

**Curso de Avaliação de Tecnologias em Saúde
MS/HAOC/IECS**

TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

**TERIPARATIDA (HORMÔNIO DA PARATIREOIDE RECOMBINANTE HUMANO - rc
PTH 1-34) NO TRATAMENTO DA OSTEOPOROSE EM MULHERES PÓS-
MENOPAUSA ATENDIDAS PELO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE - SUS**

Ana Aparecida Sanches Bersusa
Eliane Molina Psaltikidis
Marília Cristina Prado Louvison

Orientadora:
Andréia Nascimento

Janeiro de 2012

Resumo

A osteoporose é uma doença sistêmica que se caracteriza por baixa massa óssea e deterioração micro-arquitetural do tecido ósseo. Como consequência, aumenta a fragilidade óssea e a suscetibilidade à fratura. Entre os fármacos empregados para o tratamento, há a teriparatida que possui sequência idêntica aos aminoácidos do hormônio da paratireoide humano, sendo obtida pela tecnologia do DNA recombinante, e que atua estimulando a formação de novo tecido ósseo. Em São Paulo, a Assistência Farmacêutica do Sistema Único de Saúde-SUS somente disponibiliza o medicamento por ação judicial. Com o objetivo de contribuir para o uso racional desse fármaco, esse documento foi elaborado a partir revisões sistemáticas, estudos clínicos e relatórios de agências de avaliações de tecnologia. Foram incluídos estudos, publicados a partir de 2008, em mulheres pós-menopausa com osteoporose, tendo como desfecho primário fraturas e desfecho secundário a Densidade Mineral Óssea (DMO). Mediante a análise realizada, as evidências indicam eficácia superior da teriparatida (rcPTH 1-34), em relação ao alendronato, considerando a redução de fraturas, apenas em pacientes na pós-menopausa, com osteoporose grave e fraturas prévias. Para mulheres nos diferentes graus de osteoporose, no entanto, há evidências de melhores resultados da teriparatida apenas quanto à DMO, tanto em relação ao alendronato, quanto ao placebo. A teriparatida deve ser recomendada como alternativa aos bifosfonatos apenas para mulheres na pós-menopausa, com osteoporose grave, pós-fraturas osteoporóticas ou com insucesso do tratamento convencional, pelo período máximo de 2 anos.

Declaração de conflito de interesse

Ana Aparecida Sanches Bersusa e Marília Cristina Prado Louvison atuam como pesquisadoras do Centro de Tecnologia em Saúde do Instituto de Saúde - IS SES-SP e Eliane Molina Psaltikidis atua como assistente técnico no Hospital de Clínicas da Universidade Estadual de Campinas-UNICAMP e declaram não possuírem conflitos de interesse com a indústria farmacêutica.

1. INTRODUÇÃO

No Brasil, as drogas disponibilizadas para os usuários do Sistema Único de Saúde (SUS) para o tratamento da osteoporose são: bifosfonatos (em especial, o alendronato de sódio), carbonato de cálcio, colecalciferol e calcitriol que reduzem a taxa de perda óssea e diminuem a reabsorção óssea. Já a teriparatida que estimula a formação óssea, pela ação dos osteoblastos, não é disponibilizada aos usuários do SUS de forma sistemática, somente por ações judiciais.

O estudo de Chieff e Barata¹ indica que, em 2006, a Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo – SES-SP recebeu 380 ações judiciais de usuários pleiteando o tratamento da osteoporose com teriparatida. Essas ações têm aumentado consideravelmente nos últimos anos, fazendo com que a SES-SP dispenda elevados recursos financeiros para o atendimento dessas demandas judiciais. Tal situação levou a Coordenadoria de Ciência e Tecnologia da SES-SP a pedir que o Centro de Tecnologias do Instituto de Saúde elaborasse o presente parecer técnico sobre o uso de teriparatida para usuários do SUS.

1.1. Diagnóstico da osteoporose

A osteoporose é uma doença que recebeu mais atenção a partir da década de 1960 e pode-se afirmar que, desde então, tem se transformado em uma epidemia mundial, devido ao aumento da longevidade e à alteração do perfil demográfico da população².

A doença é definida como um distúrbio osteometabólico caracterizado pela perda de massa óssea e desarranjo de sua micro-arquitetura, causando fragilidade óssea e aumento no risco de fraturas³.

O diagnóstico da osteoporose é feito por meio da mensuração da DMO que reflete a quantificação de mineral em uma área do esqueleto, expressa em gramas pela área de volume medido. A densitometria óssea é o exame realizado para a detecção da DMO e as alterações em seus valores indicam as seguintes anormalidades:

- *Osteopenia* quando a perda é de 1 a 2,5 desvios padrões (DP) identificados pelo exame;
- *Osteoporose* quando a perda é maior do que 2,5 desvios padrões (DP).

A osteoporose pode ser considerada grave quando, além do critério da DMO, já existir uma fratura² decorrente de fragilidade óssea.

1.2. Impacto do gênero e raça na osteoporose

No homem, a osteoporose é negligenciada e não há, no Brasil, estudos de prevalência. Sabe-se, no entanto, que as mulheres possuem cerca de 40 a 50% de risco de apresentarem fraturas osteoporóticas em suas vidas e os homens, cerca de 25 a 30%⁴. A testosterona exerce um importante papel na integridade esquelética masculina, contudo dados recentes sugerem que os estrógenos são, de fato, os hormônios dominantes na regulação esquelética em ambos os sexos³.

Na mulher em pós-menopausa, a deficiência estrogênica é o principal fator determinante da perda de massa óssea. Com a diminuição da secreção de estrógenos, tem-se como consequência maior atividade metabólica óssea (remodelação)².

Além da influência hormonal (estrógeno na mulher e testosterona no homem), outros fatores podem ter ação na cascata de remodelação óssea, sendo eles: excesso hormonal (cortisona, tirotoxicose, hiperparatireoidismo), imobilização, tabagismo, alcoolismo, tumores malignos (mieloma múltiplo), medicamentos (vitamina D ou A em excesso de heparina), defeitos genéticos (síndrome de Marfan), doença celíaca, anorexia nervosa, deficiência de proteínas, hepatopatias, artrite reumatóide e diabetes mellitus descompensado^{3,5,6}.

Os estudos mostram também grande variação de achados em relação à osteoporose e raça. O estudo de Schuwartz et al⁷ aponta que a incidência de fraturas osteoporóticas é maior em mulheres pós-menopausa brancas do que em negras. No Brasil, Volkmann e Castro⁸ encontraram dados semelhantes.

Na América do Norte, há uma percepção de que mulheres de origem africana têm baixo risco de fraturas em comparação com as mulheres de pele clara, como as caucasianas, e que as orientais são tidas como de risco intermediário para fraturas. Um estudo de base populacional, de 2005, com mulheres residentes em Cambridge, com média de idade de 58,1 anos, comprovou essa percepção verificando diferenças entre a cor de pele e a DMO:

mulheres de pele clara apresentaram valores mais baixos de DMO e as de pele mais escura tiveram valores mais altos, enquanto que as orientais apresentaram níveis intermediários⁹.

1.3. Epidemiologia da osteoporose

No mundo inteiro, a osteoporose tem sido considerada um dos principais problemas de saúde pública devido as suas repercussões na morbi-mortalidade, causando diminuição da força de trabalho e da qualidade de vida e aumento do risco de hospitalizações, com prejuízo econômico individual e dos serviços de saúde¹⁰.

Além da morbidade e do custo financeiro gerado pelo tratamento das fraturas osteoporóticas, os dados mais recentes indicam que essas fraturas tendem a ser potencialmente graves, associando-se a um aumento da mortalidade e, tornando-se assim, um desafio para as autoridades de saúde pública¹¹.

Segundo dados da Organização Mundial de Saúde (OMS), o número de fraturas de quadril devido à osteoporose, em todo o mundo, deve aumentar três vezes, passando de 1,7 milhões, em 1990, para 6,3 milhões, em 2050¹². No momento, a maioria das fraturas de quadril ocorre na Europa e América do Norte. As mudanças demográficas futuras indicam um aumento do número de idosos na Ásia, África e América do Sul. Como resultado, até 75% de todas as fraturas de quadril terão origem nos países em desenvolvimento¹¹.

O Brasil tem poucos estudos transversais de base populacional sobre a prevalência de osteoporose, assim, pode-se tomar por base taxas de alguns países, principalmente de regiões mais desenvolvidas. Frazão e Naveira¹³, em uma revisão sistemática, observaram taxas de ocorrência de osteoporose que variaram entre 0,4%, em mulheres em pré-menopausa, até 40% naquelas com 70 anos ou mais. As taxas de ocorrência de osteoporose foram mais elevadas em mulheres do que em homens com idade igual ou superior a 50 anos. Nenhuma diferença significativa foi observada entre as taxas de prevalência de osteoporose em coluna lombar e fêmur em mulheres com idade inferior a 50 anos¹³.

Cunha et al¹⁴ apontam que a fratura de quadril está intimamente ligada às lesões traumáticas peculiares à idade avançada representando, em média, 50% das internações por trauma nos hospitais. De todas as fraturas associadas à osteoporose, as que apresentam maiores consequências para a qualidade de vida do indivíduo são as de

extremidade proximal do fêmur, com um índice médio de mortalidade de 30%, nos primeiros 6 meses após o trauma, e perda da autonomia em 50% dos casos.

1.4. Tratamento para osteoporose

A osteoporose é uma doença cujo tratamento preventivo deve ser iniciado o mais cedo possível, principalmente para as mulheres, cuja prevalência tem sido mais alta.

O objetivo principal da prevenção é aumentar a massa óssea, dando ênfase à fase de formação de seu pico, entre os 20 e 30 anos. O trabalho deve iniciar desde a infância, chamando a atenção dos jovens para a nutrição adequada, a prática constante de exercícios físicos e uma ingestão apropriada de cálcio e vitamina D². As fontes de vitamina D incluem luz solar, dieta e os suplementos. Vale lembrar que o caráter preventivo deve perdurar, mesmo que a doença esteja instalada. Garriguet¹⁵ fez um inquérito com 35.107 indivíduos do Canadá e observou que a ingestão de cálcio e vitamina D era insuficiente para o grupo de 50 anos e mais, mesmo naqueles que, sabidamente, tinham o diagnóstico de osteoporose. A ingestão adequada de cálcio para um indivíduo de 50 a 70 anos é de 800 mg, podendo chegar a necessitar de 2.000 mg quando a osteoporose for mais grave.

Os objetivos do tratamento farmacológico são a prevenção de fratura e da mortalidade pós-fratura, o aumento da DMO e a redução da dor vertebral e não vertebral pós-fratura¹⁶. Entre os fármacos empregados estão: a suplementação de cálcio e vitamina D, os fitoestrogênios, a reposição hormonal, os moduladores seletivos do receptor estrogênico, a calcitonina, o ranelato de estrôncio, os bisfosfonatos e a teriparatida.

Suplementação de cálcio e vitamina D

As necessidades de cálcio sofrem profundas variações individuais e com a idade dos pacientes, sendo que o balanço negativo de cálcio, progressivamente, leva à perda de massa óssea. A vitamina D é um nutriente importante na manutenção da saúde óssea, tanto pela regulação da absorção intestinal de cálcio, como pela estimulação da reabsorção óssea para a manutenção dos níveis séricos de cálcio adequado. Apesar da importância do cálcio como constituinte da matriz mineral óssea, são poucos os estudos que exploram os efeitos da suplementação de cálcio em relação à redução de fraturas osteoporóticas, e vem

sendo utilizado como importante agente de prevenção ou adjuvante a outras drogas para o tratamento da osteoporose^{3,10}.

Fitoestrogênios

As isoflavonas, conhecidas como fitoestrogênios, apresentam estrutura molecular similar à do estradiol. Os fitoestrogênios são encontrados em grãos de soja e produtos derivados e seus dois tipos principais são a genisteína e a daidzeína. Inexistem estudos que atestem o seu efeito na redução de fraturas vertebrais ou não vertebrais³.

Reposição hormonal

O hipoestrogenismo pós-menopáusico promove acelerada perda de massa óssea, particularmente nos primeiros anos desta etapa de vida da mulher, que pode ser atenuada com a administração da terapêutica de reposição hormonal. As diretrizes clínicas para tratamento de osteoporose do Ministério da Saúde do Brasil apontam que a eficácia da terapia de reposição hormonal para a redução do risco de fraturas de fragilidade, no tratamento da osteoporose estabelecida, é incerta. No entanto, existe evidência de sua eficácia na prevenção da doença, reduzindo o risco de fraturas vertebrais e não-vertebrais, incluindo as de colo do fêmur. Entretanto, os efeitos benéficos sobre a DMO são mantidos apenas pelo período em que a terapia de reposição hormonal é utilizada³. Assim seu uso tem sido recomendado para a prevenção e como agente adjuvante em pacientes com alto risco ou já com presença de fraturas ósseas.

A terapia de reposição hormonal aumenta o risco de tromboembolismo em cerca de duas vezes, particularmente no primeiro ano de tratamento³. Outro fator adverso importante associado ao uso de estrógeno é a influência deste hormônio para o desenvolvimento de câncer de mama. De longa data tem-se essa hipótese do estrógeno ser carcinogênico, mas estudos epidemiológicos e ensaios pouco precisos e reproduzíveis dão um caráter pouco avaliativo a esse tratamento. Esses estudos, embora frágeis, apontam para uma influência importante no desenvolvimento do câncer mamário limitando seu uso para o tratamento específico da osteoporose^{17,18}.

Moduladores seletivos do receptor estrogênico

São conhecidos pela sigla SERM (selective estrogen receptor modulator) e constituem uma classe de drogas que atuam de forma seletiva nestes receptores, exercendo efeitos agonistas ou antagonistas em diferentes tecido-alvos. O raloxifeno, tido como um SERM de segunda geração, possui efeito anti-reabsortivo ósseo. Promove ganho de massa óssea na coluna lombar e colo do fêmur, bem como redução de fraturas vertebrais. É recomendado para a prevenção e o tratamento da osteoporose da coluna vertebral, mas não está recomendado para a redução de fraturas não-vertebrais. Não deve ser empregado em mulheres com sintomas vasomotores, pois pode aumentar o risco de eventos tromboembólicos^{3,18}.

Calcitonina

É um hormônio produzido pelas células C da glândula tireoide. Atua como um antagonista fisiológico do paratormônio (PTH), impedindo que o cálcio se eleve acima dos níveis fisiológicos. Os seus efeitos principais se fazem sobre os osteoclastos e células tubulares renais. Inibe a reabsorção óssea e diminui a reabsorção tubular de cálcio no rim. Apresenta um efeito analgésico que pode ser útil em pacientes com fratura vertebral. Pode ser administrada tanto por injeção intramuscular, subcutânea ou por aplicação nasal. Os eventos adversos mais comuns são náuseas, vômitos, tonturas e rubores faciais que, em geral, são relacionados à dose de calcitonina empregada. A forma de spray nasal pode ocasionar, em cerca de 20% dos casos, um quadro de rinite^{2,15}.

Ranelato de estrôncio

Atua na formação e na reabsorção óssea. Possui uma ação concomitante e independente nos osteoblastos e osteoclastos, resultando em estimulação dos osteoblastos e redução da função osteoclástica, com ganho de massa óssea na coluna lombar e no colo do fêmur. Os principais efeitos adversos são náuseas e diarreia, de ocorrência apenas nos primeiros meses de uso, em um pequeno percentual de pacientes^{3,19}.

Bisfosfonatos

São fármacos que diminuem a reabsorção óssea por inibir os osteoclastos. Alguns estudos apontam para um aumento da DMO em 10%, podendo reduzir o risco de fratura vertebral e não vertebral⁵. O alendronato, o risedronato e o ibandronato são administrados por via oral, o que pode ocasionar eventos adversos gastrointestinais, especialmente a esofagite erosiva. O zoledronato é administrado por infusão endovenosa, na dose de 5,0 mg a cada ano.

Os bisfosfonatos têm sido estabelecidos como terapia de primeira linha para a osteoporose e vários destes fármacos reduzem significativamente o risco de fraturas osteoporóticas. O alendronato, risedronato, ibandronato e ácido zoledrônico fornecem proteção para os pacientes com fratura pós menopausa. No entanto, existem diferenças entre eles. Por exemplo, todos os quatro agentes têm demonstrado eficácia na prevenção de fraturas vertebrais, mas apenas o ácido zoledrônico e risedronato reduzem significativamente o risco de fraturas não-vertebrais. Além disso, a redução no risco de fratura de quadril foi estabelecida apenas para o risedronato, alendronato e ácido zoledrônico²⁰.

Teriparatida (rc PTH 1-34)

A teriparatida (rc PTH 1-34) possui sequência idêntica aos 34 aminoácidos N-terminais do hormônio da paratireoide humano endógeno (PTH). É obtida através da tecnologia do DNA recombinante, sendo a única droga para tratamento da osteoporose essencialmente anabólica. Atua estimulando a formação de osso novo, possibilitando a restauração da micro-arquitetura óssea, atenuação do processo de osteoporose grave, ganho de massa óssea na coluna lombar e no colo do fêmur e redução do risco de fraturas vertebrais e não-vertebrais em pacientes portadores de osteoporose, tanto homens quanto mulheres^{3,16}.

Os pacientes com perfil mais adequado para o uso da teriparatida são aqueles que apresentam^{5,9}:

- Fraturas vertebrais prévias (compressivas, sintomáticas ou assintomáticas) ou
- Valores muito baixos de DMO ou

- Não responderam às alternativas terapêuticas, tais como alendronato, risedronato, raloxifeno e ranelato de estrôncio, todos com benefício definido na prevenção de fraturas.

Apesar de sua eficácia, a teriparatida apresenta desvantagens, tais como a administração subcutânea diária, a necessidade de estocagem sob refrigeração, o alto custo e o monopólio comercial^{3,6,10}. O fabricante da teriparatida indica seu uso para o tratamento de perda óssea (osteoporose) em pessoas que têm um alto risco de sofrer fraturas. Ela não é recomendada para uso em crianças ou adultos jovens cujos ossos ainda estão crescendo²¹.

Os efeitos adversos mais frequentes no uso da teriparatida: são náuseas, dores de cabeça, tonturas, câibras nas pernas e angioedemas. Esses efeitos geralmente não impedem a continuidade do tratamento, mas há um outro, mais grave, que é relacionado ao aumento do risco de osteossarcoma que pode interromper o tratamento bem como ser o impeditivo ao uso da droga por aqueles pacientes com elevação inexplicada da fosfatase alcalina, com doença de Paget ou que foram submetidos à radiação nos ossos^{19,21}. O fabricante destaca, nas orientações para o usuário, este alerta de risco²¹.

A teriparatida também é contraindicada para pacientes com hiperpartireoidismo e hipercalcemia e não pode ser utilizada em doses maiores de 20mcg, por um período não excedente a 2 anos. A segurança e a eficácia a longo prazo da droga não foi avaliada além desse período^{19,21}.

Segundo o fabricante, nesta dose, os estudos demonstraram redução de fraturas vertebrais em 67% e não vertebrais em 38%, além do aumento da DMO na coluna e no fêmur²¹. Em relação às interações medicamentosas, devem ser monitorados os pacientes com uso concomitante de digoxina, hidroclorotiazida e furosemida, pois a teriparatida leva ao aumento do cálcio sérico, podendo interferir na atuação dessas drogas²¹.

A teriparatida é uma droga que deve ser utilizada para osteoporose grave e, segundo o fabricante, não é recomendada para osteopenia, visto que o paciente pode vir a precisar dela, futuramente, e o período de seu uso não pode exceder a 2 anos²¹. A osteopenia exige outra conduta com medidas não medicamentosas, tais como exercícios e dieta alimentar

rica em cálcio e vitamina D, além da exposição ao sol e, por vezes, medicamentos que ofereçam menos riscos e condições adversas¹⁰.

Cabe ressaltar que a teriparatida é um fármaco injetável e que exige refrigeração para o acondicionamento³. Essas condições podem ser de certa forma, restritivas ao uso, pois dependem de condições sócio-econômicas e culturais do paciente. Assim, a inclusão do tratamento deve considerar que o paciente e ou seu familiar possuam condições para o armazenamento adequado do medicamento e consigam realizar a aplicação corretamente e de forma contínua.

Com relação aos custos, em pesquisa realizada pelos autores, nas principais redes de farmácias da grande São Paulo, em novembro de 2011, verifica-se que o preço do medicamento é, atualmente, em torno de R\$2.700,00 (US\$ 1 500.00) para 28 doses de 20mcg. Assim, um tratamento pelo período recomendado de 2 anos poderá ser de R\$64.800,00 (US\$ 36 000.00)

A teriparatida, em comparação com todos os outros fármacos utilizados para o tratamento da osteoporose, é a mais custosa. Porém, alguns estudos têm demonstrado ser mais custo-efetiva, como no trabalho de Borgston et al²² que analisou uma coorte de mulheres suecas, na pós-menopausa, com uso de teriparatida e sem tratamento para osteoporose. Verificou que o custo por QALY (quality-adjusted life year) ganho nas pacientes que utilizaram teriparatida foi estimado em 43.473 €. A teriparatida foi indicada por ser menos dispendiosa quando associada com mais anos de vida. Ao assumir nenhum efeito de tratamento nas fraturas do quadril, o custo por QALY ganho foi 88.379 €. Assim, a teriparatida parece ser uma opção mais vantajosa, quando comparado à ausência de tratamento.

Outro estudo também analisou os elevados custos com o tratamento da osteoporose na Hungria. Neste país, a doença afeta cerca de 9% de sua população, resultando em cerca de 100.000 fraturas osteoporóticas por ano, e 35% dos acometidos vão a óbito quando a fratura é no quadril. O custo-benefício do tratamento para a redução da perda óssea e risco de fratura adicionam, não apenas economia financeira para o país, mas melhoria na qualidade de vida da população. Assim, na Hungria, por exemplo, preconiza-se a disponibilização de uma grande variedade de modalidades farmacológicas,

sendo o bifosfonato a principal droga de escolha. A teriparatida só é disponibilizada nos casos mais graves²³.

2. Objetivo

Elaborar parecer técnico sobre as evidências da eficácia do medicamento teriparatida (rc PTH 1-34) no tratamento em mulheres pós menopausa com osteoporose atendidas pelo SUS SP para a avaliação de incorporação do fármaco na relação de medicamentos especializados, dispensados na rede pública de saúde.

3. METODOLOGIA

Frente às demandas judiciais e às indicações do medicamento, a população estabelecida para a presente avaliação foram mulheres em pós-menopausa com osteoporose (perda maior do que 2,5 desvios padrões na DMO). Não foram consideradas análises referentes ao uso do medicamento em homens pela carência de estudos nesta população. Também não foram incluídos os estudos que analisaram osteoporose causada por uso contínuo de corticosteróide.

A intervenção avaliada consiste na utilização de teriparatida (rc PTH 1-34), por via subcutânea, para tratamento de osteoporose, tendo como comparador primário os tratamentos com bifosfonatos por ser este o tratamento habitual dispensado pelo SUS. Adotou-se como comparador secundário o uso de placebo, por constar da maior parte dos estudos.

O desfecho primário considerado foi redução de fraturas vertebrais e não vertebrais devido ao seu alto impacto na vida dos pacientes. Como desfecho secundário foi utilizado o aumento de DMO verificado por densitometria óssea. Mediante essas premissas, estabeleceu-se a pergunta de investigação para nortear a pesquisa nas fontes. A estratégia adotada para elaboração da pergunta foi a metodologia PICO na qual são explicitados: o problema de saúde ao qual se aplica (P = população de interesse), a tecnologia a ser avaliada (I = intervenção), as tecnologias alternativas de comparação (C = comparador) e os resultados ou desfechos em saúde de interesse (O = outcome)²⁴.

Para o presente informe, o PICO proposto foi:

P - Mulheres em pós-menopausa com osteoporose
I - Teriparatida
C - Bifosfonatos (comparador primário) e placebo (comparador secundário)
O- Redução de fraturas (desfecho primário) e aumento da DMO (desfecho secundário)

Foram definidos os critérios de inclusão dos estudos sobre teriparatida a serem considerados na avaliação de tecnologia:

- Tipos de estudos a serem incluídos: Revisões Sistemáticas, Ensaios Clínicos Controlados Randomizados e Avaliação de Tecnologias em Saúde, incluindo políticas de cobertura;
- Estudos sobre o uso de teriparatida, por via subcutânea, em mulheres pós-menopausa, com diferentes graus de osteoporose, tendo como desfechos fraturas e/ou DMO.

Os critérios de exclusão foram: estudos com menor grau de evidência ou de qualidade metodológica inferior. Também foram excluídos os estudos com publicação anterior a 2008, pois se adotou como referência e ponto de partida para este informe a revisão sistemática de *Trevisani VFM, Riera R, Mizusaki Imoto A, Saconato H, Atallah AN. Teriparatide (recombinant human parathyroid hormone 1-34) in postmenopausal women with osteoporosis: systematic review. Brazilian Cochrane Center/UNIFESP-BR. São Paulo Med J. 2008; 126 (5):279-84²⁵.*

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Tipos de estudo: Revisões Sistemáticas, Ensaios Clínicos Controlados Randomizados e Avaliação de Tecnologias em Saúde sobre teriparatida, em mulheres pós-menopausa, com diferentes graus de osteoporose, tendo como desfecho fraturas e DMO.

CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Estudos de menor grau de evidência, qualidade metodológica inferior ou estudo com publicação anterior a 2008.

Os termos utilizados para as buscas e os resultados obtidos estão apresentados na Tabela 1.

Tabela 1. Termos utilizados e resultado das buscas.

FONTE	TERMOS DE BUSCA	ACHADOS	EXCLUÍDOS	SELECIONADOS PARA LEITURA DO RESUMO
TRIP DATABASE	"Osteoporosis" and "teriparatide" and "Osteoporotic Fractures"	13 sinopses de evidência 21 revisões sistemáticas 10 guidelines 11 ensaios clínicos	Anterior a 2008: 25 Não relacionado*: 17 Repetido: 2	11
COCHRANE LIBRARY	"Osteoporosis" and "teriparatide" and "Osteoporotic Fractures"	4 revisões sistemáticas 97 ensaios controlados 7 resumos de ATS 5 avaliações econômicas	Anterior a 2008: 7 Não relacionado: 76 Repetido: 4	26
PUBMED CLINICAL QUERIES	"Osteoporosis" and "teriparatide" and "Osteoporotic Fractures"	5 ensaios clínicos 4 revisões sistemáticas	Anterior a 2008: 6	3
BANDOLERA via BSV	"Osteoporosis"	6 revisões sistemáticas	Não relacionado: 6	0
CDR	"Osteoporosis" and "teriparatide" and "Osteoporotic Fractures"	4 ATS 3 avaliações econômicas	Anterior a 2008: 5 Não relacionado: 1 Repetido: 1	0
SUMSEARCH	"Osteoporosis" and "teriparatide" and "Osteoporotic Fractures"	4 revisões sistemáticas 9 guidelines 19 ensaios clínicos	Anterior a 2008: 5 Não relacionado: 20 Repetido: 1	6
EMBASE	"Osteoporosis" and "teriparatide" and "Osteoporotic Fractures"	361 publicações Filtro 1 - revisões sistemáticas e guidelines ≥ 2008: 21 Filtro 2 - ensaios clínicos ≥ 2008: 49	Não relacionado: 22	48
LILACS	"Osteoporosis" and "teriparatide"	3 revisões sistemáticas 1 ensaio clínico 6 outros	Anterior a 2008: 4 Não relacionado: 3 Repetido: 1	2
GOOGLE AVANÇADO E HTAI	"Osteoporosis" and "teriparatide"	3 Recomendações		3
SITES OFICIAIS BRASILEIROS (Ministério da Saúde, ANVISA, ANS)	Osteoporose e teriparatida	7 revisões sistemáticas, ATS e legislação	Anterior a 2008: 2 Legislação: 1	4
TOTAL				103

* Não relacionado: estudo fora do escopo (PICO) para a avaliação de tecnologia proposta.

A Figura 1 apresenta as diferentes etapas adotadas para exclusão, segundo a fonte e tipo dos estudos.

Figura 1. Demonstrativo das etapas de exclusão de estudos.

Busca inicial 312 estudos	TRIP DATABASE 13 sinop. evidênc. 21 revisões sistem 10 guidelines 11 ensaios clín. 55	COCHRANE LIBRARY 4 revisões sistem. 97 ensaios controlados 7 resumos de ATS 5 avaliações econômicas 113	PUBMED CLINICAL QUERIES 5 ensaios clínicos 4 revisões sistem. 9	BANDOLERA via BSV 6 revisões sistemáticas 6	CDR 4 ATS 3 avaliações econômicas 7	SUMSEARCH 4 revisões sistem. 9 guidelines 19 ensaios clínicos 32	EMBASE 361 publicações Filtro 1 = 21 Filtro 2 = 49 70	LILACS 3 revis. sistem. 1 ensaios clínicos 6 outros 10	PUBLICAÇÕES NACIONAIS 7 Revisão sistemática, ATS e legislação 7	GOOGLE AVANÇADO E HTAI 3 Recomendações 3
Critérios de exclusão 103 estudos	TRIP DATABASE Anterior 2008: 25 Não relacion.: 17 Repetido: 2 11	COCHRANE LIBRARY Anterior a 2008: 7 Não relacionado: 76 Repetido: 4 26	PUBMED CLINICAL QUERIES Anterior a 2008: 6 3	BANDOLERA via BSV Não relacion.: 6 0	CDR Anterior a 2008: 5 Não relacion.: 1 Repetido: 1 0	SUMSEARCH Anterior a 2008: 5 Não relacion: 20 Repetido: 1 6	EMBASE 21 revisões sistem 27 ensaios clínicos 48	LILACS Anterior 2008: 4 Não relacion: 3 Repetido: 1 2	PUBLICAÇÕES NACIONAIS Anterior 2008: 2 Legislação: 1 4	GOOGLE AVANÇADO E HTAI 3 ATS 3
Leitura do resumo 30 estudos	TRIP DATABASE 1 revisão sistem 1 ensaio clínico 2 ATS 4	COCHRANE LIBRARY 2 revisões sistem. 4 ensaios clínicos 6	PUBMED CLINICAL QUERIES 1 ensaio clínico 1			SUMSEARCH 1 revisão sistemática 1	EMBASE 8 revisões sistemáticas 3 ensaios clínicos 11	LILACS 2 revisões sistemáticas 2	PUBLICAÇÕES NACIONAIS 1 revisão sistem 1 ATS 2	GOOGLE AVANÇADO E HTAI 3 ATC 3
Leitura do texto 14 estudos	TRIP DATABASE 2 ATS 1 ensaio clínico 3	COCHRANE LIBRARY 1 revisão sistemática 2 ensaios clínicos 3	PUBMED CLINICAL QUERIES 1 ensaio clínico 1			SUMSEARCH 0	EMBASE 2 revisões sistemáticas 1 ensaios clínicos 3	LILACS 1 revisão sistemática 1	PUBLICAÇÕES NACIONAIS 1 ATS 1	GOOGLE AVANÇADO E HTAI 2 ATC 2
RESUMO	4 REVISÕES SISTEMÁTICAS 5 ENSAIOS CLÍNICOS 5 ATS									

* Não relacionados: estudo fora do escopo (PICO) para a avaliação de tecnologia proposta.

Foram selecionados 103 estudos para análise dos resumos que estão relacionados no Anexo 1. Após esta análise preliminar, foram selecionados 30 estudos para leitura completa (Anexo 2), sendo aplicada metodologia para avaliação da qualidade de evidência, conforme consta no quadro abaixo:

PARA REVISÕES SISTEMÁTICAS E ENSAIOS CLÍNICOS

Metodologia adaptada de *GUYATT²⁶, G.; RENNIE, D. Diretrizes para Utilização de Literatura Médica – Fundamentos para a Prática Clínica da Medicina Baseada em Evidências. Porto Alegre: Artmed, 2006.*

PARA AVALIAÇÕES DE TECNOLOGIA EM SAÚDE

Metodologia adaptada de *Glujovsky²⁷ D. A realização do informe de ATS. 5ª aula do curso de Avaliação de Tecnologia em Saúde do Instituto de Efectividad Clínica y Sanitária.*

A avaliação de cada estudo foi discutida pelos autores e definida a sua inclusão ou não na elaboração do informe. Os motivos de exclusão de estudos constam no Anexo 2. Após análise completa, foram selecionados 4 revisões sistemáticas, 5 ensaios clínicos e 5 avaliações de tecnologia, resumidos nas tabelas abaixo (tabelas 2, 3 e 4).

Tabela 2. Descrição e avaliação metodológica das Revisões Sistemáticas selecionadas para construção do informe.

AUTOR, ANO, PAÍS	NOME	Nº ESTUDOS	DESFECHOS / COMPARADOR	PARÂMETROS DE AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA REVISÃO SISTEMÁTICA ¹	LIMITAÇÕES
Trevisani VFM, Riera R, Mizusaki Imoto A, Saconato H, Atallah AN ²⁵ . Brazilian Cochrane Center/UNIFESP-BR. 2008. Brasil	Teriparatide (recombinant human parathyroid hormone 1-34) in postmenopausal women with osteoporosis: systematic review.	5 (Neer et al, 2001; Marcus et al, 2003; Body et al 2002, Lindsay et al, 1997, Finkelstein et al, 1994)	Fratura e DMO / Placebo e alendronato	A revisão se baseou numa pergunta estruturada, explícita e sensível? (X)sim ()não A busca por estudos relevantes foi detalhada e completa? (x)sim ()não. Os estudos primários apresentavam alta qualidade metodológica? (x)sim () não A avaliação dos estudos incluídos pode ser reproduzida? (x)sim () não. Os resultados foram semelhantes de estudo para estudo? (x)sim () não Qual a precisão dos resultados? Apresentou resultados adotando Risco Relativo e Intervalo de Confiança para desfechos considerados. Todos os desfechos importantes foram considerados? (x)sim () não	
Brandão, CMR; Lima, MG; Silva, AL; Silva, GD; Guerra Júnior, AA; Acúrcio, FA ²⁸ Cad Saúde Publica; 2008. Brasil	Treatment of postmenopausal osteoporosis in women: a systematic review. 2008.	2 estudos (Hodsman et al, 2003; Body et al, 2002)	Fratura e DMO / Placebo e alendronato	A revisão se baseou numa pergunta estruturada, explícita e sensível? (X)sim () não A busca por estudos relevantes foi detalhada e completa? (X)sim () não Os estudos primários apresentavam alta qualidade metodológica? (X)sim () não Estudos de alta qualidade e focados ao objetivo. A avaliação dos estudos incluídos pode ser reproduzida? (X)sim () não Os resultados foram semelhantes de estudo para estudo? (X)sim () não Qual a precisão dos resultados? Apresentou resultados medindo a incidência de fraturas, melhora na DMO e significância estatística entre os resultados. Todos os desfechos importantes foram considerados? (X)sim () não	Não é específico para a teriparatida

¹ Adaptado de GUYATT, G.; RENNIE, D. *Diretrizes para Utilização de Literatura Médica – Fundamentos para a Prática Clínica da Medicina Baseada em Evidências*. Porto Alegre. Artmed.2006 ²⁶

AUTOR, ANO, PAÍS	NOME	Nº ESTUDOS	DESFECHOS / COMPARADOR	PARÂMETROS DE AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA REVISÃO SISTEMÁTICA	LIMITAÇÕES
MacLean C, Maglione SNM, McMahon M, Ranganath V, Suttorp M, Mojica W, et al ²⁹ . Annals of Internal Medicine. 2008. EUA	Systematic review: Comparative effectiveness of treatments to prevent fractures in men and women with low bone density or osteoporosis.	4 (Neer et al, 2001; Orwoll et al, 2003; Gallagher et al, 2005, Stevenson et al, 2005)	Fratura / Placebo, alendronato e outros medicamentos habituais	A revisão se baseou numa pergunta estruturada, explícita e sensível? ()sim (x)não A busca por estudos relevantes foi detalhada e completa? ()sim (X)não. Não é possível afirmar Os estudos primários apresentavam alta qualidade metodológica? ()sim (x)não Não é possível afirmar A avaliação dos estudos incluídos pode ser reproduzida? ()sim (x)não. Os resultados foram semelhantes de estudo para estudo? ()sim (x)não Qual a precisão dos resultados? Apresentou resultados adotando Risco Relativo, Odds Ratio e Intervalo de Confiança para alguns dos desfechos considerados Todos os desfechos importantes foram considerados? ()sim (X)não	Não é específico para a teriparatida. Faltaram os dados completos de alguns estudos para justificar a conclusão exposta.
Gallacher S.J, Dixon ³⁰ Calcified Tissue International. 2010. Reino Unido	Impact of treatments for postmenopausal osteoporosis (bisphosphonates, parathyroid hormone, strontium ranelate, and denosumab) on bone quality: A systematic review.	8 estudos (Hodsman, 2000; Neer et al, 2001; Black, 2003; Dobnig, 2005; Arlot, 2005; Keaveny, 2007; Recker, 2009; Dobnig, 2009)	Fratura, DMO e outros / Placebo, alendronato e outros medicamentos habituais	A revisão se baseou numa pergunta estruturada, explícita e sensível? (X)sim ()não A busca por estudos relevantes foi detalhada e completa? (X)sim ()não Os estudos primários apresentavam alta qualidade metodológica? ()sim (X)não – O relato no texto não permite certeza. A avaliação dos estudos incluídos pode ser reproduzida? (X)sim ()não Os resultados foram semelhantes de estudo para estudo? ()sim (X)não Qual a precisão dos resultados? Apresentou resultados medindo a incidência de fraturas, melhora na DMO e significância estatística entre os resultados. Não apresentou Risco relativo e Intervalo de Confiança. A forma de descrição dos resultados tendem a favorecer a teriparatida Todos os desfechos importantes foram considerados? ()sim (x)não - O relato no texto não permite certeza.	Utiliza estudos com diversos desfechos, tem conflito de interesse, não detalha os resultados dos EC.

Tabela 3. Descrição e avaliação metodológica dos Ensaio Clínicos selecionados para construção do informe

AUTOR, ANO, PAÍS	NOME	DESENHO DO ESTUDO / POPULAÇÃO	INTERVENÇÃO AVALIADA	DESFECHOS	PARÂMETROS DE AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE ENSAIOS CLÍNICOS ²	LIMITAÇÕES DO ESTUDO
Panico AABDE, Lupoli GADE, Marciello FC, Lupoli RB, Cacciapuoti ME, Martinelli AF, Granieri LF, Iacono DB, Lupoli G ³¹ 2011. Itália	Teriparatide vs. alendronate as a treatment for osteoporosis: Changes in biochemical markers of bone turnover, BMD and quality of life.	Ensaio Clínico ³ prospectivo randomizad Mulheres em pós-menopausa, com osteoporose severa (DMO ≤ -2.5 e 2 fraturas vertebrais), tratamento prévio para osteoporose.	Teriparatida 20mcg/dia SC x bifosfonato 70 mg/semana	Marcadores de renovação óssea DMO Fraturas vertebrais Qualidade de vida Eventos adversos	O estudo é randomizado? (x)sim ()não Consiste em estudo de coorte com 81 mulheres divididas em 2 grupos. Não descreve o método de randomização A alocação dos pacientes nos grupos foi sigilosa? ()sim (x)não O texto não descreve a forma de alocação Os pacientes foram analisados nos grupos aos quais foram randomizados? ()sim (x)não O texto não deixa claro. Os pacientes dos dois grupos eram semelhantes com relação a fatores de prognóstico previamente conhecidos? (x)sim ()não O estudo foi cego? ()sim (x)não Fora a intervenção experimental, os grupos foram tratados igualmente? (x)sim ()não O acompanhamento foi completo? (x)sim ()não Foram acompanhados por 18 meses, com avaliações parciais em 3, 12 e 18 meses Quão significativo foi o efeito do tratamento? Demonstrou diferenças importantes dos desfechos no grupo com teriparatida. Quão precisos foram os efeitos do tratamento? Apresentou resultados medindo a incidência de fraturas, melhora na DMO, marcadores de renovação óssea, qualidade de vida e a significância estatística entre os resultados. Os pacientes do estudo são semelhantes aos de interesse (x)sim ()não Todos os desfechos importantes foram considerados? (x)sim ()não Avaliou fratura, dor, qualidade de vida, DMO e eventos adversos.	Estudo de coorte. Não deixa clara a forma de randomização. Não se tratou de estudo controlado e cego, portanto os achados podem ter viés. Amostra pequena. Não deixa clara a ausência de conflito de interesses.

² Adaptado de GUYATT, G.; RENNIE, D. *Diretrizes para Utilização de Literatura Médica – Fundamentos para a Prática Clínica da Medicina Baseada em Evidências*. Porto Alegre: Artmed, 2006 ²⁶.

³ Autores do estudo o descrevem estudo de coorte. No entanto, pela análise da metodologia do estudo e para fins deste informe, foi classificado como ensaio clínico visto comparar tratamentos, de forma randomizada e prospectiva.

AUTOR, ANO, PAÍS	NOME	DESENHO DO ESTUDO / POPULAÇÃO	INTERVENÇÃO AVALIADA	DESFECHOS	PARÂMETROS DE AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE ENSAIOS CLÍNICOS	LIMITAÇÕES DO ESTUDO
Sethi BK et al ³² The Journal of the Association of Physicians of India. 2008 Jun, 56, 418-24 2008. Índia	Efficacy of teriparatide in increasing bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis- an Indian experience.	Avaliar a eficácia da teriparatida no aumento da densidade mineral óssea (DMO) em mulheres pós-menopáusicas com osteoporose. Estudo randomizado, prospectivo, multicêntrico, aberto, estudo controlado foi conduzido em 82 mulheres pós-menopáusicas com osteoporose estabelecida. Os pacientes foram divididos aleatoriamente em grupos controle e teriparatida, cada grupo composto de 41 pacientes. Todas as pacientes foram suplementadas com 1000 mg de cálcio elementar e 500 UI de vitamina D durante todo o período de estudo de 180 dias.	Nas pacientes do grupo teriparatida foram administrados, diariamente, 20 mcg de teriparatida por via subcutânea.	DMO da Coluna lombar, colo femoral e total foram medidos por dupla energia X-ray absorptiometry (DXA) no início e no final de 6 meses de tratamento. Bio marcadores ósseos, tais como fosfatase alcalina específica (BSAP) e osteocalcina sérica (OC), que representam a formação óssea, e desoxipiridinolina urinária (DPD), representando a reabsorção óssea foram avaliados no início e aos 3 e 6 meses de tratamento	O estudo é randomizado? (x)sim ()não A alocação dos pacientes nos grupos foi sigilosa? (x)sim ()não Os pacientes foram analisados nos grupos aos quais foram randomizados? (x)sim ()não Os pacientes dos dois grupos eram semelhantes com relação a fatores de prognóstico previamente conhecidos? (x)sim ()não O estudo foi cego? (x)sim ()não Fora a intervenção experimental, os grupos foram tratados igualmente? (x)sim ()não Quão significativo foi o efeito do tratamento? Demonstrou diferenças importantes dos desfechos no grupo com teriparatida. Quão precisos foram os efeitos do tratamento? Apresentou resultados medindo a incidência de fraturas, melhora na DMO, marcadores ósseos e a significância estatística entre os resultados. O acompanhamento foi completo? (x)sim ()não Os pacientes do estudo são semelhantes aos de interesse (x)sim ()não Todos os desfechos importantes foram considerados? ()sim (x) não	Durante o período do estudo, nove pacientes (11%) foram perdidos para follow-up - 6 no grupo controle (7,3%) e 3 em teriparatida grupo (3,7%). Não utilizou fratura como desfecho.

AUTOR, ANO, PAÍS	NOME	DESENHO DO ESTUDO / POPULAÇÃO	INTERVENÇÃO AVALIADA	DESFECHOS	PARÂMETROS DE AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE ENSAIOS CLÍNICOS	LIMITAÇÕES DO ESTUDO
Prevrhal S et al ³³ . Current medical research and opinion, 2009 Apr, 25, 4, 921-8 2009. EUA	Teriparatide vertebral fracture risk reduction determined by quantitative and qualitative radiographic assessment.	A maioria dos estudos para medicamentos de osteoporose utilizam uma combinação de morfometria quantitativa (QM) e leitura semi-quantitativa visual (SQ) para definir fraturas vertebrais. No Prevention Trial teriparatida Fracture (Neer, 2001), as fraturas vertebrais foram previamente definidas apenas pela metodologia SQ. O objetivo deste estudo foi definir o efeito da teriparatida sobre a incidência de fraturas vertebrais definidas por QM acrescido de uma avaliação SQ. Utilizou a mesma população do estudo multicêntrico de Neer, reavaliando os desfechos.	Teriparatida x placebo	DMO e Fraturas (método semi quantitativo e quantitativo)	O estudo é randomizado? (x)sim ()não A alocação dos pacientes nos grupos foi sigilosa? (x)sim ()não Os pacientes foram analisados nos grupos aos quais foram randomizados? (x)sim ()não Os pacientes dos dois grupos eram semelhantes com relação a fatores de prognóstico previamente conhecidos? (x)sim ()não O estudo foi cego? (x)sim ()não Fora a intervenção experimental, os grupos foram tratados igualmente? (x)sim ()não O acompanhamento foi completo? (x)sim ()não Quão significativo foi o efeito do tratamento? Melhores resultados da teriparatida em relação ao placebo, mesmo utilizando dois métodos diferentes de identificação de fraturas. Quão precisos foram os efeitos do tratamento? Apresentou resultados adotando Risco Relativo e Intervalo de Confiança para desfechos considerados Os pacientes do estudo são semelhantes aos de interesse (x)sim ()não Todos os desfechos importantes foram considerados? (x)sim ()não	

AUTOR, ANO, PAÍS	NOME	DESENHO DO ESTUDO / POPULAÇÃO	INTERVENÇÃO AVALIADA	DESFECHOS	PARÂMETROS DE AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE ENSAIOS CLÍNICOS	LIMITAÇÕES DO ESTUDO
Bouxsein ML ³⁴ J Bone Joint Surg Am. 2009. Jun;91 (6):1329-38. 2009. EUA	Teriparatide and raloxifene reduce the risk of new adjacent vertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis. Results from two randomized controlled trials.	Estudo clínico randomizado com grupos de mulheres pós menopausa, com ou sem fraturas vertebrais prévias, com DMO 2,5 desvios-padrão com uso de teriparatida versus placebo; outro grupo estudou raloxifeno versus placebo	Verificar quais das duas drogas (teriparatida e raloxifeno) tem melhor ação na prevenção de fraturas vertebrais e de fraturas adjacentes.	Fraturas vertebrais com ou sem deformidade. Número, localização e gravidade de fratura vertebral.	O estudo é randomizado? (x)sim ()não A alocação dos pacientes nos grupos foi sigilosa? (x)sim ()não Os pacientes foram analisados nos grupos aos quais foram randomizados? (x)sim ()não Os pacientes dos dois grupos eram semelhantes com relação a fatores de prognóstico previamente conhecidos? (x)sim ()não O estudo foi cego? (x)sim ()não Duplo cego Fora a intervenção experimental, os grupos foram tratados igualmente? (x)sim () não Suplemento de cálcio 500mg sem fratura e 1000 com fratura vertebral pré existente e de 400 a 600 mg de vitamina D sem fratura e de 600 a 1200 com fratura. O acompanhamento foi completo? ()sim (x)não Não mencionado no artigo Quão significativo foi o efeito do tratamento? Tanto o raloxifeno quanto a teriparatida reduziram as fraturas vertebrais. Quão precisos foram os efeitos do tratamento? Apresentou resultados adotando Risco Relativo, Redução do Risco Relativo e Intervalo de Confiança para desfechos considerados Os pacientes do estudo são semelhantes aos de interesse (x)sim ()não Todos os desfechos importantes foram considerados? (x)sim ()não	Estudo financiado pela Lilly (fabricante da teriparatida)

AUTOR, ANO, PAÍS	NOME	DESENHO DO ESTUDO / POPULAÇÃO	INTERVENÇÃO AVALIADA	DESFECHOS	PARÂMETROS DE AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE ENSAIOS CLÍNICOS	LIMITAÇÕES DO ESTUDO
Cosman F et al ³⁵ J Bone Miner Res. 2011 Mar; 26(3):503-11. Doi:10.1002/jbmr.238. 2011. EUA	Effects of intravenous zoledronic acid plus subcutaneous teriparatide [rhPTH(1-34)] in postmenopausal osteoporosis.	Estudo clínico multicêntrico com 412 mulheres pós-menopausa, com osteoporose com DMO maior que 2,5 , entre 45 e 89 anos, sem uso anterior de PTH ou bifosfonatos, randomizadas em 3 grupos e acompanhadas em um ano: 1 - para uma única infusão de ácido zoledrônico 5mg mais teriparatida subcutânea diária 20mcg (n=137) 2 - o ácido zoledrônico sozinho (n=137) 3 - teriparatida mais placebo (n =138).	Ácido zoledrônico 5mg + teriparatida 20mcg; Apenas ácido zoledrônico e teriparatida mais placebo	Verificação da DMO (trocanter de fêmur e quadril) e fraturas depois de 52 semanas comparando com o início do tratamento	O estudo é randomizado? (x)sim ()não A alocação dos pacientes nos grupos foi sigilosa? (x)sim () Os pacientes foram analisados nos grupos aos quais foram randomizados? (x)sim ()não Os pacientes dos dois grupos eram semelhantes com relação a fatores de prognóstico previamente conhecidos? (x)sim ()não Mulheres pós-menopausa com DMO maior que 2,5 O estudo foi cego? (x)sim ()não Duplo cego, embora quem recebeu somente o ácido zoledrônico não recebeu placebo subcutâneo. Para esse grupo não foi cego. Fora a intervenção experimental, os grupos foram tratados igualmente? (x)sim ()não Com vitamina D e cálcio O acompanhamento foi completo? ()sim (x) não Colocado como um limitação do estudo Quão significativo foi o efeito do tratamento? O efeito das drogas podem ser diferentes de acordo com o sitio da osteoporose. Quão precisos foram os efeitos do tratamento? Apresentou resultados medindo a área sob a curva de DMO e marcadores de renovação óssea, com Intervalo de Confiança para desfechos considerados	O estudo teve acompanhamento somente de 52 semanas. Os dados achados poderiam sofrer alterações em medidas de tempo diferente.

Tabela 4. Avaliações de Tecnologia e políticas de cobertura selecionadas para construção do informe

AUTOR, ANO	NOME	DESENHO DO ESTUDO / POPULAÇÃO / PAÍS	AValiação DO SEGUIMENTO DAS ETAPAS DA RECOMENDAÇÃO EM ATS ⁴
ANS ³⁶ 2011. Brasil	Diretrizes Clínicas na Saúde Suplementar. Osteoporose: Tratamento.	Revisão bibliográfica de artigos científicos produzidos pela AMB e ANS/Brasil	Determina a razão e a prioridade da Tecnologia a ser avaliada? (x)sim ()não Especifica o problema a avaliar? (x)sim ()não Especifica os tipos de recursos de informação que utilizou? (x)sim ()não Faz análise e síntese da evidência? (x)sim ()não Segue as seções de um relatório de ATS: (x)sim ()não (x) título, (x) instituição, (x) autores, () resumo, (x) contexto clínico/introdução, (x) objetivo, (x) descrição da tecnologia, métodos, (x) resultados, (x) conclusão, (x) referência bibliográfica Explicita conflito de interesse? (x)sim ()não Tem atualizações? (x)sim ()não 1ª versão em 2009.
CADTH ³⁷ 2010. Canadá	Severe Osteoporosis in Women	Recomendação para o uso da teriparatida/ mulheres com osteoporose/Canadá	Determina a razão e a prioridade da Tecnologia a ser avaliada? (x)sim ()não A razão principal adotada é o alto custo da droga sendo de 15 a 40 vezes o dos bifosfonatos dependendo do tempo de duração do tratamento. Especifica o problema a avaliar? (x)sim ()não Especifica os tipos de recursos de informação que utilizou? (x)sim ()não Faz análise e síntese da evidência? (x)sim ()não Segue as seções de um relatório de ATS: (x)sim ()não (x)título, (x) instituição, (x) autores, (x)resumo, (x)contexto clínico/introdução, (x) objetivo, (x)descrição da tecnologia, métodos, (x) resultados, (x)conclusão, (x) referência bibliográfica Explicita conflito de interesse? (x)sim ()não Indicou que um membro do comitê Canadense para recomendação de drogas não votou por ter um explícito conflito de interesse Tem atualizações? (x)sim ()não

⁴ Adaptado de Glujovsky D. A realização do informe de ATS. 5ª aula do curso de Avaliação de Tecnologia em Saúde do Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria²⁷

AUTOR, ANO	NOME	DESENHO DO ESTUDO / POPULAÇÃO / PAÍS	AVALIAÇÃO DO SEGUIMENTO DAS ETAPAS DA RECOMENDAÇÃO EM ATS
AETNA ³⁸ – USA 2010	Clinical Policy Bulletin:Teriparatide	Boletim AETNA analisando 6 estudos (Rehman et al. 2003; Marcus et al. 2003; Body et al 2002; Orwoll, et al. 2003; Saag, et al., 2007; Losada, et al. 2009)	Determina a razão e a prioridade da Tecnologia a ser avaliada? (x)sim ()não Especifica o problema a avaliar? (x)sim ()não Especifica os tipos de recursos de informação que utilizou? ()sim (x)não Faz análise e síntese da evidência? ()sim (x)não Segue as seções de um relatório de ATS: (x)sim ()não (x)título, (x)instituição, () autores, () resumo, (x)contexto clínico/introdução, (x) objetivo, (x)descrição da tecnologia, métodos, (x) resultados, (x)conclusão, (x) referência bibliográfica Explicita conflito de interesse? ()sim (x)não Tem atualizações? (x)sim ()não
Blue Cross BlueShield of Alabama ³⁹ – USA, 2011	Prior Authorization Coverage Criteria	Recomendação/ USA	Determina a razão e a prioridade da Tecnologia a ser avaliada? (x)sim ()não Estudo de recomendação realizado em Alabama USA Especifica o problema a avaliar? (x)sim ()não Especifica os tipos de recursos de informação que utilizou? ()sim (x)não Faz análise e síntese da evidência? (x)sim ()não Segue as seções de um relatório de ATS: (x)sim ()não (x)título, (x)instituição, (x) autores, (x)resumo, (x) contexto clinico/introdução, (x)objetivo, (x)descrição da tecnologia, métodos, (x) resultados, (x)conclusão, (x) referência bibliográfica Explicita conflito de interesse? (x)sim () não Tem atualizações? (x)sim () não 1º revisão 2008, 2º 2009,3º 2010, 4º abril de 2011.

AUTOR, ANO	NOME	DESENHO DO ESTUDO / POPULAÇÃO / PAÍS	AVALIAÇÃO DO SEGUIMENTO DAS ETAPAS DA RECOMENDAÇÃO EM ATS
NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence) ⁴⁰ 2011. Reino Unido	Alendronate, etidronate, risedronate, raloxifene, strontium ranelate and teriparatide for the secondary prevention of osteoporotic fragility fractures in postmenopausal women (amended)	Recomendação/mulheres pós-menopausa/ Londres	<p>Determina a razão e a prioridade da Tecnologia a ser avaliada? (x)sim ()não O trabalho apresentado é de orientação dada pelo National Institute for Health and Clinical Excellence da Inglaterra aos profissionais de saúde prescritores de drogas para osteoporose.</p> <p>Especifica o problema a avaliar? (x)sim ()não Sim define a orientação indicando os grupo de inclusão e exclusão</p> <p>Especifica os tipos de recursos de informação que utilizou? ()sim (x)não</p> <p>Faz análise e síntese da evidência? (x)sim ()não</p> <p>Segue as seções de um relatório de ATS: (x) sim () não</p> <p>(x) título, (x) instituição, (x) autores, (x) resumo, (x) contexto clínico/introdução, (x) objetivo, (x) descrição da tecnologia,métodos,() resultados, (x)conclusão, (x) referência bibliográfica</p> <p>Explicita conflito de interesse? (x) sim () não</p> <p>Tem atualizações? (x) sim () não Início em 2008 alterada em 2010 e 2011.</p>

4. Resultados e Discussão

A revisão Cochrane, publicada em 2008²⁵, identificou em sua conclusão um benefício da teriparatida em relação à redução do número de novas fraturas vertebrais e não vertebrais e aumento da densidade mineral óssea lombar e femural, quando comparada com o placebo. É importante considerar, no entanto, que, dada a escassez de estudos relacionados, esses resultados refletem basicamente os do megatrial de Neer et al⁴¹. Não há metanálises nas revisões sistemáticas analisadas e, portanto, as conclusões não apresentam medidas síntese de risco que possam ser identificadas.

Nerr et al⁴¹ avaliou o risco de fraturas osteoporóticas num estudo multicêntrico, duplo cego, controlado e com 1.637 pacientes que utilizaram a teriparatida, comparada apenas com placebo. Comparou o número de fraturas vertebrais em mulheres na pós-menopausa com história de fratura de fêmur, entre um grupo que utilizou placebo e outros dois que utilizaram auto-injeção subcutânea diária de teriparatida, um utilizando 20 mcg e o outro 40 mcg, que receberam suplemento de cálcio e vitamina D. Concluiu que o tratamento da osteoporose pós-menopausa com teriparatida diminuiu os riscos de fraturas vertebrais e não vertebrais, aumentou a DMO vertebral, femural e de todo o corpo, sendo que a dose de 40 mcg teve maior efeito no aumento da DMO, não demonstrando impacto na redução do risco de fraturas e, ainda, apresentou mais efeitos colaterais (Tabela 5).

Os efeitos adversos mais frequentes no grupo teriparatida em comparação ao placebo desse estudo foram dor de cabeça (RR 1,4; IC_{95%} 1,03 – 1,91), náuseas (RR 2,34; IC_{95%} 1,38 – 3,25), cólicas (RR 3,22; IC_{95%} 1,19 to 8,72) e hipercalcemia (RR 9,73; IC_{95%} 5,35 – 17,67) e formação de anticorpos anti PTH (RR 17,42; IC_{95%} 12,39 – 126,81). Cabe considerar que o estudo foi interrompido após 21 meses, porque um estudo mostrou o desenvolvimento de osteossarcoma em ratos⁴² com o uso de teriparatida. Marcus et al⁴³ publicou estudo originado do mesmo ensaio clínico, mas avaliou resultados diferentes, já que os pacientes incluídos foram subdivididos em três grupos, segundo a faixa etária (menos de 65 anos, de 65 a 75 anos e mais de 75 anos), não encontrando diferenças entre eles.

Os outros três ensaios clínicos relacionados na revisão sistemática mencionada tratam de comparações com o alendronato, foco desta análise, da associação com terapia hormonal e com a nafarelina.

Body et al⁴⁴ publicou estudo duplo cego, randomizado, incluindo 146 pacientes na pós-menopausa e que tinham entre 35 e 85 anos de idade, com DMO no quadril e coluna vertebral menor do que 2,5 desvios-padrão abaixo da média, com seis meses de seguimento, e comparou a eficácia da teriparatida de 40 mcg com alendronato 10 mg. Os desfechos avaliados foram a DMO avaliada por tomografia, novas fraturas, marcadores bioquímicos e efeitos adversos. Os resultados estão descritos na tabela 5 que sumariza todos os resultados observados nesse dois ensaios clínicos e nos identificados posteriormente, relacionando-os por comparadores e desfechos. As outras revisões sistemáticas estudadas não indicaram resultados que fossem relativos ao objeto deste estudo e que não tivessem sido relatados, portanto não foram relacionados.

Na comparação com o alendronato, os efeitos adversos mais frequentes no grupo da teriparatida foram câibras (RR 13,00; IC_{95%} 0,75 - 226,62); cálcio sérico elevado em, pelo menos, uma ocasião (RR 14,04; IC_{95%} 13,97 - 49,59) e em pelo menos, duas ocasiões (RR 18,74; IC_{95%} 1,11 - 316,15) e elevação do cálcio na urina (RR 9,66; IC_{95%} 0,57 - 163,19). A piora da dor lombar foi maior no grupo do alendronato (RR 0,29; com IC_{95%} 0,10 - 0,83).

O estudo de Lindsay et al⁴⁵ acompanhou 34 pacientes, por 36 meses, comparando teriparatida 25mcg por dia associada à reposição hormonal, com apenas a reposição hormonal que indicou um aumento de 13% na DMO da coluna vertebral, 2,7% para fêmur e 7,8% na DMO corporal total do grupo teriparatida mais estrogênio, sem alteração no grupo estrogênio em nenhum dos locais mencionados. O estudo de Finkelstein et al⁴⁶ acompanhou apenas 50 pacientes entre 20 e 44 anos, com histórico de endometriose, e analisou a nafarelina, em comparação à nafarelina com teriparatida, o que difere da população em estudo na presente análise.

Tabela 5 – Resultados identificados nos ensaios clínicos incluídos para análise

AUTOR, ANO, PAÍS	PLACEBO COMO COMPARADOR		BIFOSFONADO COMO COMPARADOR	
	DMO como desfecho	Fraturas como desfecho	DMO como desfecho	Fraturas como desfecho
Trevisani VFM et al, 2008²⁵. (EC de Neer et al, 2001 e Body et al, 2002)	Aumento da DMO corporal - RR 3,1 (IC _{95%} 1,65 - 4,55) para 20 mcg e RR 4,5 (IC _{95%} 2,78 - 6,22) para 40 mg; aumento da DMO lombar - RR 9,6 (IC _{95%} 7,79 - 9,41) para 20 mcg e RR 12,6 (IC _{95%} 11,62 - 13,58) para 40 mcg); aumento da DMO do fêmur (RR 3,6, IC _{95%} 2,75-4,45), para 20 mcg, e RR 4,6, (IC _{95%} 3,71-5,49), para 40 mcg.	Ocorrência de 14% de novas fraturas vertebrais no grupo placebo e 5 e 4 % respectivamente nos grupos de teriparatida de 20mcg e 40 mcg. Redução da incidência de fraturas vertebrais (67%) e fraturas não-vertebrais (38%). Redução do número de novas fraturas vertebrais - (RR) 0,35 (IC _{95%} 0,22 - 0,55) para 20 mcg e RR 0,29 (IC _{95%} 0,18 - 0,48) para 40 mcg; redução do número de novas fraturas não-vertebrais - RR 0,54 (IC _{95%} 0,37 - 0,79) para 20 mcg e RR 0,5 (IC _{95%} 0,34 - 0,74) para 40 mcg;	Na comparação com alendronato, houve aumento de massa óssea da coluna lombar a partir dos valores basais para ambos os grupos, 6,6% para o grupo alendronato e 15.15% para o grupo teriparatide (p<0.001).	Na comparação com alendronato, não houve diferença estatística em relação à incidência de novas fraturas vertebrais e não-vertebrais (RR 0,3; IC _{95%} com IC 0,09 - 1,05).
Sethi BK et al' 2008³²	O percentual de aumento da DMO foi significativamente (P <0,001) maior no grupo teriparatida comparado ao do grupo controle (6,58% vs 1,06%).			
Prevrhal S et al, 2009³³		O risco de fraturas vertebrais foi reduzido no grupo placebo com relação à teriparatida em 84% (RR=0,16, p<0,001) e o risco de duas ou mais fraturas vertebrais também foi significativamente reduzido em 94% (RR = 0,06, p <0,001).		
Bouxsein, 2009³⁴		O tratamento com teriparatida reduziu os riscos de qualquer fratura vertebral (nova, adjacente) fraturas vertebrais em 72% e 75% respectivamente		O tratamento com raloxifeno reduziu os riscos de qualquer fratura vertebral em 54%, tanto para nova, como para adjacente.
Cosman et al, 2011³⁵			Teriparatida combinada com ácido zoledrônico aumentou a DMO 7,5% teriparatida e placebo aumentou 7,0% e ácido zoledrônico 4,4%.	Incidência de fraturas foi significativamente menor no grupo da combinação do que no ácido zoledrônico, mas não foi significativamente diferente para a combinação contra teriparatida sozinha.
Panico et al, 2011³¹				No grupo tratado com teriparatida ocorreu uma nova fratura vertebral (2,4%) enquanto que seis novas fraturas vertebrais ocorreram no grupo tratado com bifosfonatos (15,7%).

4.1. Revisões sistemáticas publicadas após 2008

Das outras revisões sistemáticas analisadas, não se identificou resultados síntese por metanálise, pois nenhuma delas era específica para teriparatida. Brandão et al²⁸ identifica apenas os estudos já citados, entre eles o de Body et al⁴⁴ que compara a teriparatida com o alendronato. MacLean²⁹ selecionou três estudos, além do Neer et al⁴¹, um relacionado ao megatrial e outro relacionado a homens e concluiu que a teriparatida reduz o risco de fraturas tanto quanto os outros medicamentos, mas os dados não são suficientes para determinar a eficácia e segurança relativa no tratamento da osteoporose, assim como a supremacia de qualquer um deles sobre os outros. Gallacher³⁰, também baseado apenas em estudos já anteriormente identificados, considerou que há eficácia da teriparatida na melhora da resistência óssea e na redução dos fatores de risco de fratura.

4.2. Ensaios clínicos publicados após 2008

Nestes estudos, foram identificados alguns novos resultados que, no entanto, reforçam os anteriormente descritos, também relacionados na Tabela 5. Dois destes estudos compararam a eficácia de outros medicamentos do grupo dos bifosfonados que não alendronato, como o ácido zoledrônico e o raloxifeno, com a teriparatida. Boussein et al³⁴ identificou em estudo randomizado que, em mulheres pós-menopausa, o tratamento com teriparatida reduziu os riscos de fratura vertebral em 72% e 75%, respectivamente para fratura nova e adjacente, enquanto que o tratamento com raloxifeno reduziu os riscos de qualquer fratura vertebral em 54%, tanto para fratura nova, quanto adjacente. Ambos estudos foram comparados com placebo e patrocinados pela indústria farmacêutica.

Cosman³⁵ identificou, em estudo comparando o ácido zoledrônico à teriparatida (em monoterapia ou associados) que, apesar da teripartida combinada melhorar a DMO na coluna, o ácido zoledrônico em monoterapia tem melhor ação no quadril. Isso pode trazer indicações de que o sítio das fraturas pode estar relacionado à eficácia dos medicamentos.

A incidência de fraturas clínicas foi significativamente menor no grupo da combinação, em relação ao grupo com ácido zoledrônico, mas não foi significativamente diferente para a combinação contra teriparatida sozinha. Sethi³², na Índia, demonstrou que a teriparatida é um medicamento eficaz e seguro no aumento da DMO, sendo mais

uma opção terapêutica para pacientes em pós-menopausa com osteoporose e com alto risco de fratura. Prevrhal³³ utiliza o mesmo “megatrial” de Nerr⁴¹ e propõe uma identificação de fraturas por métodos mais específicos, quantitativos, não encontrando diferença com relação ao que já havia sido publicado.

Um estudo, realizado na Itália e publicado por Panico³¹, chama à atenção, pois foi o único localizado que utiliza o alendronato como comparador, além do estudo de Body⁴⁴ e indica que a teriparatida é eficaz e bem tolerada em mulheres pós-menopausa com osteoporose graves previamente tratadas. O estudo tinha como desfecho primário a qualidade de vida e foram incluídas pacientes com osteoporose com T-score $\leq -2,5$ em coluna lombar ou colo do fêmur, presença de 2 fraturas vertebrais osteoporóticas, tratamento prévio para osteoporos e histórico de dor, ou seja, pacientes mais graves que nos estudos anteriormente relacionados. Observou uma redução nas fraturas e sintomas de dor, reduzindo a necessidade de terapia analgésica, e melhorando a qualidade de vida no grupo tratado com teriparatida, quando comparado com pacientes tratados com bifosfonatos (alendronato 70mg semanal). Ao final de 18 meses, apenas uma nova fratura vertebral ocorreu no grupo tratado com teriparatida (2,4%), enquanto que seis novas fraturas vertebrais ocorreram no grupo tratado com bifosfonatos (15,7%).

4.3. Informes de avaliação de tecnologia e políticas de cobertura

Dentre os informes, diretrizes e coberturas propostas, nenhum deles apresenta revisão sistemática e/ou metanálise que indiquem novos resultados não relacionados anteriormente. O documento brasileiro das Diretrizes Clínicas da Saúde Suplementar³ recomenda a teriparatida para o tratamento da osteoporose em mulheres pós-menopausa que são de alto risco para fraturas vertebrais e não-vertebrais. A dose recomendada é de 20 mcg/dia, por via subcutânea, e o tempo de tratamento não deve exceder aos dois anos. A agência Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)³⁷ tem informe, publicado em 2010, a respeito do tratamento de osteoporose grave em mulheres, recomendando a teriparatida como alternativa aos pacientes que não podem tolerar por via oral os bifosfonatos.

Em 2011, a National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)⁴⁰ comparou Alendronato, etidronato, risedronato, raloxifeno, ranelato de estrôncio e teriparatida para prevenção secundária de fragilidade e fraturas ósseas para mulheres na pós-menopausa. Neste, a teriparatida é recomendada como uma opção de tratamento alternativo para a prevenção secundária de fraturas por fragilidade osteoporóticas, em mulheres pós-menopáusicas, com contraindicação ou falência às terapêuticas primárias com idade de 65 anos ou mais e tendo T-score de $\leq -4,0$ DP ou um T-score de $\leq -3,5$ DP e além de mais de duas fraturas ou idade entre 55-64 anos e T-score de ≤ -4 DP e além de mais de duas fraturas.

A AETNA (2010)³⁸, em seu boletim, recomenda injeção diária de teriparatida para mulheres pós-menopáusicas com osteoporose e que estão em alto risco de fratura, quando ambos os critérios a seguir forem atendidos: T-score inferior a -2,5 e fratura de compressão vertebral osteoporótica anterior, com falha de tratamento (perda óssea documentada persistente depois de 2 ou mais anos com uso um bisfosfonato ou um modulador seletivo do receptor de estrogênio - SERM). O Blue Cross Blue Shield³⁹ recomenda a teriparatida para pacientes com diagnóstico de osteoporose (T-score $\leq -2,5$ e fratura pré-existente) ou pacientes com muito baixa densidade mineral óssea (T-score $\leq -3,5$ SD) ou, ainda, pacientes com osteoporose ou fraturas por fragilidade que não tiveram uma resposta adequada à primeira linha terapêutica.

4.4. Avaliações econômicas

Segundo Borba e Mañhas⁴⁷ a teriparatida é um medicamento caro, mas que deve ser considerada como terapia de primeira linha em pacientes com alto risco de fratura ou em pacientes para os quais o médico não está satisfeito com a eficácia de outros tratamentos realizados ou, ainda, para os que sofrem uma fratura na vigência de terapia. Outro autor⁴⁸, em estudo específico de avaliação econômica, que não fez parte do escopo principal deste estudo, identificou o uso de alendronato isolado para o tratamento de mulheres osteoporóticas de alto risco com o de melhor custo-efetividade. O uso de teriparatida foi considerado mais caro e produzindo um aumento menor em QALYs do que o alendronato. Segundo o mesmo autor, tratamento com teriparatida, seguido por

alendronato, é uma estratégia que pode ser mais custo-efetiva com a restrição do uso em mulheres excepcionalmente de alto risco.

Frente a literatura consultada e analisada, as evidências indicam eficácia superior da teriparatida (rcPTH 1-34), em relação ao alendronato, considerando a redução de fraturas, apenas em pacientes na pós menopausa, com osteoporose grave e fraturas prévias. Para mulheres nos diferentes graus de osteoporose, no entanto, há evidências de melhores resultados da teriparatida apenas quanto à DMO, tanto em relação ao alendronato, quanto ao placebo.

Efeitos adversos, no entanto, em especial a possibilidade de osteossarcoma, restringem o tempo de uso da rcPTH 1-34. A posologia recomendada é de 20mcg/dia, por via subcutânea, com período não excedente a dois anos. Há também necessidade de conservação do medicamento sob refrigeração. Estes fatores são complicadores para a logística de dispensação e de adesão do paciente à terapêutica. Os custos da rcPTH 1-34 são, significativamente, superiores aos medicamentos padronizados pelo SUS para tratamento da osteoporose.

Este conjunto de aspectos, justificariam a restrição do uso da teriparatida (rcPTH 1-34) para casos de mulheres em pós-menopausa, com osteoporose evidenciada por baixa densidade mineral óssea (DMO), com fraturas vertebrais ou não vertebrais e que apresentaram falência terapêutica ou intolerância aos bifosfonatos ou ranelato de estrôncio. Cabe destacar que a teriparatida é contraindicada para pacientes com predisposição a malignidade esquelética (hierparatireoidismo, doença de Paget e com elevações inexplicadas de fosfatase alcalina).

5. Conclusão

A Teriparatida pode ser recomendada como alternativa aos bifosfonatos apenas para mulheres na pós-menopausa, com osteoporose grave, pós-fraturas osteoporóticas ou com insucesso do tratamento convencional, pelo período máximo de 2 anos.

6. Referências Bibliográficas

- 1-Chieff AL, Barata R de CB. Ações judiciais: estratégia da indústria farmacêutica para introdução de novos medicamentos. Rev Saúde Pública 2010; 44(3), p421-9.
- 2- Guarnieiro R, Oliveira L G. Osteoporose: atualização no diagnóstico e princípios básicos para o tratamento. 2004; Rev Bras Ortop; 39 (9): 477-485.
- 3- Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia e Sociedade Brasileira de Reumatologia. Diretrizes Clínicas na Saúde Suplementar. Osteoporose: Tratamento. Ministério da Saúde - Brasil: Agência Nacional de Saúde Suplementar; 2011 [acesso 29 nov 2011]. Disponível em: <http://www.projetoDiretrizes.org.br/ans/diretrizes/osteoporose-tratamento.pdf>
- 4- Binkley N. Osteoporosis in men. Arq Bras Endocrinol Metab.2006; 50 (4):764-74.
- 5-Amadei AS, Silveira VAS, Pereira AC, Cravalho YR, Rocha RF. A influência da deficiência estrogênica no processo de remodelação e reparação óssea. J Bras Patol Med Lab. 2006; 42(1): 5-12.
- 6- Ivanoto HS. Eficácia e segurança da teriparatida (rhPTH, Fortéo) na osteoporose 2011. Rev Acta Médica Misericórdia. [acesso em 31maio2011]. Disponível em: http://www.actamedica.org.br/busca_noticia.asp.
- 7- Shwartz AV, Kelsey JL, Maggi S, et al. International variation in the incidence of hip fracture: Cross-national project osteoporosis for the world Health Organization for research on aging. Osteoporosis Int. 1999; 9: 242-53.
- 8- Volkmann L, Castro JAS. Incidência das fraturas proximais de fêmur em Porto Alegre no ano de 1992. Arq Brasi Endocrinol Metabol. 1998; (supl.138):42-45..
- 9 May H, Mupphy S, Khaw KT. Bone mineral densith and relationship to skin colour in Caucasian females. Eur J Clin. 1995; 25(2): 85-89.
- 10- Wannmacher I. Teriparatida: o valor real. Uso racional de medicamentos: temas selecionados. 2007; 4(3):1-6.
- 11- Lebiome A, Confavreux CB, Mehsen N, Paccou J, David C, Roux C. Osteoporosis and Mortaly. Joint Bone Spine. 2010; 77(suppl2); 107-112.
- 12-World Health Organization. Osteoporosis: both health organizations and individuals must act now to avoid an impending epidemic. Information Office WHO/58; 11 october 1999 acesso em [29/11/2011]; disponível em: <http://www.who.int/inf-pr-1999/en/pr99-58.html>

- 13- Frazão P, Naveira M. Prevalência de osteoporose: uma revisão crítica. Rev Bras Epidemiol. 2006;9(2):206-14.
- 14- Cunha PTS da, Artifon NA, Lima DP, MarquesWV, Rahals MA, Ribeiro RR, Kitadai FT. Fratura de quadril em idosos: tempo de abordagem cirúrgica e sua associação quanto a *delirium* e infecção. Acta Ortop Bras. 2008.16 (3); 173-176.
- 15- Guarriguet D. Bone health: Osteoporosis calcium and vitamin D.2011. Health Reports- Statistics Canada; 22 (3):1-8.
- 16- Centro Cochrane do Brasil. Teriparatida (hormônio da paratireoide recombinante humana 1-340) para o tratamento da osteoporose em mulheres pós-menopausa. São Paulo, 2005 [acesso 31/05/211]. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/teriparatida_para_osteoporose_txt.pdf.
- 17 -Fuhrman BJ, Schairer C, Gail MH, Boyd-Morin J, Xu X, Sue LY, Buys SS, Isaacs C, Keefer LK, Veenstra TD, Berg CD, Hoover RN, Ziegler RG. Estrogen Metabolism and Risk of Breast Cancer in Postmenopausal Women. J Natl Cancer Inst. 2012; 104(2) 9.
- 18- Stevenson JC. Prevention of osteoporosis: one step forward, two steps back. Menopause int. 2011 Acesso [29nov2011] Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22120943>
- 19- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos - Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Formulário Terapêutico Nacional Rename 2010, Brasília 2010. 313-15.
- 20 - Rizzoli R. Bisphosphonates for post-menopausal osteoporosis: are they all the same? QJM. 2011;104(4):281-300.
- 21- Forteo. Highlights of prescribing information. [acesso em 5 de dez de 2011] Disponível em: <http://pi.lilly.com/us/forteo-pi.pdf>.
- 22- Borgström F, Ström O, Marin F, Kutahov A, Ljunggren O. Cost effectiveness of teriparatide and PTH(1-84) in the treatment of postmenopausal osteoporosis.J Med Econ. 2010.13(3);381-392.
- 23- Lakatos P, Egyetem S, Kar AO, I. Klinika AB. Pharmacologic treatment of osteoporosis. Orv Hetil. 2011. 152 (33) 1320-1326.
- 24 – Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Diretrizes metodológicas: elaboração de pareceres técnico-científicos. Brasília (DF), 2009. 2ª ed.

- 25- Trevisani VFM, Riera R, Mizusaki Imoto A, Saconato H, Atallah AN. Teriparatide (recombinant human parathyroid hormone 1-34) in postmenopausal women with osteoporosis: systematic review. Brazilian Cochrane Center/UNIFESP-BR. São Paulo Med J. 2008; 126 (5): 279-84.
- 26- Guyatt G, Rennie D. Diretrizes para utilização de literatura médica- Fundamentos para a prática clínica baseada em evidências. Porto Alegre: Artmed, 2006.
- 27- Glujovsky D. Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria. Curso de Avaliação de Tecnologia em Saúde – realização do relatório de ATS. 2011; 5ª aula: 3-17.
- 28- Brandão CMR, Lima MG, Silva AL, Silva GD, Guerra Júnior AA, Acúrcio FA. Treatment of postmenopausal osteoporosis in women: a systematic review. Cad Saude Pública; 2008; 24 (sup4):592-606.
- 29- MacLean C, Maglione SNM, McMahon M, Ranganath V, Suttorp M, Mojica W, et al. Systematic review: Comparative effectiveness of treatments to prevent fractures in men and women with low bone density or osteoporosis. American College Physicians. 2008; Volume: 148(3): 197-213.
- 30- Gallacher SJ, Dixon T. Impact of treatments for postmenopausal osteoporosis (bisphosphonates, parathyroid hormone, strontium ranelate, and denosumab) on bone quality: A systematic review. Calcified Tissue International. 2009; 87(6): 469-484.
- 31- Panico AABDE, Lupoli GADE, Marciello FC, Lupoli RB, Cacciapuoti ME, Martinelli AF, Granieri LF, Iacono DB, Lupoli G. Teriparatide vs. alendronate as a treatment for osteoporosis: Changes in biochemical markers of bone turnover, BMD and quality of life. Med Sci Monit. 2011; 17(8):442-448.
- 32- Sethi BK, Chadha M, Modi KD, Prasanna Kumar KM, Mehrotra R, Sriram U. Efficacy of teriparatide in increasing bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis- an Indian experience. Japi.org. 2008; 418-42.
- 33- Prevrhal A, Krege JH, Chen PC, Genant H, Black DM. Teriparatide vertebral fracture risk reduction determined by quantitative and qualitative radiographic assessment. Current Medical Research and Opinion. 2009; 25(4):921-928.
- 34- Bouxsein ML, Chen P, Glass VE, Kallmes DF, Delmas PD, Mitlak BH. Teriparatide and raloxifene reduce the risk of new adjacent vertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis. Results from two randomized controlled trials. J Bone Joint Surg Am. 2009; 91(6):1329-38.

- 35- Cosman F, Eriksen EF , Recknor C, Miller PD , Guañabens N, Kasperk C, Papanastasiou P, Readie A, Rao H, Gasser JA, Bucci-Rechtweg C, Boonen S. Effects of intravenous zoledronic acid plus subcutaneous teriparatide [rhPTH(1-34)] in postmenopausal osteoporosis. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2011;26(3);5003-11.
- 36- Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia Sociedade Brasileira de Reumatologia. Diretrizes Clínicas de Saúde Suplementar: Osteoporose e Tratamento. Associação Médica Brasileira. Agência de Saúde Complementar. 2011:2-19.[Acesso em 15/12/2011] Disponível em: <http://www.projetoDiretrizes.org.br/ans/diretrizes/osteoporose-tratamento.pdf>.
- 37- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health Teriparatide ACP Submission (Forteo – Eli Lilly Canada Inc.) Indication: Severe Osteoporosis in Women. 2010 [acesso 15 dez2011]. Disponível em: http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_Forteo-ACP_March-17-2010.pdf
- 38- AETNA Clinical Policy Bulletin: Teriparatide (Forteo). 2011 [acesso 15dez 2011] Disponível em: http://www.aetna.com/cpb/medical/data/600_699/0666.html.
- 39- Blue Cross Blue Shield of Alabama. Forteo® (teriparatide) Prior Authorization Coverage Criteria. 2011 [acesso 15 dez 2011]. Disponível em: <http://www.bcbsal.org/providers/pharmPolicies/final/0179.pdf>.
- 40- National Institute for Health and Clinical Excellence. Ibandronate, etidronate, risedronate, raloxifene, strontium ranelate and teriparatide for the secondary prevention of osteoporotic fragility fractures in postmenopausal women.2011. [acesso em 15 dez 2011]. Disponível em : <http://guidance.nice.org.uk/TA161>.
- 41- Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, et al. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med*. 2001; 344(19):1434-41.
- 42- Vahle JL, Sato M, Long GG et al. Skeletal changes in rats given daily subcutaneous injection of recombinant human parathyroid hormone (rhPTH(1-34)) for 2 years and relevance to human safety. *Toxicol Pathol*. 2002; 30: 312-321.
- 43- Marcus R, Wang O, Satterwhite J, Mitlak B. The skeletal response to teriparatide is largely independent of age, initial bone mineral density, and prevalent vertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *J Bone Miner Res*. 2003; 18(1):18-23.

- 44- Body JJ, Gaich GA, Scheele WH, et al. A randomized double-blind trial to compare the efficacy of teriparatide [recombinant human parathyroid hormone (1-34)] with alendronate in postmenopausal women with osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87(10):4528-35.
- 45- Lindsay R, Nieves J, Formica C, et al. Randomised controlled study of effect of parathyroid hormone on vertebral-bone mass and fracture incidence among postmenopausal women on estrogen with osteoporosis. *Lancet.* 1997; 350(9077):550-5.
- 46 - Finkelstein JS, Klibanski A, Schaefer EH, Hornstein MD, Schiff I, Neer RM. Parathyroid hormone for the prevention of bone loss induced by estrogen deficiency. *N Engl J Med.* 1994; 331(24):1618-23.
- 47- Borba VZ C; Mañas NCP. The use of PTH in the treatment of osteoporosis. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2010; 54(2):213-19.
- 48- Liu H, Michaud K, Nayak S, Karpf DB, Owens DK, Garber AM. The cost-effectiveness of therapy with teriparatide and alendronate in women with severe osteoporosis. *Arch Intern Med.* 2006; 166(11):1209-17.

Anexo 1. Estudos selecionados para análise dos resumos, segundo o ano de publicação.

NOME DO TRABALHO	AUTORES	ANO PUBLIC.	TIPO ESTUDO
1. Eficácia e segurança da teriparatida (rhPTH, Fortéo) na osteoporose	Ivanoto HS	2011	Rev. Sist.

2. Alendronate for the primary and secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women	Wells George A, et al	2011	Rev. Sist.
3. Managing osteoporosis in primary care: Highlights from osteoporosis Canada guidelines	Klassen L.	2011	Guideline
4. Adherence to osteoporosis treatment	Josse R.G	2011	Guideline
5. Forteo (teriparatide) Prior Authorization Coverage Criteria	Blueshield- USA	2011	Recomendação
6. Effects of intravenous zoledronic acid plus subcutaneous teriparatide [rhPTH(1-34)] in postmenopausal osteoporosis.	Cosman F et al	2011	E. Clínico
7. Updated recommendations for the diagnosis and management of osteoporosis: a local perspective	Raef H et al	2011	E. Clínico
8. A Fracture Does Not Adversely Affect Bone Mineral Density Responses after Teriparatide Treatment.	Unnanuntana A	2011	Ensaio Clínico
9. An 18-month open-label trial of teriparatide in patients with previous parathyroidectomy at continued risk for osteoporotic fractures: An exploratory study	Horowitz B.S.	2011	Ensaio Clínico
10. Cost-Effectiveness of Oral Bisphosphonates for Osteoporosis at Different Ages and Levels of Life Expectancy.	Pham AN	2011	Ensaio Clínico
11. Effects of intravenous zoledronic acid plus subcutaneous teriparatide [rhPTH(1-34)] in postmenopausal osteoporosis	osman F	2011	Ensaio Clínico
12. Parathyroid hormone analogues in the treatment of osteoporosis	Kraenzlin M.E.	2011	Ensaio Clínico
13. Patient preferences for osteoporosis in Spain: A discrete choice experiment	Darbà J.	2011	Ensaio Clínico
14. PINP as an aid for monitoring patients treated with teriparatide.	Tsujimoto M	2011	Ensaio Clínico
15. Regional differences in treatment for osteoporosis. The Global Longitudinal Study of Osteoporosis in Women (GLOW)	Díez-Pérez A.	2011	Ensaio Clínico
16. Secondary prevention program for osteoporotic fractures and long-term adherence to bisphosphonates	Ojeda-Bruno S.	2011	Ensaio Clínico
17. Teriparatide vs. alendronate as a treatment for osteoporosis: Changes in biochemical markers of bone turnover, BMD and quality of life	Panico A.	2011	Ensaio Clínico
18. The waning of teriparatide effect on bone formation markers in postmenopausal osteoporosis is associated with increasing serum levels of DKK1.	Gatti D	2011	Ensaio Clínico
19. Time-dependent changes in skeletal response to teriparatide: escalating vs. constant dose teriparatide (PTH 1-34) in osteoporotic women	Yu EW	2011	Ensaio Clínico
20. Ações judiciais: estratégia da indústria farmacêutica para introdução de novos medicamentos.	Chieff AL, Barata R de CB	2010	Estudo descritivo
21. Formulário terapêutico Nacional Rename 2010	Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos- Departamento de assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos	2010	Legislação
NOME DO TRABALHO	AUTORES	ANO PUBLIC.	TIPO ESTUDO
22. Impact of treatments for postmenopausal osteoporosis (bisphosphonates, parathyroid hormone, strontium ranelate, and denosumab) on bone quality: A systematic review	Gallacher S.J	2010	Rev. Sist.
23. 2010 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada: Summary	Papaioannou A	2010	Guideline

24. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis: Executive summary of recommendations	Watts N.B	2010	Guideline
25. PTH analogues and osteoporotic fractures	Verhaar H.J	2010	Rev. Sist.
26. Osteoporosis - Diagnosis, therapy and prevention	Fassbender W.J.	2010	Guideline
27. Management of the oldest old with osteoporosis	Rizzoli R	2010	Rev. Sist.
28. Clinical Policy Bulletin:Teriparatide (Forteo)	AETNA- USA	2010	Recomendação
29. Parathyroid Hormone for Osteoporosis	Blueshield- USA California	2010	Recomendação
30. The use of PTH in the treatment of osteoporosis	Borba VZ C; Mañas NCP	2010	Rev. Sist.
31. Prescription of anti-osteoporosis drugs during 2004-2007-a nationwide register study in Norway.	Devold HM et al	2010	Rev. Sist.
32. Teriparatide (rDNA origin) injection - severe osteoporosis in women	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health	2010	ATS
33. Effect of osteoporosis treatment on mortality: a meta-analysis	Bolland MJ et al	2010	Rev. Sist.
34. Treatment for osteoporosis in Australian residential aged care facilities: consensus recommendations for fracture prevention	MJA Clinical Guidelines	2010	Guideline
35. Assessment of the relationship between age and the effect of risedronate treatment in women with postmenopausal osteoporosis: a pooled analysis of four studies	Boonen S	2010	Ensaio Clínico
36. Atypical fractures as a potential complication of long-term bisphosphonate therapy	Sellmeyer DE	2010	Ensaio Clínico
37. Bone density consequences of initiation and compliance with therapy for osteoporosis	Yood R.A	2010	Ensaio Clínico
38. Effect of transdermal teriparatide administration on bone mineral density in postmenopausal women.	Cosman F	2010	Ensaio Clínico
39. Effects of teriparatide on bone mineral density and bone turnover markers in Japanese subjects with osteoporosis at high risk of fracture in a 24-month clinical study: 12-Month, randomized, placebo-controlled, double-blind and 12-month open-label phases	Miyauchi A	2010	Ensaio Clínico
40. Effects of teriparatide, alendronate, or both in women with postmenopausal osteoporosis.	Finkelstein JS	2010	Ensaio Clínico
41. Histomorphometric changes by teriparatide in alendronate-pretreated women with osteoporosis.	Stepan JJ	2010	Ensaio Clínico
42. Missed opportunities for osteoporosis treatment in patients hospitalized for hip fracture	Jennings L.A.	2010	Ensaio Clínico
43. Prescription of anti-osteoporosis drugs during 2004-2007-a nationwide register study in Norway	Devold H.M.	2010	Ensaio Clínico
44. Prevalence and trends in low femur bone density among older US adults: NHANES 2005-2006 compared with NHANES III	Looker A.C.	2010	Ensaio Clínico
NOME DO TRABALHO	AUTORES	ANO PUBLIC.	TIPO ESTUDO
45. Risk and benefit of corticosteroids in osteoporosis development in rheumatology	Haugeberg G.	2010	Ensaio Clínico
46. Skeletal integrity and visceral transplantation	Resnick J.	2010	Ensaio Clínico

47. Teriparatide for acceleration of fracture repair in humans: a prospective, randomized, double-blind study of 102 postmenopausal women with distal radial fractures.	Aspenberg P	2010	Ensaio Clínico
48. Who to treat, when to start, what drug and how long	Sambrook P.	2010	Ensaio Clínico
49. Diretrizes Clínicas na Saúde Suplementar. Osteoporose: Tratamento.	Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetria e Sociedade Brasileira de Reumatologia. Agência Nacional de Saúde Suplementar	2009	ATS
50. Osteoporosis in older women	Pham A.N.	2009	Rev. Sist.
51. Evidence-based medicine, clinical practice guidelines, and common sense in the management of osteoporosis	Lewiecki E.M	2009	Guideline
52. The National Osteoporosis Guideline Group's new guidelines: What is new	Bukhari M.	2009	Guideline
53. Guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women and men from the age of 50 years in the UK	Compston J.	2009	Guideline
54. Impact of Osteoporosis Treatment Adherence on Fracture Rates in North America and Europe	Siris E.S	2009	Rev. Sist.
55. Teriparatide versus alendronate for treating glucocorticoid-induced osteoporosis: an analysis by gender and menopausal status.	Langdahl BL et al	2009	E. Clínico
56. Teriparatide (rDNA origin) injection - Osteoporosis (glucocorticoid induced)	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health	2009	ATS
57. Incorporating adherence into health economic modelling of osteoporosis	NHS Economic Evaluation Database	2009	Aval. Econ.
58. Changes of the quality-of-life under the treatment of severe senile osteoporosis with teriparatide	Maugeri D.	2009	Ensaio Clínico
59. Effects of teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis on prior alendronate or raloxifene: differences between stopping and continuing the antiresorptive agent.	Cosman F	2009	Ensaio Clínico
60. Effects of teriparatide retreatment in osteoporotic men and women.	Finkelstein JS	2009	Ensaio Clínico
61. Factors influencing fracture risk, T score, and management of osteoporosis in patients with rheumatoid arthritis in the consortium of rheumatology researchers of north america (CORRONA) registry	Coulson K.A	2009	Ensaio Clínico
62. Knowledge and compliance from patients with postmenopausal osteoporosis treatment	Palacios S	2009	Ensaio Clínico
63. No difference between strontium ranelate (SR) and calcium/vitamin D on bone turnover markers in women with established osteoporosis previously treated with teriparatide: a randomized controlled trial.	Anastasilakis AD	2009	Ensaio Clínico
64. Prevalence and features of osteoporosis in the French general population: The Instant study	Lespessailles E.	2009	Ensaio Clínico
NOME DO TRABALHO	AUTORES	ANO PUBLIC.	TIPO ESTUDO
65. Reduction in fracture rate and back pain and increased quality of life in postmenopausal women treated with teriparatide: 18-month data from the European Forsteo Observational Study (EFOS)	Langdahl B.L.	2009	Ensaio Clínico

66. Relationship between duration of teriparatide therapy and clinical outcomes in postmenopausal women with osteoporosis.	Lindsay R	2009	Ensaio Clínico
67. Retreatment with teriparatide one year after the first teriparatide course in patients on continued long-term alendronate.	Cosman F	2009	Ensaio Clínico
68. Sequential treatment of severe postmenopausal osteoporosis after teriparatide: final results of the randomized, controlled European Study of Forsteo (EUROFORS).	Eastell R	2009	Ensaio Clínico
69. Teriparatide and raloxifene reduce the risk of new adjacent vertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis. Results from two randomized controlled trials.	Bouxsein ML	2009	Ensaio Clínico
70. Teriparatide versus alendronate for treating glucocorticoid-induced osteoporosis: An analysis by gender and menopausal status	Langdahl B.L.	2009	Ensaio Clínico
71. Teriparatide vertebral fracture risk reduction determined by quantitative and qualitative radiographic assessment.	Prevrhal S	2009	Ensaio Clínico
72. Trend in incidence of osteoporosis-related fractures among 40- to 69-year-old women: Analysis of a large insurance claims database, 2000-2005	Islam S.	2009	Ensaio Clínico
73. Vertebral fracture risk is reduced in women who lose femoral neck BMD with teriparatide treatment.	Watts NB	2009	Ensaio Clínico
74. Improvement in health-related quality of life in osteoporosis patients treated with teriparatide.	Lau NA et al	2008.	E. Clínico
75. Teriparatide (recombinant human parathyroid hormone 1-34) in postmenopausal women with osteoporosis: systematic review	Trevisani V et al	2008	Rev. Sist.
76. Combination anabolic and antiresorptive therapy for osteoporosis: Opening the anabolic window	Bilezikian J.P.	2008	Guideline
77. Parathyroid hormone for the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis: A systematic review	Chu J.-C.	2008	Rev. Sist.
78. Guidelines for the management of osteoporosis	Pfeilschifter J.	2008	Guideline
79. Pharmacologic treatment of low bone density or osteoporosis to prevent fractures: A clinical practice guideline from the American College of Physicians	Qaseem A	2008	Guideline
80. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women	Kanis J.A.	2008	Rev. Sist.
81. Systematic review: Comparative effectiveness of treatments to prevent fractures in men and women with low bone density or osteoporosis	MacLean C.	2008	Rev. Sist.
82. Treatment of postmenopausal osteoporosis in women: a systematic review	Brandão, CMR	2008	Rev. Sist.
83. Alendronate, etidronate, risedronate, raloxifene, strontium ranelate and teriparatide for the secondary prevention of osteoporotic fragility fractures in postmenopausal women	National Institute for Health and Clinical Excellence - Technology Appraisals	2008	Rev. Sist.
84. Teriparatide - For the treatment of osteoporosis in men at increased risk of fracture	Scottish Medicines Consortium	2008	Rev. Sist.
85. Alendronate, etidronate, risedronate, raloxifene and strontium ranelate for the primary prevention of osteoporotic fragility fractures in postmenopausal women	National Institute for Health and Clinical Excellence - Technology Appraisals	2008	Rev. Sist.
NOME DO TRABALHO	AUTORES	ANO PUBLIC.	TIPO ESTUDO
86. Cost effectiveness of the German screen-and-treat strategy for postmenopausal osteoporosis	NHS Economic Evaluation Database	2008	Aval. Econ.

87. Guideline for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women and men from the age of 50 years in the UK	National Library of Guidelines (UK)	2008	Guideline
88. Clinical pharmacists boost success of osteoporosis outreach effort	Olegario R.	2008	Ensaio Clínico
89. Cost effectiveness of the German screen-and-treat strategy for postmenopausal osteoporosis	Mueller D	2008	Ensaio Clínico
90. Early responsiveness of women with osteoporosis to teriparatide after therapy with alendronate or risedronate.	Miller PD	2008	Ensaio Clínico
91. Effect of raloxifene after recombinant teriparatide [hPTH(1-34)] treatment in postmenopausal women with osteoporosis.	Adami S	2008	Ensaio Clínico
92. Effect of teriparatide on bone mineral density and biochemical markers in Japanese women with postmenopausal osteoporosis: A 6-month dose-response study	Miyauchi A	2008	Ensaio Clínico
93. Effects of previous antiresorptive therapy on the bone mineral density response to two years of teriparatide treatment in postmenopausal women with osteoporosis.	Boonen S	2008	Ensaio Clínico
94. Effects of teriparatide on serum calcium in postmenopausal women with osteoporosis previously treated with raloxifene or alendronate.	Wermers RA	2008	Ensaio Clínico
95. Effects of two years of daily teriparatide treatment on BMD in postmenopausal women with severe osteoporosis with and without prior antiresorptive treatment.	Obermayer-Pietsch BM	2008	Ensaio Clínico
96. Efficacy of teriparatide in increasing bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis--an Indian experience.	Sethi BK	2008	Ensaio Clínico
97. Head-to-head comparison of risedronate vs. teriparatide on bone turnover markers in women with postmenopausal osteoporosis: a randomised trial	Anastasilakis AD	2008	Ensaio Clínico
98. Improvement in health-related quality of life in osteoporosis patients treated with teriparatide	Lau A.N.	2008	Ensaio Clínico
99. Mechanisms of the anabolic effects of teriparatide on bone: Insight from the treatment of a patient with pycnodysostosis	Chavassieux P	2008	Ensaio Clínico
100. New horizons for zoledronic acid: Results of the HORIZON trials in postmenopausal women with osteoporosis and after hip fracture	Donggrel S.A.	2008	Ensaio Clínico
101. Osteoporosis pharmacotherapy and counseling services in US ambulatory care clinics: Opportunities for multidisciplinary interventions	Teschemaker A.	2008	Ensaio Clínico
102. Relationship between duration of compliant bisphosphonate use and the risk of osteoporotic fractures	Meijer W.M.	2008	Ensaio Clínico
103. The care gap in diagnosis and treatment of women with a fragility fracture	Bessette L.	2008	Ensaio Clínico

Anexo 2. Estudos selecionados para leitura completa e motivo de exclusão, segundo o ano de publicação.

NOME DO TRABALHO	AUTORES	ANO PUBLIC.	TIPO ESTUDO	MOTIVO DE EXCLUSÃO
1. Eficácia e segurança da teriparatida (rhPTH, Fortéo) na osteoporose	Ivanoto HS Rev Acta Médica Misericórdia	2011	Rev. Sist.	Revisão narrativa
2. Alendronate for the primary and secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women	Wells George A, Cranney Ann, Peterson Joan, Boucher Michel, Shea Beverley, Welch Vivian, Coyle Doug, Tugwell Peter	2011	Rev. Sist.	Não aborda rc PTH 1-34
3. Forteo (teriparatide) Prior Authorization Coverage Criteria	Blueshield- USA Alabama atualizado em 13/4/2011	2011	Recomendação	SELECIONADO
4. Teriparatide vs. alendronate as a treatment for osteoporosis: Changes in biochemical markers of bone turnover, BMD and quality of life.	Panico A. et al	2011	Ensaio Clínico	SELECIONADO
5. Effects of intravenous zoledronic acid plus subcutaneous teriparatide [rhPTH(1-34)] in postmenopausal osteoporosis.	Cosman F et al	2011	Ensaio Clínico	SELECIONADO
6. Impact of treatments for postmenopausal osteoporosis (bisphosphonates, parathyroid hormone, strontium ranelate, and denosumab) on bone quality: A systematic review	Gallacher S.J Calcified Tissue International 87:6	2010	Rev. Sist.	SELECIONADO
7. PTH analogues and osteoporotic fractures	Verhaar H.J Expert Opinion on Biological Therapy 10:9	2010	Rev. Sist.	Artigo de opinião
8. Management of the oldest old with osteoporosis	Rizzoli R European Geriatric Medicine 1:1	2010	Rev. Sist.	Revisão narrativa
9. Clinical Policy Bulletin: Teriparatide (Forteo)	AETNA- USA atualizado em 22/10/2010	2010	Recomendação	SELECIONADO
10. Parathyroid Hormone for Osteoporosis	Blueshield- USA California atualizado em 10/11/2010	2010	Recomendação	Orientações para pacientes
11. The use of PTH in the treatment of osteoporosis	Borba VZ C; Mañas NCP Arq Bras Endocrinol Metabol; 54(2): 213-219	2010	Rev. Sist.	Revisão narrativa
12. Prescription of anti-osteoporosis drugs during 2004-2007-a nationwide register study in Norway.	Devold HM, Døug GM, Tverdal A, Furu K, Meyer HE, Falch JA, Sogaard AJ. Eur J Clin Pharmacol	2010	Rev. Sist.	Estudo de prevalência

NOME DO TRABALHO	AUTORES	ANO PUBLIC.	TIPO ESTUDO	MOTIVO DE EXCLUSÃO
13. Teriparatide (rDNA origin) injection - severe osteoporosis in women	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health 2010	2010	ATS	SELECIONADO
14. Effect of osteoporosis treatment on mortality: a meta-analysis	Bolland MJ, Grey AB, Gamble GD, Reid IR	2010	Rev. Sist.	Não avaliou rc PTH 1-34
15. Effects of teriparatide on bone mineral density and bone turnover markers in Japanese subjects with osteoporosis at high risk of fracture in a 24-month clinical study: 12-Month, randomized, placebo-controlled, double-blind and 12-month open-label phases	Miyauchi A. et al	2010	Ensaio Clínico	Estudo incluiu homens
16. Effect of transdermal teriparatide administration on bone mineral density in postmenopausal women.	Cosman F et al	2010	Ensaio Clínico	Comparação entre vias de administração
17. Diretrizes Clínicas na Saúde Suplementar. Osteoporose: Tratamento.	Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetria e Sociedade Brasileira de Reumatologia. Agência Nacional de Saúde Suplementar;	2009	ATS	SELECIONADO
18. Osteoporosis in older women	Pham A.N. Clinical Geriatrics 17:10	2009	Rev. Sist.	Artigo de opinião
19. Impact of Osteoporosis Treatment Adherence on Fracture Rates in North America and Europe	Siris E.S American Journal of Medicine 122:2	2009	Rev. Sist.	Não avalia osteoporose
20. Teriparatide and raloxifene reduce the risk of new adjacent vertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis. Results from two randomized controlled trials.	Bouxsein ML	2009	Ensaio Clínico	SELECIONADO
21. Reduction in fracture rate and back pain and increased quality of life in postmenopausal women treated with teriparatide: 18-month data from the European Forsteo Observational Study (EFOS)	Langdahl B.L. et al	2009	Ensaio Clínico	Estudo observacional
22. Vertebral fracture risk is reduced in women who lose femoral neck BMD with teriparatide treatment.	Watts NB et al	2009	Ensaio Clínico	Análise de casos que não responderam à terapêutica

NOME DO TRABALHO	AUTORES	ANO PUBLIC.	TIPO ESTUDO	MOTIVO DE EXCLUSÃO
23. Teriparatide vertebral fracture risk reduction determined by quantitative and qualitative radiographic assessment.	Prevrhal S et al	2009	Ensaio Clínico	SELECIONADO
24. Teriparatide (recombinant human parathyroid hormone 1-34) in postmenopausal women with osteoporosis: systematic review	Trevisani VFM, Riera R, Mizusaki Imoto A, Saconato H, Atallah A N	2008	Rev. Sist.	SELECIONADO
25. Parathyroid hormone for the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis: A systematic review	Chu J.-C. Chinese Journal of Evidence-Based Medicine 8:10	2008	Rev. Sist.	Texto em Mandarim
26. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women	Kanis J.A. Osteoporosis International 19:4	2008	Rev. Sist.	Não inclui rc PTH 1-34
27. Systematic review: Comparative effectiveness of treatments to prevent fractures in men and women with low bone density or osteoporosis	MacLean C. Annals of Internal Medicine 148:3 (197-213	2008	Rev. Sist.	SELECIONADO
28. Treatment of postmenopausal osteoporosis in women: a systematic review	Brandão, CMR; Lima, MG; Silva, AL; Silva, GD; Guerra Júnior, AA; Acúrcio, FA Cad Saude Publica; 24(supl.4): s592-s606	2008	Rev. Sist.	SELECIONADO
29. Alendronate, etidronate, risedronate, raloxifene, strontium ranelate and teriparatide for the secondary prevention of osteoporotic fragility fractures in postmenopausal women	National Institute for Health and Clinical Excellence - Technology Appraisals	2008	ATS	SELECIONADO
30. Efficacy of teriparatide in increasing bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis--an Indian experience.	Sethi BK et al	2008	Ensaio Clínico	SELECIONADO