma pequena redução da incidência de novas fraturas, quando comparado ao placebo^{5,7,8,9}.

O estudo feito por Jönsson et al.¹⁰, na Suécia, fez uma análise de custo efetividade comparando o uso de denosumabe a outras intervenções no tratamento da osteoporose em mulheres na pós-menopausa. A partir dos dados foi possível perceber que todos os medicamentos se mostraram eficazes, quando comparados a placebo. Das quatro drogas estudadas o denosumabe apresentou o maior cus-

to (425,00 euros), seguido pelo renelato de estrôncio, risedronato e alendronato genérico (415,00; 338,00 e 20,00 euros, respectivamente). A relação custo efetividade foi alta quando comparado ao alendronato, pois a diferença entre os custos é grande, mas em relação à eficácia há pouca diferença. Quando o denosumabe foi comparado aos outros dois medicamentos, a relação custo efetividade foi baixa, já que existe pouca diferença entre custos e eficácia.

Mesmo com o maior custo, o denosumabe permaneceu dentro dos limites financeiros para intervenções de saúde na Suécia. Portanto, os autores afirmam que ele seria uma boa opção nos casos de pacientes com risco de descontinuidade do tratamento, pois sua administração é mais fácil¹⁰.

No Reino Unido, foi feita uma avaliação para a incorporação do denosumabe baseada na avaliação econômica feita pelo fabricante, que usou como comparadores primários o renelato de estrôncio, o raloxifene e o não tratamento. E como comparadores secundários o zolendronato, o ibandronato e o teriparatide. Os resultados do fabricante foram favoráveis ao denosumabe (50% de chance de ser considerado custo-efetivo em relação aos comparadores primários, e 60% de chance em relação aos comparadores secundários, e 70% se utilizado em mulheres com fraturas anteriores). O estudo foi feito com mulheres de 70 anos com osteoporose, sem fraturas anteriores, considerando um limiar de 30.000 libras por QALY (quality-adjusted life years)¹⁵.

Apesar desses resultados, o grupo de revisão da evidência (EGR) do *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), que fez uma avaliação do estudo, levantou algumas questões que precisam ser observadas, como a escolha de comparadores primários, que deveriam ter sido o zolendronato (bisfosfonato de administração subcutânea, como o denosumabe) e o teriparatide, que foram

utilizados apenas como comparadores secundários. Além disso, os custos para o tratamento com o denosumabe foram estimados, não foram utilizados os valores reais da aplicação do remédio, do acompanhamento do paciente e por essas e outras razões não houve concordância com a avaliação¹⁵.

A conclusão do ERG é que esse estudo não comprova o custo-efetividade do denosumabe e por isso foi estabelecido, pelo NICE, que o denosumabe é indicado somente para o tratamento primário da osteoporose, em mulheres na pós-menopausa com alto risco de fratura, que não consigam seguir as instruções de uso ou tenham intolerância aos bisfosfonatos orais e/ou que tenham a combinação do T-score, idade e número independente de fatores clínicos de risco de fraturas, segundo os limiares

estabelecidos por eles¹⁵.

É preciso observar com cautela esses resultados, pois são estudos feitos em outros países com populações e situações diferentes do Brasil. A partir do Quadro 1 pode-se perceber a grande variação entre os preços dos medicamentos (os três oferecidos pelo SUS e o denosumabe). Os dados indicam que os medicamentos já incorporados têm preços diversificados e, dependendo da comparação feita, o denosumabe pode ser mais caro ou mais barato. Em relação aos bisfosfonatos de uso oral, é possível encontrar valores bem inferiores ao denosumabe, mas o menor preço do pamidronato (bisfosfonato de uso subcutâneo) é maior que o preço do denosumabe quando comprado pelo governo e quase o dobro quando comercializado em farmácias^{3,4}.

Quadro 1 – Custos semestrais dos diferentes tratamentos para a osteoporose no Brasil

Medicamento	Alendronato de sódio	Pamidronato dissódico	Risedronato sódico	Denosumabe*
Posologia	70 mg	30, 60 e 90 mg	35/150 mg	60 mg
Administração	Oral, 1 vez por semana	Subcutânea, 1 vez a cada 3 meses	Oral, 1 vez por semana/mês	Subcutânea, 1 vez a cada 6 meses
Menor PF	R\$ 203,82	R\$ 1.124,42	R\$ 183,62	R\$ 562,1
Maior PF	R\$ 483,18	R\$ 3.943,79	R\$ 605,64	R\$ 562,1
Média PF	R\$ 390,56	R\$ 1.353,57	R\$ 500,324	R\$ 562,1
Menor PMVG	R\$ 159,12	R\$ 877,94	R\$ 143,38	R\$ 562,1
Maior PMVG	R\$ 377,28	R\$ 3.943,79	R\$ 472,92	R\$ 562,1
Média PMVG	R\$ 304,95	R\$ 1.056,87	R\$ 390,664	R\$ 562,1
Menor PMC	R\$ 281,76	R\$ 1.371,24	R\$ 253,82	R\$ 777,03
Maior PMC	R\$ 667,92	R\$ 4.809,5	R\$ 837,12	R\$ 777,03
Média PMC	R\$ 535,42	R\$ 1.650,69	R\$ 691,41	R\$ 777,03

PF – preço de fábrica; **PMVG** – preço máximo de venda ao governo; **PMC** – preço máximo ao consumidor.

* O denosumabe é fabricado somente por uma empresa e, portanto, os valores são únicos.

Fonte: Portal da Anvisa (Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos, outubro de 2014).

No Reino Unido, o NICE¹⁵ indica o denosumabe como tratamento alternativo para pessoas que não possam utilizar os bisfosfonatos orais, assim como outros países, como citado anteriormente. No Brasil, o pamidronato dissódico, um bisfosfonato de uso intravenoso é, de acordo com o Protocolo Clínico do Ministério da Saúde¹⁴, o medicamento indicado nesses casos. No entanto, o custo do pamidronato é 35% maior que o do denosumabe quando comprado pelo governo^{3,4}.

RECOMENDAÇÃO

Segundo os estudos analisados não há diferenças em relação à eficácia do denosumabe e os bisfosfonatos. Sugere-se a necessidade de realizar estudos que comparem a eficácia do denosumabe em relação ao pamidronato, por ser uma opção mais barata, utilizada a cada seis meses e que traz menos desconforto para o paciente.

Conclui-se pela falta de evidências científicas que fundamentem o uso do denosumabe no tratamento da osteoporose em mulheres na pós-menopausa como primeira opção. Alguns estudos sugerem que o denosumabe poderia ser utilizado em casos de intolerância aos bisfosfonatos.

Agradecimentos:

Ricardo Paranhos Pires Moreira – farmacêutico da CCTIES – forneceu informações sobre dispensa do denosumabe por meio de ações judiciais e administrativas.

Tiago da Veiga Pereira – farmacêutico, coordenador da Unidade de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Hospital Alemão Osvaldo Cruz – pela contribuição em aspectos metodológicos do parecer.

Valéria de Vilhena Lombardi – bibliotecária da Biblioteca da Faculdade de Medicina da USP – pelo apoio no acesso aos estudos na íntegra.

Tereza Toma – médica, diretora do Centro de Tecnologias de Saúde para o SUS-SP do Instituto de Saúde – que esteve sempre presente nos apoiando e incentivando neste último ano.

Natália Rodrigues – que foi a porta voz de todos os aprimorandos de 2014.

Fontes de financiamento: O estudo foi realizado com recursos próprios do Instituto de Saúde.

Conflito de interesses: Os autores declaram não haver conflitos de interesse que possam ter influenciado na realização do parecer.

Referências

1. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Bulário eletrônico. Brasília (DF) [acesso em 5 nov. 2014]. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=9081892013&pld-Anexo=1842562
2. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED). Preços máximos de medicamentos por princípio ativo, para compras públicas, preço de fábrica (PF) e preço máximo ao consumidor (PMC). Brasília (DF); 2014. [acesso em 5 nov. 2014]. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/0764e30045e7354795dbb57ffa9843d8/LISTA+CONFORMIDADE_2014-10-20.pdf?MOD=AJPERES
3. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED). Preços máximos de medicamentos por princípio ativo, para compras públicas, preço de fábrica (PF) e preço máximo de venda ao governo (PMVG). Brasília (DF); 2014. [acesso em 5 nov. 2014]. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/wps/>

- wcm/connect/5a21b78045e735a695f1b57ffa9843d8/LISTA_CONFORMIDADE_GOV_2014-10-20.pdf?MOD=AJPERES
4. Alendronato de sódio. Goiás: Laboratório Teuto Brasileiro, 2013. Bula de remédio. [acesso em 13 out. 2014]. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=1718712014&pIdAnexo=1979030
 5. Australian Government Department of Health and Ageing (AGDHA). Denosumab (Prolia) for postmenopausal osteoporosis. *Medicine Update*, 3 nov. 2014. [acesso em 5 nov. 2014]. Disponível em: http://www.nps.org.au/___data/assets/pdf_file/0017/114227/Medicine_Update_denosumab.pdf
 6. Bolland MJ, Grey AB, Gamble GD, Reid IR. Effect of osteoporosis treatment on mortality: a meta-analysis. *J. Clin. Endocrinol Metb.* 2009 dez.; 95(3):1174-1181. [acesso em 21 nov. 2014]. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20080842>
 7. European Medicines Agency. Prolia-desonumab. London; 2014. [acesso em 26 out. 2014]. Disponível em: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/001120/human_med_001324.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
 8. Food and Drug Administration (FDA). Approves new injectable osteoporosis treatment for postmenopausal women. Estados Unidos: FDA; 2010. [acesso em 26 out. 2014]. Disponível em: <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm214150.htm>
 9. Health Canada. Summary Basis of Decision-PROLIA. 2011. [acesso em 26 out. 2014]. Disponível em: http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/pdf/prodpharma/sbd-smd/phase1-decision/drugmed/sbd_smd_2011_prolia_121139-eng.pdf
 10. Jonsson ONB, Strom O, Eisman JA, Papaioannou A, Siris ES, Tosteson A et al. Cost-effectiveness of denosumab for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos int.* 2011; 22(3):967-82. [acesso em 14 nov. 2014]. Disponível em: http://www.esceo.org/publications/economics/Jonsson_demab_ce_OI_2010.pdf
 11. Keyserling C, Hopkins R, Anastasilakis A, Toulis K, Goeree R, Tarride JE et al. Clinical efficacy and safety of denosumab in postmenopausal women with low bone mineral density and osteoporosis: a meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum.* 2011; 41:178-168. [acesso em 12 out. 2014]. Disponível em: [http://http://www.semearthritisrheumatism.com/article/S0049-0172\(11\)00087-4/pdf](http://http://www.semearthritisrheumatism.com/article/S0049-0172(11)00087-4/pdf)
 12. Lin T, Wang C, Cai XZ, Zhao X, Shi MM, Ying ZM et al. Comparison of clinical efficacy and safety between denosumab and alendronate in postmenopausal women with osteoporosis: a meta-analysis. *Inter Jour of Clin Pract.* 2012; 66(4):399-408. [acesso em 15 out. 2014]. Disponível em: <http://online-library.wiley.com/doi/10.1111/j.17421241.2011.02806.x/abstract?systemMessage=Wiley+Online+Library+will+be+disrupted+on+the+18th+October+from+10%3A00+BS-T+%2805%3A00+EDT%29+for+essential+maintenance+for+approximately+two+hours+as+we+make+upgrades+to+improve+our+services+to+you>
 13. Ministério da Saúde. Diretrizes metodológicas: elaboração de pareceres técnico-científicos. Brasília (DF); 2011. [acesso em 24 nov. 2014]. Disponível em: http://www.portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/envelhecimento_ativo.pdf
 14. Ministério da Saúde. Portaria de 451, de 9 de junho de 2014. Aprova o Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas da osteoporose. *Diário Oficial da União.* 2014 jun.; 109, Seção 1. [acesso em 17 out. 2014]. Disponível em: <http://u.saude.gov.br/images/pdf/2014/junho/10/>
 15. National Institute for Health and Care Excellence. Denosumab for the prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women. Reino Unido: NICE; 2010. [acesso em 12 de nov. 2014]. Disponível em: <http://www.nice.org.uk/guidance/ta204/chapter/3-the-manufacturers-submission>
 16. Prolya. Rio de Janeiro: GlaxoSmithKline Brasil; 2014. Bula de remédio. [acesso em out. 2014]. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=9081892013&pIdAnexo=1842562
 17. Secretaria do Estado de Saúde de São Paulo – Comissão de Farmacologia. Relatório de demandas Cadastrais. São Paulo; 2014. (Sistema SCODES)
 18. Sharif MO, Sharif FNJ, Ali H, Ahmed F. Systematic Reviews Explained: AMSTAR – How to tell the good from the bad and the ugly. *Oral Health Dent Manag.* 2013; 12(1):9-16. [acesso em 20 nov. 2014]: Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23474576>
 19. World Health Organization. Assessment of fracture risk and application to screening for postmenopausal osteoporosis. Washington: WHO; 1994. (Technical Report Series, 894) [acesso em 18 nov. 2014]. Disponível em: <http://link.springer.com/article/10.1007/BF01622200#page-1>
 20. World Health Organization. Scientific group on the assessment of osteoporosis at primary health care level. Summary meeting report. Belgium: WHO; 2004. [acesso em 18 nov. 2014]. Disponível em: <http://www.who.int/chp/topics/Osteoporosis.pdf>
 21. Zhou Z, Chien C, Zhang J, Ji X, Liu L, Zhang G et al. Safety of denosumab in postmenopausal women with osteoporosis or low bone mineral density: a meta-analysis. *Inter Jour of Clin and Exper Pathol.* 2014; 7(5):2113-2122. [acesso em 15 out. 2014]. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4069896/pdf/ijcep0007-2113.pdf>