

The logo for C:ATES, featuring a stylized 'C' with a colon inside, followed by the word 'ATES' in a bold, sans-serif font.

**CENTRO COLABORADOR DO SUS  
AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS  
& EXCELÊNCIA EM SAÚDE**

**PARECER TÉCNICO-CIENTÍFICO  
PTC 08/2015**

**Eficácia, segurança e custo-efetividade do  
ácido zoledônico no tratamento da doença de  
Paget**

**Efficacy, safety and cost-effectiveness of zoledronic acid  
for the treatment of Paget's disease**

**Eficacia, seguridad y coste-efectividad del ácido zoledrónico  
para el tratamiento de la enfermedad de Paget**

**Belo Horizonte  
2016**

**Faculdade de Farmácia - UFMG  
Dep. de Farmácia Social  
[www.cates.org.br](http://www.cates.org.br)**

**UNIVERSIDADE FEDERAL  
DE MINAS GERAIS**



**UFMG**

2016. CCATES.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da área técnica. Este estudo é parte integrante do Projeto “Centro Colaborador do SUS/MG para Estudos Farmacoeconômicos e Epidemiológicos” e tem por objetivo subsidiar a tomada de decisão, mas não expressa decisão formal para fins de incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS).

*Informações:*

CENTRO COLABORADOR DO SUS: AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS E EXCELÊNCIA EM SAÚDE - CCATES

Faculdade de Farmácia UFMG

Av. Presidente Antônio Carlos 6627 Campus Pampulha

CEP: 31270-901, Belo Horizonte – MG

Tel.: (31) 3409-6394

Home Page: <http://www.ccates.org.br>

*Elaboração:*

Me. Haliton Alves de Oliveira Junior  
Programa de Pós-Graduação em  
Medicamentos e Assistência Farmacêutica  
UFMG

Bruna de Oliveira Ascef Programa de Pós-  
Graduação em Medicamentos e  
Assistência Farmacêutica UFMG

*Revisão Técnica:*

Profa. Dra. Alessandra Maciel Almeida  
Faculdade de Ciências Médicas de Minas  
Gerais  
CCATES/UFMG

Prof. Me. Robinson Esteves Santos Pires  
Faculdade de Medicina da UFMG  
Médico Ortopedista

Prof. Dr. Augusto Afonso Guerra Júnior  
Faculdade de Farmácia da UFMG  
CCATES/UFMG



### **DECLARAÇÃO DE POTENCIAIS CONFLITOS DE INTERESSE**

Nenhum dos autores recebe qualquer patrocínio da indústria ou participa de qualquer entidade de especialidade ou de pacientes que possa representar conflitos de interesse.

## RESUMO EXECUTIVO

**Intensidade da recomendação:** Fraca a favor do uso da tecnologia em saúde.

**Tecnologia:** Ácido zoledrônico

**Indicação:** Tratamento da doença de Paget - osteíte deformante

**Caracterização da tecnologia:** O ácido zoledrônico pertence à classe de bisfosfonados contendo nitrogênio e atua especificamente nos ossos. É um inibidor da reabsorção óssea mediada por osteoclastos.

**Pergunta:** O ácido zoledrônico é mais eficaz e seguro no tratamento da doença de Paget do que os medicamentos fornecidos pelo SUS ou demais alternativas terapêuticas?

**Busca e análise das evidências científicas:** Foram pesquisadas as bases de dados eletrônicas Medline (via pubmed) e The Cochrane Library. Foram incluídos ensaios clínicos randomizados e controlados (ECR) que avaliassem a eficácia do ácido zoledrônico no tratamento da doença de Paget comparado aos medicamentos disponíveis no SUS: alendronato, risedronato, pamidronato, raloxifeno, calcitonina, calcitriol e carbonato de cálcio mais colecalciferol. Adicionalmente, foram pesquisados guias terapêuticos, avaliações de tecnologias de saúde e avaliações econômicas.

**Resumo dos resultados encontrados:** Foram incluídos seis ECR e três guias clínicos. Nenhum estudo de avaliação de tecnologia em saúde foi encontrado. Todos os seis ECR incluídos nesse PTC apresentaram resultados de desfechos favoráveis ao ácido zoledrônico, como remissão da doença, redução da dor e melhora na qualidade de vida dos pacientes. Esses ensaios foram classificados como sendo de qualidade moderada, devido a aspectos técnicos na condução do estudo e análises de dados. Dos ECR incluídos, dois compararam o ácido zoledrônico versus risedronato, um comparou ácido zoledrônico versus pamidronato e três compararam ácido zoledrônico versus placebo. Os desfechos laboratoriais principais relacionados à doença de Paget (redução dos níveis séricos de fosfatase alcalina e produtos do colágeno) se mostraram significantes a favor do ácido zoledrônico frente a todos os comparadores, na maioria dos ECR incluídos. Não foram avaliados desfechos finalísticos, como a incidência de fraturas.

**Recomendação:** Recomenda-se fracamente o uso do ácido zoledrônico como alternativa para o tratamento da doença de Paget. Esse medicamento apresentou resultados favoráveis para desfechos intermediários e nas análises de custo-efetividade. Além disso, o custo de tratamento com o medicamento no Brasil foi favorável em relação às alternativas do SUS. Por outro lado, os desfechos finalísticos da doença de Paget avaliados não permitem concluir sobre a eficácia do ácido zoledrônico na redução de fraturas, quedas ou outros resultados clínicos.

## ABSTRACT

**Strength of recommendation:** Weak in favor of using the health technology

**Technology:** Zoledronic acid

**Indication:** Paget's disease treatment

**Characterization of technology:** Zoledronic acid belongs to the bisphosphonate class containing nitrogen and acts specifically on bone. It is an inhibitor of osteoclast-mediated bone resorption.

**Question:** Is zoledronic acid more effective and safe in the treatment of Paget's disease than medicines provided by SUS or other therapeutic alternatives?

**Search and analysis of scientific evidence:** We searched electronic databases Medline (via Pubmed) and The Cochrane Library. Randomized controlled trials (RCTs) that evaluated the efficacy of zoledronic acid in the treatment of Paget's disease compared to available drugs in the SUS alendronate, risedronate, pamidronate, raloxifene, calcitonin, calcitriol and calcium carbonate associated with cholecalciferol were included. In addition, we found therapeutic guidelines regarding Paget's disease. In this study, we do not found any health technology assessment.

**Summary of results:** Six RCTs and three clinical guidelines were included. All six RCTs included in this study presented outcomes favorable to zoledronic acid, as remission, pain reduction and increase quality of life. The trials were classified as being moderate quality due to technical aspects in conducting the study and data analysis. Of the included RCTs, two compared zoledronic acid versus risedronate, one compared zoledronic acid versus pamidronate and three compared zoledronic acid versus placebo. The main laboratory outcomes related to Paget's disease (reduced serum levels of alkaline phosphatase and collagen products) were significant in favor of zoledronic acid across all comparators in the majority of the RCTs included. Finalistic outcomes such as the incidence of fractures had not assessed.

**Recommendation:** In weakly we recommend the use of zoledronic acid as an alternative for the treatment of Paget's disease. This medicine showed favorable results for intermediate outcomes and in the cost-effectiveness analyzes. Moreover, the cost of treatment with zoledronic acid in Brazil was favorable compared to SUS alternatives. On the other hand, the hard outcomes of Paget's disease assessed did not allow for conclusions about the efficacy of zoledronic acid in reducing fractures, falls or other clinical outcomes.

## RESUMEN

**Recomendación Fuerza:** Débil en favor del uso de la tecnología de la salud.

**Tecnología:** El ácido zoledrónico

**Indicación:** Tratamiento de Paget- osteítis deformante enfermedad

**Caracterización de la tecnología:** El ácido zoledrónico pertenece a la clase de los bisfosfonatos que contienen nitrógeno y actúa específicamente sobre el hueso. Es un inhibidor de la resorción ósea mediada por osteoclastos.

**Pregunta:** Ácido zoledrónico es más eficaz y segura en el tratamiento de la enfermedad de los medicamentos proporcionados por alternativas terapéuticas SUS u otros de Paget?

**Búsqueda y análisis de la evidencia científica:** Se realizaron búsquedas en bases de datos electrónicas MEDLINE (vía PubMed) y The Cochrane Library. Ensayos controlados aleatorios que se incluyeron (ECA) que evaluaron la eficacia del ácido zoledrónico en el tratamiento de la enfermedad de Paget en comparación con los fármacos disponibles en el SUS: alendronato, risedronato, pamidronato, raloxifeno, calcitonina, calcitriol y carbonato de calcio más colesteciferol. Además, se seleccionaron las guías terapéuticas. Sin la tecnología sanitaria estudio de evaluación encontró.

**Resumen de los resultados:** Seis ECA y tres guías clínicas fueron incluidos. Los seis ECA incluidos en esta PTC presentan los resultados de los resultados favorables de ácido zoledrónico, como remisión, reducción del dolor y la mejora en la calidad de vida de los pacientes. Estos ensayos fueron clasificados como de calidad moderada debido a aspectos técnicos en la realización del estudio y análisis de datos. De los ECA incluidos, dos compararon ácido zoledrónico frente a risedronato, un ácido zoledrónico en comparación contra el pamidronato y el zoledrónico comparado tres frente a ácido placebo. Los principales resultados de laboratorio relacionados con la enfermedad de Paget (reducción de los niveles séricos de fosfatasa alcalina y productos de colágeno) fueron clínicamente significativas a favor del ácido zoledrónico en todos los comparadores, en la mayoría de los ECA incluidos.

**Recomendación:** Se recomienda débilmente utilizar el ácido zoledrónico como una alternativa para el tratamiento de la enfermedad de Paget. Este medicamento mostró resultados favorables para los resultados intermedios y en el análisis económico. Además, el costo del tratamiento con el medicamento en Brasil fue favorable en comparación con las alternativas de SUS. Por otra parte, los resultados duros de la enfermedad de Paget evaluados no permiten conclusiones acerca de la eficacia del ácido zoledrónico en la reducción de fracturas, caídas u otros resultados clínicos.

### **LISTA DE ABREVIATURAS**

CTX-II	Colágeno tipo II C-telopectídeos
DP	Doença de Paget
D-Pyd	Deoxypyridinolina
ECRs	Ensaio clínicos randomizados
FAS	Fosfatase alcalina sérica
FPS	Farnesilpirofosfosintase
NERI	Neridronato
NTX	N-telopectídeos
P1CP	Propectídeos do colágeno tipo 1 extensão C-terminal
P1NP	Propectídeos do procolágeno tipo N-terminal
PAM	Pamidronato
RIS	Risedronato
SUS	Sistema Único de Saúde
ZOL	Ácido zoledrônico
$\alpha$ -CTX	Colágeno tipo I C-telopectídeos não isomerizados
$\beta$ -CTX	Colágeno tipo I C-telopectídeos $\beta$ -isomerizados

### LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1.</b> Busca bibliográfica por ECR realizada em 02/02/2015. ....	18
<b>Tabela 2.</b> Resultados dos principais desfechos .....	29
<b>Tabela 3.</b> Resultados dos ECR. Continua .....	30
<b>Tabela 4.</b> Resultados de Segurança.....	37

### LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b> Fluxograma de tratamento da doença de Paget (Adaptado de BRASIL, 2012). ....	13
<b>Figura 2.</b> Fluxograma da seleção de ECR para a construção do PTC.....	20

### LISTA DE QUADROS

<b>Quadro 1.</b> Eixos norteadores para elaboração da pergunta (PICO) .....	9
<b>Quadro 2.</b> Custo anual do tratamento de bisfosfonatos indicados para tratamento da doença de Paget. ....	16
<b>Quadro 3.</b> Parâmetros para avaliação da qualidade dos ECR incluídos. ....	22

**SUMÁRIO**

<b>1.</b>	<b>CONTEXTO .....</b>	<b>8</b>
<b>2.</b>	<b>PERGUNTA .....</b>	<b>9</b>
<b>3.</b>	<b>INTRODUÇÃO .....</b>	<b>10</b>
<b>3.1.</b>	<b>Doença de Paget: aspectos clínicos e epidemiológicos .....</b>	<b>10</b>
<b>3.2.</b>	<b>Tratamento .....</b>	<b>12</b>
<b>3.2.1.</b>	<b>Descrição da tecnologia avaliada .....</b>	<b>14</b>
<b>3.2.2.</b>	<b>Descrição das alternativas terapêuticas .....</b>	<b>14</b>
<b>4.</b>	<b>BASES DE DADOS E ESTRATÉGIA DE BUSCA .....</b>	<b>18</b>
<b>5.</b>	<b>CRITÉRIOS DE SELEÇÃO DOS ESTUDOS .....</b>	<b>20</b>
<b>6.</b>	<b>AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA .....</b>	<b>21</b>
<b>7.</b>	<b>RESULTADOS DOS ESTUDOS SELECIONADOS.....</b>	<b>23</b>
<b>7.1.</b>	<b>Descrição dos estudos incluídos.....</b>	<b>23</b>
<b>7.2.</b>	<b>Resultados de eficácia .....</b>	<b>25</b>
<b>7.2.1.</b>	<b>Redução dos níveis de fosfatase alcalina séria (FAS).....</b>	<b>25</b>
<b>7.2.2.</b>	<b>Redução da <math>\alpha</math> -CTX-I .....</b>	<b>26</b>
<b>7.2.3.</b>	<b>Redução dos níveis urinários de <math>\beta</math>-CTX-I.....</b>	<b>26</b>
<b>7.2.4.</b>	<b>Redução dos níveis urinários de moléculas de colágeno C- telopeptídeo tipo II (CTX-II) .....</b>	<b>27</b>
<b>7.2.5.</b>	<b>Qualidade de Vida (QV) .....</b>	<b>27</b>
<b>8.</b>	<b>RESULTADOS DE SEGURANÇA .....</b>	<b>35</b>
<b>9.</b>	<b>GUIAS CLÍNICOS.....</b>	<b>38</b>
<b>10.</b>	<b>ESTUDOS ECONÔMICOS SOBRE A UTILIZAÇÃO DO ÁCIDO ZOLEDRÔNICO .....</b>	<b>40</b>
<b>11.</b>	<b>RECOMENDAÇÃO .....</b>	<b>42</b>
	<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>44</b>
	<b>ADENDO 1 – CRITÉRIOS PARA A AVALIAÇÃO DA QUALIDADE .....</b>	<b>47</b>



## **1. CONTEXTO**

Desde de 2015, o Centro Colaborador do SUS (CCATES/UFMG) tem observado demandas judiciais e debates no âmbito do Comitê Executivo de Saúde – MG do Conselho Nacional de Justiça, demandando a elaboração de um parecer técnico científico sobre eficácia e segurança do medicamento ácido zoledrônico para o tratamento de pacientes com doença de Paget.

O Centro Colaborador do SUS é um núcleo de cooperação técnico-científica que integra a Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias de Saúde (REBRATS), e tem, dentre outras atribuições, a função de elaborar pareceres independentes a fim de subsidiar a defesa técnica junto ao Poder Judiciário.

Este parecer possui caráter informativo, portanto as recomendações e conclusões apresentadas não refletem, necessariamente, a opinião dos gestores do Sistema Único de Saúde. No processo de elaboração, buscou-se atender às Diretrizes Metodológicas propostas pelo Ministério da Saúde para a elaboração de pareceres técnico-científicos (PTC). Objetiva-se com a elaboração deste PTC embasar a tomada de decisão de juízes, defensores públicos e promotores, bem como dos gestores em saúde, visando ao bem comum, à efetividade e à eficiência do Sistema Único de Saúde.

## 2. PERGUNTA

O objetivo deste PTC é analisar as evidências científicas disponíveis, atualmente, sobre a eficácia e a segurança do uso do ácido zoledrônico para o tratamento da doença de Paget.

Para sua elaboração, estabeleceu-se a seguinte pergunta, cuja estruturação encontra-se no **Quadro 1**.

**Quadro 1.** Eixos norteadores para elaboração da pergunta (PICO)

<b>População</b>	Adultos diagnosticados com doença de Paget
<b>Intervenção</b>	Ácido zoledrônico
<b>Comparações</b>	Placebo Alendronato, risedronato, pamidronato, raloxifeno, calcitonina, calcitriol e carbonato de cálcio mais colecalciferol.
<b>Desfechos (<i>outcomes</i>)</b>	Redução no nível da fosfatase alcalina sérica Redução nos níveis de moléculas de: colágeno tipo I C-telopeptídeos não isomerizados ( $\alpha$ -CTX); $\beta$ -isomerizados ( $\beta$ -CTX); colágeno C-telopeptídeo tipo II (CTX-II) Incidência de fraturas Dor Qualidade de vida

**Pergunta:** O ácido zoledrônico é mais eficaz e seguro no tratamento da doença de Paget do que os medicamentos fornecidos pelo SUS ou demais alternativas terapêuticas?

### 3. INTRODUÇÃO

#### 3.1. Doença de Paget: aspectos clínicos e epidemiológicos

A doença de Paget óssea (DP) ou osteíte deformante (*osteitis deformans*) é uma doença osteometabólica focal. O local acometido adquire uma forma em mosaico, com estrutura inferior ao osso normal, deformando-se facilmente com sobrecargas e com forças tensionais dos músculos, o que leva a várias deformações (COLINA et al., 2008). As características morfológicas da doença de Paget dividem-se em três fases: fase osteolítica (reabsorção inicial); fase osteolítica-osteoblástica (vascular com reparação osteoblástica); e fase osteoesclerótica (de cicatrização). Cada fase pode apresentar duas formas de acordo com os segmentos ósseos acometidos: localizada ou monostática (atinge um osso ou parte dele) ou generalizada ou polioestática (compromete vários ossos). Inicialmente se caracteriza por áreas aumentadas de reabsorção óssea mediada por osteoclastos, seguida de desorganizada e excessiva formação óssea, o que resulta em desestruturação da arquitetura nos tecidos acometidos, levando ao aumento de volume e maior fragilidade óssea, que podem se manifestar com dor, fraturas, deformidades ou compressão de estruturas vasculares e nervosas (VAN STAA et al. 2002; WHYTE, 2006). No Brasil, em estudo realizado em Recife, verificou-se que os principais sítios comprometidos foram: vértebras, ossos longos dos membros inferiores, pélvis e crânio (BANDEIRA et al., 1999). Alguns estudos conduzidos em países da Europa mostraram que as principais áreas do corpo afetadas são pélvis e sacro; cabeças de fêmur e todas as vértebras lombares (POÓR et al., 2006; COOPER et al., 2006; COOPER et al., 1999).

A DP é quase cinco vezes mais comum em pacientes com idade acima de 85 anos do que com menos de 60 anos. A doença é rara em pessoas com idade inferior a 40 anos e é considerada um pouco mais comum nos homens (RALSTON, 2008) (WHITE & RUSHBROOK, 2013). A etiologia da doença ainda não foi totalmente elucidada e tem sido objeto de controvérsias - a maioria das evidências suporta a influência de fatores ambientais e genéticos, mas outras propostas incluem distúrbios vasculares, imunológicos e metabólicos (THEODOROU et al. 2011). A doença tem distribuição geográfica variável, sendo mais comum no Reino Unido e Europa Ocidental e em outros países de ascendência britânica. Nas áreas de alta prevalência pode estar presente em até 5%

das mulheres e 8% dos homens acima de 80 anos (FERRAZ-DE-SOUZA& CORREA, 2013). No Brasil, existem poucos dados consistentes sobre a prevalência da doença. Em estudo realizado em Recife, a prevalência foi de 1%, com predominância em pacientes de descendência Europeia (BANDEIRA et al. 1999). Outro estudo conduzido em Minas Gerais com idosos com idade maior ou igual a 60 anos (622 mulheres e 188 homens) demonstrou prevalência semelhante (CUNHA& MOURA, 1993).

A DP normalmente é assintomática em 70-95% dos casos (WHITE & RUSHBROOK, 2013) e suas manifestações sintomáticas são incomuns na prática clínica, sendo caracterizados de acordo com a extensão da doença, os ossos afetados e o surgimento de complicações. Isso dificulta o diagnóstico precoce e torna a DP uma doença de diagnóstico tardio ou com achados acidentais (GRANDI et al., 2005). O principal método diagnóstico para doença de Paget é o radiológico, tendo como principais características as lesões osteolíticas (lesões em forma de chama de vela em ossos longos e osteoporose circunscrita no crânio); ossos aumentados de tamanho, espessamento cortical e alterações escleróticas (DELMAS; MEUNIER, 1997). Geralmente o diagnóstico é incidental obtido por meio de achados em exames radiológicos ou por níveis elevados de fosfatase alcalina sérica (FAS) nos exames laboratoriais. Em pacientes com DP não tratada, observou-se a atividade da FAS elevada em 85% dos pacientes (SILVERMAN, 2008). Nos pacientes sintomáticos, os principais achados encontrados são a dor e as deformidades ósseas (BRASIL, 2012).

O objetivo do tratamento é restaurar o metabolismo ósseo normal, alívio da dor óssea e prevenção das complicações futuras, em particular deformidade óssea, osteoartrites secundárias, fraturas e compressão das estruturas nervosas (DELMAS; MEUNIER, 1997).

As indicações para o tratamento incluem o alívio dos sintomas causados pela doença metabolicamente ativa, preparo para reduzir o sangramento na cirurgia ortopédica para reduzir sangramento, hipercalcemia por imobilização e prevenção da progressão da doença (LYLES et al., 2001). Para medir a atividade da DP em pacientes em tratamento, e avaliar a eficácia da terapia geralmente utiliza-se a mensuração de marcadores bioquímicos de remodelação óssea (WHYTE, 2006), que podem ser definidos como substâncias que retratam a formação ou a reabsorção óssea (VIEIRA, 2007). Como a formação depende da ação dos osteoblastos, os marcadores de formação óssea medem produtos

decorrentes da ação dessas células. Da mesma forma, os marcadores de reabsorção óssea medem a ação dos osteoclastos, que é o principal tipo celular envolvido na reabsorção da matriz óssea. Consequentemente, no caso dos marcadores de formação, são todos fruto de síntese osteoblástica, enquanto os de reabsorção são produto da atuação do osteoclasto sobre a matriz óssea. Marcadores bioquímicos relacionados à formação óssea são a FAS e moléculas de propeptídioprolágeno tipo 1 C-terminal (P1CP) e propeptídioprolágeno tipo 1 N-terminal (P1NP). Os marcadores bioquímicos relacionados à reabsorção óssea são a hidroxiprolina urinária, deoxipiridinolina(D-Pyr), piridinolinas,N-telopeptídeo(NTX) e moléculas de degradação do colágeno C- telopeptídeo(CTX) tipo I (CTX-I) e tipo 2(CTX-II).

Os índices dos marcadores podem ser utilizados no acompanhamento do tratamento e considera-se remissão da doença quando se atinge níveis normais dos marcadores bioquímicos, como a fosfatase alcalina (WHITE & RUSHBROOK, 2013). A FAS é o marcador mais amplamente utilizado e disponível. Considera-se remissão parcial, quando há queda de mais de 50% dos marcadores, entre 3 a 6 meses após o curso de tratamento. A fosfatase alcalina deve ser dosada a cada 3 a 6 meses após o curso da terapia e um novo tratamento deverá ser realizado se a fosfatase alcalina estiver acima do normal ou acima do nadir prévio.

Os medicamentos disponíveis para o tratamento da doença são: Calcitonina de salmão, Etidronato, Pamidronato, Alendronato, Tiludronato, Clodronato, Risedronato e Zoledronato. Os bisfosfonatos atualmente registrados no Brasil são: alendronato, ibandronato, risedronato, pamidronato, clodronato e ácido zoledrônico. O etidronato não possui registro vigente no Brasil (BRASIL, 2015).

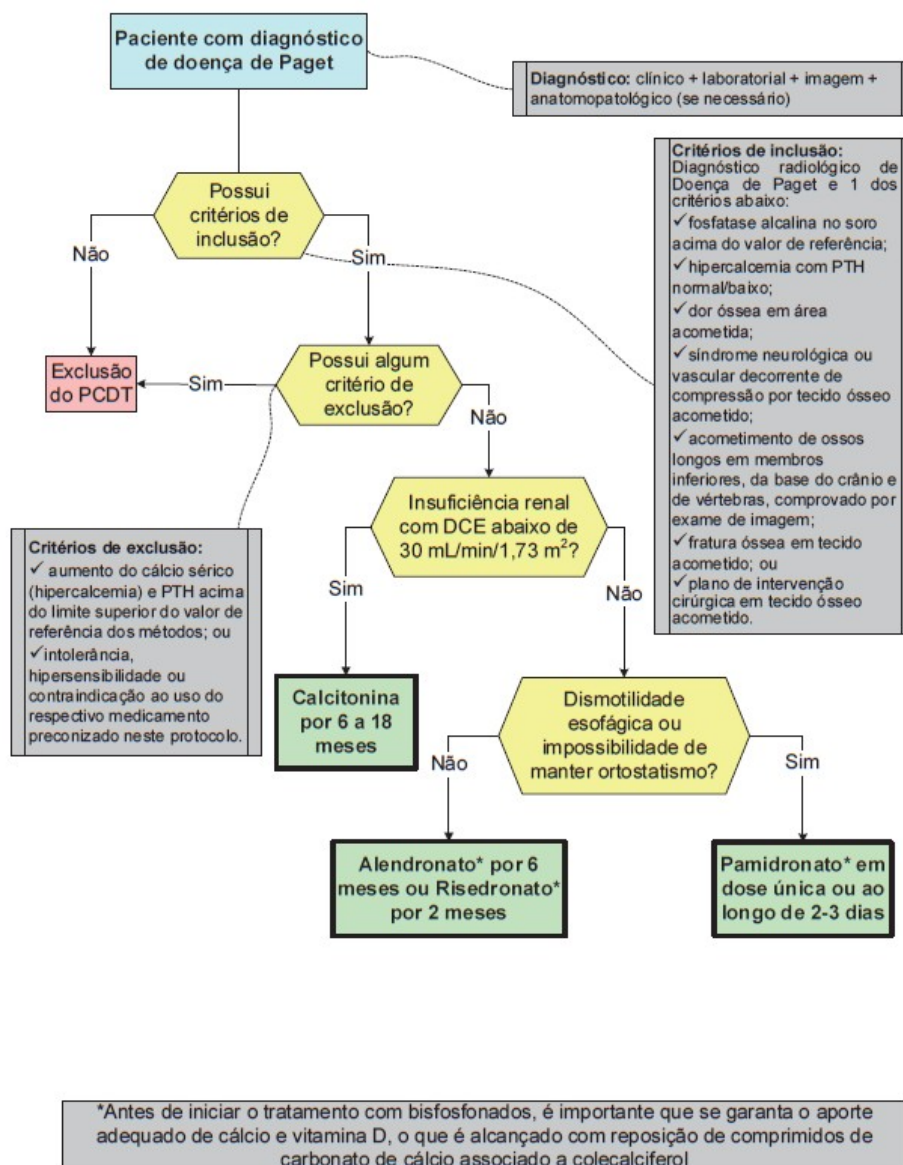
### **3.2. Tratamento**

Por meio da portaria SAS/MS nº 456, de 21 de maio de 2012, o Ministério da Saúde estabeleceu o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para Doença de Paget (Osteíte deformante) (BRASIL, 2012).

De acordo com o PCDT de 2012:

*“O tratamento da Doença de Paget (DP) tem por objetivo melhorar os sintomas de dor e evitar complicações crônicas decorrentes de compressão de estruturas adjacentes ou fraturas ósseas, sendo feito com bisfosfonados, orais ou intravenosos (IV), ou calcitonina. Para o controle da dor, paracetamol e anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) também podem ser utilizados”.*

O esquema terapêutico considerado pelo Ministério da Saúde para o tratamento de DP está representado na **Figura 1** (BRASIL, 2012).



**Figura 1.** Fluxograma de tratamento da doença de Paget (Adaptado de BRASIL, 2012).

### 3.2.1. Descrição da tecnologia avaliada

O ácido zoledrônico é um inibidor da reabsorção óssea mediada por osteoclastos registrado no Brasil sob o nome de Aclasta® pela Novartis Biociências S.A., Zometa® pela Novartis Biociências S.A., Zolibbs® pela Libbs Farmacêutica LTDA., Zobone® pela TKS Farmacêutica e Blaztere® pela Dr. Reddy's do Brasil LTDA., além dos genéricos dos laboratórios Eurofarma e Sun Farmacêutica do Brasil. O medicamento é administrado por via endovenosa e rapidamente distribuído nos ossos e, assim como outros bisfosfonatos, se acumula preferencialmente nos locais de alta remodelação (*turnover*) óssea. O principal alvo molecular do ácido zoledrônico no osteoclasto é a enzima farnesilpirofosfatosintase (FPS), porém isso não exclui outros mecanismos. A duração relativamente longa da ação do ácido zoledrônico permite aplicação anual do medicamento e é atribuída à sua alta afinidade de ligação ao sítio ativo da farnesilpirofosfatosintase (FPS) e sua forte afinidade de ligação ao mineral ósseo (ACLASTA, 2014).

### 3.2.2. Descrição das alternativas terapêuticas

O PCDT da doença de Paget considera como opções terapêuticas para a DP o alendronato em comprimidos de 10 mg; o risedronato em comprimidos de 5 mg; pamidronato em frasco ampola de 30 mg; calcitonina solução injetável em ampola de 50 UI e 100 UI e aerossol nasal em frasco de 200 UI; e carbonato de cálcio mais colecalciferol em comprimidos de 500 mg mais 400 UI ou 600 mg mais 400 UI.

O medicamento alendronato está disponível no SUS por meio do Componente Básico da Assistência Farmacêutica, e é dispensado em unidades de saúde do município mediante apresentação de receita médica (RENAME, 2013).

Já os demais medicamentos (calcitriol, calcitonina, pamidronato, risedronato e raloxifeno) são disponibilizados por meio do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica a partir da abertura de processo administrativo em uma das 28 Gerências Regionais de Saúde do Estado de Minas Gerais. O fornecimento destes medicamentos está sujeito à avaliação por um parecerista da área de saúde que irá

avaliar se a solicitação está de acordo com os critérios estabelecidos no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para tratamento da doença de Paget (BRASIL, 2012; RENAME, 2013).

A Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias em Saúde (CONITEC) do Ministério da Saúde lançou uma ficha técnica sobre medicamentos avaliando o ácido zoledrônico para o tratamento da doença de Paget (BRASIL, 2015b). De acordo com a CONITEC:

“... a ideia é disponibilizar neste portal, periodicamente, fichas sobre os medicamentos mais demandados à CONITEC pelos operadores do Direito e atualizá-las de forma sistemática, de acordo com as alterações que possam ocorrer em cada um dos seus itens. Espera-se que a presente ação torne-se mais um mecanismo para facilitar o entendimento sobre a necessidade da avaliação das tecnologias a serem ofertadas no SUS, contribuindo para que a população tenha acesso a tecnologias eficazes, seguras e custo-efetivas”.

Nessa análise, para o tratamento da Doença de Paget, são colocadas como alternativas ao ácido zoledrônico, medicamentos disponíveis no Sistema Único de Saúde (SUS) como a calcitonina (50 e 100 UI), calcitonina (200 UI solução spray nasal), pamidronato (30 mg solução injetável), raloxifeno (600 mg comprimido), risedronato (5 mg comprimido), calcitriol (0, 25 mcg cápsula) e alendronato de sódio (10 e 70 mg comprimido). A CONITEC sugere a não inclusão do ácido zoledrônico para DP, porém não apresenta resultados definitivos (BRASIL, 2015).

Para o cálculo do custo do tratamento anual foram consideradas as posologias em bula para o ácido zoledrônico e do PCDT para os demais medicamentos (BRASIL, 2012; ACLASTA, 2014; ZOMETA, 2014). Foram considerados os Preços Máximos de Venda ao Governo da lista de preços de medicamentos da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos da ANVISA de 20/01/2015 (**Quadro 2**) (BRASIL, 2015).



**Quadro 2.** Custo anual do tratamento de bisfosfonatos indicados para tratamento da doença de Paget. *Continua*

Medicamento	Apresentação	Posologia	Preço (R\$)	Custo anual do tratamento (R\$)
<b>Ácido Zoledrônico</b>				
Aclasta®	5 mg/100 mL, frasco de 100 mL	5 mg/ ano	1.053, 38	1.053, 38
Zometa®	4 mg/100 mL frasco de 100 mL	4 mg/6 meses	842, 70	1.685, 40
Zometa®	4 mg/5 mL + bolsa com 100 mL sol. fisiológica	4 mg/6 meses	842, 70	1.685, 40
Zolibbs®	0,8 mg/mL frasco com 5 mL	4 mg/6 meses	771, 38	1.542, 76
Zobone®	4 mg pó liofilizado	4 mg/ 6 meses	214, 05	428,10
Blaztere®	4 mg pó liofilizado	4 mg/ 6 meses	343, 97	687, 94
Ácido zoledrônico (genérico – Eurofarma)	4 mg/ 5 mL	4 mg/ 6 meses	547, 77	1.095, 54
Ácido zoledrônico (genérico – Sun Farmacêutica do Brasil)	4 mg pó liofilizado	4 mg/ 6 meses	214, 05	428, 10
<b>Alendronato de sódio</b>				
Fosamax®	10 mg comprimido x 30	40 mg/ dia por 6 meses	88,48	2.123, 52
Fosamax®	10 mg comprimido x 15	40 mg/ dia por 6 meses	44,03	2.113, 03
Alendronato de sódio (genérico – Germed)	10 mg comprimido x 28	40 mg/ dia por 6 meses	53, 55	1.392, 30
<b>Risedronato de sódio</b>				
Actonel®	5 mg comprimido x 28	30 mg/dia por dois meses	99,93	1.299, 09
Actonel®	5 mg comprimido x 14	30 mg/dia por dois meses	49,93	1.298, 18

**Quadro 3.** Custo anual do tratamento de bisfosfonatos indicados para tratamento da doença de Paget. *Continuação*

Medicamento	Apresentação	Posologia	Preço (R\$)	Custo anual do tratamento (R\$)
<b>Pamidronato dissódico</b>				
Faldpami®	3 mg/ mL x 10 mL	30 a 90 mg por via endovenosa/ano	202, 29	202,29
Faldpami®	6 mg/ mL x 10 mL	30 a 90 mg por via endovenosa/ano	402, 18	402, 18
Faldpami®	9 mg/ mL x 10 mL	30 a 90 mg por via endovenosa/ano	618, 07	618, 07
Pamidronato dissódico (genérico – Eurofarma)	30 mg pó liofilizado x 10 mL x 2 frascos	30 a 90 mg por via endovenosa/ano	316, 54	316, 54
Pamidronato dissódico (genérico – Eurofarma)	60 mg pó liofilizado x 10 mL	30 a 90 mg por via endovenosa/ano	314, 71	314, 71
Pamidronato dissódico (genérico – Eurofarma)	90 mg pó liofilizado x 10 mL	30 a 90 mg por via endovenosa/ano	456, 68	456, 68
<b>Calcitonina sintética</b>				
Miacalcic®	100 UI solução inj. Contendo 5 ampolas de 1 mL	50 – 100 UI diariamente de 6 a 18 meses	115, 35	12.688, 50 <sup>§</sup> 5.075,40**
<b>Carbonato de cálcio<sup>#</sup>(PMVG ICMS 18%)</b>				
Osteofix®	1500 mg + 600 UI 60 comp, embalagem hosp.	1.500 mg de carbonato de cálcio mais 600 UI/dia ou 1.200 UI/dia por via oral de colecalciferol por 6 meses (três comprimidos de cada combinação)	1997,01	5.991, 03
Osteofix®	500 mg + 200UI com 60 comp	1.500 mg de carbonato de cálcio mais 600 UI/dia ou 1.200 UI/dia por via oral de colecalciferol por 6 meses (três comprimidos de cada combinação)	29,57	269,13
Oscal D®	500 mg + 400 UI com 60 comp	1.500 mg de carbonato de cálcio mais 600 UI/dia ou 1.200 UI/dia por via oral de colecalciferol por 6 meses (três comprimidos de cada combinação)	48,33	434, 97

\*É importante ressaltar que apenas a preparação de 5 mg/100 mL (Aclasta®) contém indicação em bula para tratar doença de Paget.

<sup>§</sup>Foi considerado para o cálculo dose de 100UI diariamente por 18 meses.

<sup>#</sup>Existem inúmeras marcas para Carbonato de cálcio + colecalciferol (vide tabela CMED 20/01/2015)

\*\* Foi considerado para o cálculo dose de 100UI 3x/semana por 18 meses.

#### 4. BASES DE DADOS E ESTRATÉGIA DE BUSCA

Inicialmente, foi realizada busca por revisões sistemáticas nas bases Medline (via pubmed), *The Cochrane Library*, *Center for Reviews and Dissemination* (CRD) e LILACS. No entanto, os artigos encontrados a partir dessa busca, não foram considerados por não se tratarem de revisões sistemáticas, mas sim de revisões de literatura, as quais não apresentam nível de evidência científica suficiente para o propósito desse PTC. Foi encontrado apenas um protocolo de revisão sistemática (CORRAL-GUDINO et al, 2014). Em seguida foi realizada busca por ensaios clínicos randomizados (ECR) e avaliações econômicas. As estratégias de busca utilizadas nas bases de dados eletrônicas, nessa etapa, estão descritas na **Tabela 1**.

**Tabela 1.** Busca bibliográfica por ECR realizada em 02/02/2015.

Bases	Estratégia de Busca
Medline (via Pubmed)	((paget disease of bone[MeSH Terms]) OR (paget disease OR paget disease of bone OR osteitis deformans)) AND (zoledronic acid OR zoledronate OR bisphosphonate OR reclast OR zometa OR aclasta) Filters: Clinical Trial; Humans
The Cochrane Library	#1 MeSH descriptor: [Osteitis Deformans] explode all trees #2 Paget disease or paget disease of bone or osteitis deformans (word variations have been searched) #3 zoledronic acid or zoledronate or bisphosphonate or aclasta or reclast or zometa (word variations have been searched) #4 #1 or #2 #5 #4 AND #3
Center for Reviews and Dissemination (CRD)	(MeSH DESCRIPTOR Osteitis Deformans EXPLODE ALL TREES) OR (paget disease OR paget disease of bone OR osteitis deformans) AND (zoledronic acid OR Aclasta OR reclast OR zometa)
LILACS	(EX C05.116.692\$ OR paget disease OR doença de paget OR paget's disease OR paget disease of bone OR Osteíte deformante OR Osteitis Deformans OR Osteítis Deformante OR doençaóssea de paget OR doença de pagetóssea) AND (Ácido zoledrônico OR zoledronic acid OR reclast OR zometa OR acido zoledronico)

Uma busca por Avaliações de Tecnologias de Saúde (ATS) foi realizada no site da Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias e Saúde (REBRATS) e nos sites de agências internacionais como *Agencias y Unidades de Evaluación de Tecnologías Sanitarias* (AUnETS/Espanha), *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH/Canadá), *National Institute for Clinical Excellence and Health* (NICE/Reino

Unido), *Health Technology Assessment Programme* (NIHR/ Reino Unido) e *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*(PBAC/Austrália). Também foram pesquisados guias clínicos sobre a conduta do diagnóstico e do tratamento da doença de Paget.

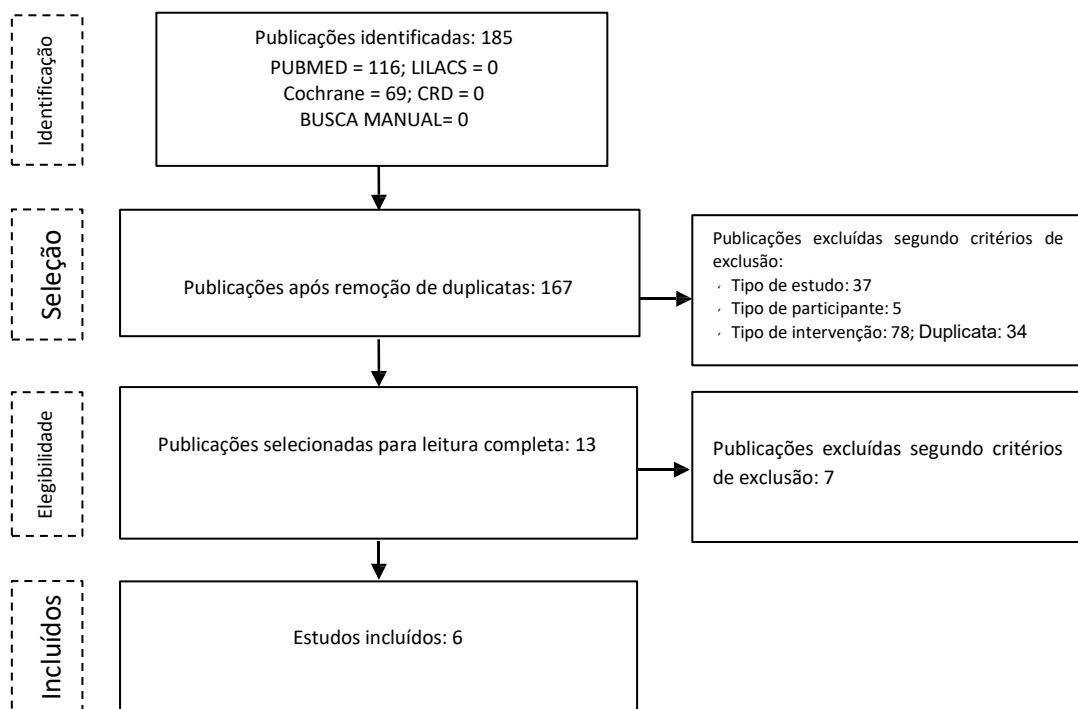
## 5. CRITÉRIOS DE SELEÇÃO DOS ESTUDOS

Foram considerados elegíveis ECR que avaliassem o uso do ácido zoledrônico comparado ao placebo ou às alternativas disponíveis pelo SUS para o tratamento da doença de Paget, considerando, pelo menos um dos seguintes desfechos: redução no nível sérico de fosfatase alcalina, redução na excreção urinária de hidroxiprolina, redução urinária dos produtos da quebra do telopeptídeo-C, incidência de fraturas, nível de dor e qualidade de vida.

Os critérios de exclusão foram: tipo de estudo (revisões de literatura, estudos piloto, avaliações exclusivamente econômicas), tipo de intervenção (avaliação de outras opções de tratamento que não o ácido zoledrônico) e tipo de pacientes (pacientes com osteoporose, câncer ósseo e outras formas da doença de Paget, que não a forma óssea).

Os resultados das bases de dados foram agrupados em um gerenciador de referências (EndNote X1®). Foram eliminados estudos em duplicatas e aplicados os critérios de elegibilidade para os títulos e resumos, restando 13 estudos para a leitura completa.

Após leitura completa foram selecionados seis ECR (**Figura 2**).



**Figura 2.** Fluxograma da seleção de ECR para a construção do PTC.

## 6. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA

Para a avaliação da qualidade da evidência apresentada utilizou-se o sistema GRADE proposto pelo grupo *Grades of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation* (GUYATT et al., 2008), conforme critérios para avaliação da qualidade dos estudos (Adendo 1). O desfecho considerado crítico para esta avaliação foi a redução dos níveis de fostatase alcalina, haja vista que redução nesse parâmetro superior a 75 % é considerado remissão clínica (WHITE & RUSHBROOK, 2013).

A maioria dos estudos avaliados apresentou evidência direta e qualidade moderada. Dois estudos compararam resultados de eficácia entre ácido zoledrônico e risedronato (REID et al, 2005; HOSKING et al., 2007), um estudo comparou ácido zoledrônico, pamidronato e neridronato (MERLOTTI et al., 2007). Três estudos compararam ácido zoledrônico e placebo (BUCKLER et al., 2009; GARNERO et al., 1998; GARNERO et al., 2001). Dois estudos apresentaram amostra pequena (GARNERO et al.,1998 n=28; GARNERO et al, 2001 n=26). Um estudo apresentou limitação importante, pois a elaboração do protocolo e a condução do estudo foram realizados pela indústria fabricante do medicamento em teste. Já os demais estudos não apresentaram limitações importantes. Em todos os estudos avaliados o ácido zoledrônico apresentou melhores resultados laboratoriais que os comparadores (**Quadro 3**).

**Quadro 4.** Parâmetros para avaliação da qualidade dos ECR incluídos.

ITENS*/ Estudo	Garneroet al., 1998	Buckleret al., 1999	Garneroet al., 2001	Reidet al., 2005	Merlottiet al., 2007	Hoskinget al., 2007
O estudo apresenta limitações importantes?	Sim	Não	Sim	Sim	Não	Sim
Evidência direta?	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim
O estudo apresentou estimativa de precisão para os efeitos do tratamento?	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Inconsistência?	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Os desfechos apresentados são relevantes clinicamente?	Não	Não	Não	Sim	Sim	Sim
Os potenciais conflitos de interesse foram declarados?	Sim	Não	Não	Sim	Não	Sim
Qualidade da evidência	B	B	B	B	B	B
Nível de recomendação	↑?	↑?	↑?	↑?	↑?	↑?

\*Itens considerados para a avaliação GRADE; B: Qualidade moderada; ↑?: Recomendação fraca a favor da tecnologia.

## 7. RESULTADOS DOS ESTUDOS SELECIONADOS

### 7.1. Descrição dos estudos incluídos

Foram incluídos seis ECR, descritos a seguir. Seus resultados foram esquematizados na **Tabela 2** e detalhados na **Tabela 3**.

Buckler et al. (1999) conduziram um ECR, duplo-cego, multicêntrico e placebo-controlado. Foram avaliados 176 pacientes com DP, incluindo 108 homens e 68 mulheres com idade média de 71 anos, sendo a maioria branca (94%). Foi avaliada resposta de diferentes doses de ácido zoledrônico (50µg, 100µg, 200µg e 400µg) *versus* placebo administrado via infusão intravenosa lenta (1 hora). Foi realizada uma análise multivariada dos marcadores bioquímicos de remodelação óssea por 90 dias de tratamento. As variáveis de eficácia primária utilizadas foram a FAS e hidroxiprolina urinária. O critério de eficácia considerado foi a redução percentual máxima da FAS e hidroxiprolina urinária ao longo de três meses com relação aos valores do início do estudo. Variáveis de eficácia secundárias foram fosfatase alcalina óssea, piridinolina, deoxipiridinolinas (D-Pyd) e cálcio urinário. Foi observada uma maior redução nas variáveis primárias e secundárias no grupo que recebeu ácido zoledrônico do que aqueles que receberam placebo (**Tabela 3**).

Garnero et al. (GARNERO et al., 1998; GARNERO et al., 2001) realizaram um ECR envolvendo 175 pacientes, comparando o ácido zoledrônico *versus* placebo. Em 1998, os autores apresentaram resultados envolvendo um subgrupo do ECR (n=28; 7 mulheres e 21 homens com idade média de 70 anos) no qual foi avaliada a sensibilidade da resposta da FAS, dos níveis de colágeno tipo I C-telopectídeos (CTX-I) não isomerizados ( $\alpha$ -CTX-I) e  $\beta$ -isomerizados ( $\beta$ -CTX-I), P1CP, D-Pyr, NTX e a taxa de  $\alpha$ -CTX-I : $\beta$ -CTX-I ao tratamento com ácido zoledrônico (200µg ou 400µg). Em 2001, os autores apresentaram os resultados de análise da resposta de um subgrupo do ECR (n=26; 6 mulheres e 20 homens com idade média de 70 anos  $\pm$  7 anos) na qual se analisou a resposta das moléculas de colágeno C- telopeptídeo tipo II (CTX-II) e  $\alpha$ -CTX-I ao tratamento com ácido zoledrônico (200µg ou 400µg) por 60 dias. Não foram



encontrados relações dose-efeito estatisticamente significante entre 200  $\mu\text{g}$  e 400  $\mu\text{g}$  de ácido zoledrônico, por isso as análises foram apresentadas em conjunto. Garnero et al. (1998) mostraram que os marcadores de reabsorção óssea mais sensíveis ao ácido zoledrônico em pacientes com DP ativa foram o  $\alpha$ -CTX-I e NTX em comparação com o  $\beta$ -CTX-I e D-Pyr.

Reid et al. (2005) e Hosking et al. (2007) apresentaram resultados provenientes de uma análise conjunta de dois ECR, duplo-cegos, independentes e multicêntricos envolvendo inicialmente 373 pacientes randomizados para receber dose única de ácido zoledrônico (n=182; média de idade de 70,8 $\pm$  9,8 anos; 68% homens e 92.3% brancos) e placebo ou risedronato 30 mg via oral por 60 dias e placebo (n=175; média de idade de 70  $\pm$  10,7 anos, 67,4% homens e 93.7% brancos). Dos pacientes inicialmente envolvidos no estudo, 171 (ácido zoledrônico e placebo) e 165 (risedronato e placebo) completaram o seguimento. Os estudos diferenciaram entre si principalmente em relação ao tempo médio de acompanhamento, Reid et al. (2005) apresentaram um tempo de acompanhamento médio de seis meses e Hosking et al. (2007), um tempo de acompanhamento médio de 24 meses. Ambos observaram a redução ou normalização da FAS, bem como a redução de  $\alpha$ -CTX,  $\beta$ -CTX e moléculas de P1NP (**Tabela 3**). Reid et al. (2005) sugeriram que uma dose única do ácido zoledrônico tem uma resposta mais rápida, completa e sustentada do que o risedronato

Merlotti et al. (2007) realizaram um ECR aberto comparando diferentes bisfosfonatos intravenosos em 90 indivíduos (64% homens, média de idade de 70 anos) com DP ativa durante 15 meses. No início do estudo, os pacientes receberam pamidronato (PAM 30 mg, 2h IV, durante 2 dias consecutivos a cada 3 meses; n=60) ou ácido zoledrônico (ZOL 4 mg, dose única, 15-20 min IV; n=30). Após seis meses, aqueles que não responderam ao pamidronato (n=33) passaram a ser tratados com a outra intervenção em estudo (*cross-over*), ácido zoledrônico (n=18) ou neridronato (NERI 100 mg, IV, por 2 dias consecutivos; n=15). Foram analisadas a normalização ou redução de pelo menos 75% do excesso da FAS, a normalização da fosfatase alcalina óssea e  $\alpha$ -CTX-I.

## 7.2. Resultados de eficácia

### 7.2.1. Redução dos níveis de fosfatase alcalina séria (FAS)

Dos seis ECR incluídos, cinco avaliaram como desfecho a redução máxima ou de pelo menos 75% do excesso da FAS ou a normalização da FAS e mostraram o benefício estatisticamente significativo da utilização do ácido zoledrônico em relação tanto ao placebo quanto a outros medicamentos (**Tabela 2**).

Buckler et al. (1999) observaram uma redução máxima da FAS em todos os grupos de tratamento com o ácido zoledrônico, sendo as diferenças estatisticamente significantes comparada ao placebo e também para as doses mais elevadas comparadas às mais baixas nos 60 dias de tratamento (**Tabela 3**). Garnero et al. (1998) demonstraram uma redução máxima da FAS (50%) em 10 dias de tratamento no grupo que recebeu ácido zoledrônico (**Tabela 3**).

Hosking et al. (2007) e Reid et al. (2005), demonstraram que a normalização ou redução da FAS foi maior com o uso do ácido zoledrônico em relação ao risedronato ( $p < 0,05$ ). A resposta terapêutica, definida como a normalização ou redução de pelo menos 75% do excesso da FAS, foi mantida em 98% dos que receberam ácido zoledrônico, comparado a 57% das pessoas tratadas com risedronato até o 24º mês (**Tabela 3**). No estudo de Reid et al. (2005) o tempo médio para a primeira resposta terapêutica foi de 64 dias no grupo ácido zoledrônico e 89 dias no grupo risedronato ( $p < 0,05$ ) (**Tabela 3**).

No estudo de Merlotti et al. (2007) a normalização da FAS e a redução de pelo menos 75% do excesso da FAS foi alcançada com maior frequência no grupo que recebeu ácido zoledrônico comparado aos grupos que receberam pamidronato e neridronato, após 12 e 15 meses (**Tabela 3**).

### 7.2.2.Redução da $\alpha$ -CTX-I

Cinco ECR avaliaram como desfecho a redução dos níveis de moléculas de degradação do colágeno tipo I C-telopeptídeos não isomerizados ( $\alpha$ -CTX-I), e todos favoreceram o ácido zoledrônico comparado a outros tratamentos e placebo ( $p < 0,05$ ) (**Tabela 2**).

Garnero et al. (1998) compararam o ácido zoledrônico com placebo e observaram uma redução máxima de 55% dos níveis urinários de  $\alpha$ -CTX-I após 10 dias de tratamento, mantendo uma redução sustentada nos 60 dias de tratamento (**Tabela 3**). Da mesma forma, no estudo de Garnero et al. (2001) o  $\alpha$ -CTX-I mostrou uma redução máxima de 51% (**Tabela 2 e 3**).

Reid et al. (2005) e Hosking et al. (2007) ao comparar o ácido zoledrônico com risedronato, verificaram diferenças estatisticamente significativas entre os grupos, com uma redução significativa do  $\alpha$ -CTX-I a favor do ácido zoledrônico após 6 e 24 meses de tratamento (**Tabela 2 e 3**).

Merlotti et al. (2007) compararam ácido zoledrônico versus pamidronato e verificaram uma redução estatisticamente significativa de  $\alpha$ -CTX-I a favor do grupo ácido zoledrônico. No entanto, o estudo não forneceu dados numéricos (**Tabela 2**).

### 7.2.3.Redução dos níveis urinários de $\beta$ -CTX-I

Três dos seis ECRs incluídos avaliaram a redução dos níveis de moléculas de colágeno tipo I C-telopeptídeos  $\beta$ -isomerizados ( $\beta$ -CTX-I), sendo que todos favoreceram o ácido zoledrônico (**Tabela 2**).

Garnero et al. (1998) mostraram que os níveis urinários de  $\beta$ -CTX-I diminuíram (40%) em cinco dias de tratamento com ácido zoledrônico comparado ao placebo ( $p < 0,05$ ). Os níveis urinários de  $\beta$ -CTX-I aumentaram entre os dias 10 e 60 e retornaram aos valores iniciais após dois meses de tratamento. Um padrão que reflete, segundo os autores, no efeito direto do bisfosfonado na inibição da atividade osteoclástica (**Tabela 3**).

Reid et al. (2005) observaram uma redução significativa dos níveis urinários de  $\beta$ -CTX-I sérica no grupo do ácido zoledrônico comparado ao grupo que utilizou risedronato (**Tabela 3**). Hosking et al. (2007) também avaliaram os níveis séricos de  $\beta$ -CTX-I em ambos os grupos de tratamento e observaram um aumento lento nos 6 meses de tratamento. O grupo do ácido zoledrônico manteve uma resposta mais persistente do que o grupo que recebeu risedronato ( $p>0,05$ ). Entretanto, uma redução foi observada em 24 meses de tratamento a favor do ácido zoledrônico ( $p>0,05$ ) (**Tabela 3**).

#### **7.2.4. Redução dos níveis urinários de moléculas de colágeno C- telopeptídeo tipo II (CTX-II)**

Garnero et al. (2001) analisaram os níveis urinários de moléculas de colágeno C-telopeptídeo tipo II (CTX-II). A análise foi realizada em grupos que receberam ácido zoledrônico comparado ao placebo e uma redução significativa de CTX-II foi observada no grupo do ácido zoledrônico ( $p<0,05$ ) (**Tabelas 2 e 3**).

Garneiro et al. (2001) sugeriram que os bifosfonatos poderiam não só prevenir a perda óssea, como também prevenir a destruição da cartilagem, com isso permitiria a diminuição da destruição da cartilagem, e conseqüentemente a redução dos níveis urinários de CTX-II. O estudo demonstrou que em pacientes tratados com ácido zoledrônico, os níveis urinários de CTX-II decresceram rapidamente (25%) dentro de cinco dias e regressaram aos níveis da linha de base após 10 dias de tratamento, concluindo que a medição CTX-II poderia ser uma medida útil para avaliar a eficácia do tratamento na prevenção da perda óssea na DP (**Tabelas 2 e 3**).

#### **7.2.5. Qualidade de Vida (QV)**

Dois dos seis ECR incluídos avaliaram a qualidade de vida dos pacientes com doença de Paget do osso, sendo que um estudo apresentou melhores resultados de qualidade de vida no grupo que utilizou o ácido zoledrônico e o outro não apresentou diferença entre os grupos de tratamento (**Tabela 2**).

Reid et al. (2005) avaliaram a qualidade de vida por meio de um questionário de qualidade de vida (*Medical Outcomes Study 36-item Short-Form General Health*

Survey), SF-36, que apresenta oito dimensões: saúde geral e mental, funcionamento físico e social, funções físicas e emocionais, dor e vitalidade com pontuações em cada escala pode variar de 0 (pior) a 100 (melhor). No grupo de ácido zoledrônico, as pontuações médias dos oito componentes do SF-36 foram mais elevadas, indicando melhoria na qualidade de vida. Os pacientes que receberam ácido zoledrônico apresentaram melhores resultados em relação ao grupo do risedronato em “funcionamento físico” e “saúde geral” em três e seis meses, respectivamente. O grupo do ácido zoledrônico teve uma melhora significativa em relação ao componente físico avaliado em três e seis meses ( $p < 0,05$ ) (**Tabela 3**). Análises multivariadas realizadas para todos os componentes do SF-36 demonstraram superioridade do ácido zoledrônico com relação à QV.

Merlotti et al. (2007) avaliaram a incapacidade funcional de pacientes com média de idade de 70 anos por meio de um questionário (*Health Assessment Questionnaire-HAQ*), que é composto por 20 questões subdivididas em oito categorias de atividades funcionais e avalia a extensão da capacidade funcional de acordo com uma escala: nenhuma deficiência (0) a deficiência grave. (3). A análise das respostas do questionário HAQ indicou uma função de saúde relativamente preservada dos pacientes, a maioria dos pacientes estavam em categorias 0-2 (valor médio,  $0,88 \pm 0,70$ ). Uma ligeira, mas não significativa melhoria da qualidade de vida dos pacientes em 6 meses de tratamento foi observada sem qualquer diferença estatisticamente significativa entre os grupos pamidronato, zoledronato e neridronato, tal como o observado na redução na pontuação HAQ (HAQ cumulativo após 6 meses,  $0,76 \pm 0,68$ ) (**Tabela 2 e 3**).

**Tabela 2.** Resultados dos principais desfechos

Estudos	Principais Desfechos				
	Redução da FAS	Redução $\alpha$ -CTX -I	Redução $\beta$ -CTX-I	Redução CTX-II	Qualidade de vida
<b>Ácido Zoledrônico vs. Placebo</b>					
Buckeler et al. (1999)	Favoreceu ZOL*	--	--	--	--
Garnero et al. (1998)	favoreceu ZOL*	favoreceu ZOL*	favoreceu ZOL*	--	--
Garnero et al. (2001)	--	favoreceu ZOL*	--	favoreceu ZOL*	--
<b>Ácido Zoledrônico vs. Risedronato</b>					
Hosking et al. (2007)	favoreceu ZOL*	favoreceu ZOL*	favoreceu ZOL*	--	--
Reid et al. (2005)	Favoreceu ZOL	favoreceu ZOL*	favoreceu ZOL*	--	favoreceu ZOL*
<b>Ácido Zoledrônico vs. Pamidronato vs. Neridronato</b>					
Merlotti et al. (2007)	favoreceu ZOL*	favoreceu ZOL*	--	--	NS

**Tabela 3. Resultados dos ECR. *Continua***

Estudos	Tipo de estudo/População	Desfechos	Resultados
Buckler et al. 2009	ECR  Adultos Intervenção: Doses de ZOL de 50µg (n=35, 73± 7anos), 100µg (n=38, 70 ± 8 anos), 200µg(n=33,69±10) e 400µg (n=35,70±8 anos) vs. placebo (n=35, 72±11 anos)  Tempo médio de acompanhamento de 90 dias	<b>FAS</b>	Redução máxima alcançada em 60 dias após o tratamento <b>ZOL vs. Placebo</b> 10 vs. 6,2%; $p < 0,0125$ (50 µg) 16,8 vs. 6,2%; $p < 0,0125$ (100 µg) 32,7 vs. 6,2%; $p < 0,0125$ (200µg) 46,9 vs. 6,2%; $p < 0,0125$ (400µg)
		<b>Hidroxicipolina urinária</b>	Redução máxima alcançada em 10 dias após o tratamento <b>ZOL vs. Placebo</b> 27,6 vs. 16,7%(50 µg) 28 vs. 16,7%; $p < 0,0125$ (100 µg) 37 vs. 16,7%; $p < 0,0125$ (200µg) 58 vs. 16,7%; $p < 0,0125$ (400µg)
		<b>D-Pyd</b>	Redução máxima alcançada em 10 dias após o tratamento <b>ZOL vs. Placebo</b> 30,9vs. 19,5%; $p < 0,0125$ (50 µg) 22,7 vs. 19,5% (100 µg) 33,8 vs. 19,5%; $p < 0,0125$ (200µg) 51,8vs. 19,5%; $p < 0,0125$ (400µg)
		<b>Piridinolina</b>	Redução máxima alcançada em 10 dias após o tratamento <b>ZOL vs. Placebo</b> 10 vs. 16,5% 50 µg) 15,9 vs. 16,5% (100 µg) 32,3 vs. 16,5%; $p < 0,0125$ (200µg) 40,2 vs. 16,5% (400µg)
		<b>Cálcio</b>	Redução máxima alcançada em 60 dias após o tratamento <b>ZOL vs. Placebo</b> 34,2 vs. 57,2%;(50 µg) 44,4 vs. 57,2% (100 µg) 64,4 vs. 57,2%(200µg) 79,7 vs. 57,2%; $p < 0,0125$ (400µg)
		<b>Fosfatase alcalina óssea</b>	Redução máxima alcançada em 5 dias após o tratamento <b>ZOL vs. Placebo</b> 25,4vs. 17,8% (50 µg) 29,2 vs. 17,8% (100 µg) 41,1 vs. 17,8%; $p < 0,0125$ (200µg) 60,8 vs. 17,8%; $p < 0,0125$ (400µg)
Limitações: Não declarou os potenciais conflitos de interesse			

**Tabela 4.** Resultados dos ECR. *Continua*

Estudos	Tipo de estudo/População	Desfechos	Resultados
Garnero et al. 1998	ECR  Adultos (70 anos $\pm$ 7anos)  Intervenção: Dose única de 200 $\mu$ g ou 400 $\mu$ g de ZOL (n=19) e placebo(n=7)  Controle: grupo pareado idade e sexo (n=97,71,8 $\pm$ 8 anos) com, marcadores bioquímicos de remodelação óssea saudáveis  Tempo de acompanhamento médio de 60 dias	<b>FAZ</b>	Redução máxima alcançada em 10 dias após o tratamento <b>ZOL vs. Placebo vs. Controle</b> 103 $\pm$ 82 vs. 197 $\pm$ 124 vs. 11.1 $\pm$ 3,8; $p < 0.05$
		<b><math>\alpha</math>-CTX</b>	Redução máxima alcançada em 10 dias após o tratamento <b>ZOL vs. Placebo vs. Controle</b> 23 $\pm$ 20 vs. 67 $\pm$ 51 vs. 5,55 $\pm$ 2,94; $p < 0.001$
		<b><math>\beta</math>-CTX</b>	Redução máxima alcançada em 5 dias após o tratamento <b>ZOL vs. Placebo vs. Controle</b> 16 $\pm$ 12 vs. 36 $\pm$ 26 vs. 8,37 $\pm$ 5,81; $p < 0.001$
		<b>PICP</b>	Redução máxima alcançada em 5 dias após o tratamento <b>ZOL vs. Placebo vs. Controle</b> 153 $\pm$ 80 vs. 281 $\pm$ 157 vs. 94 $\pm$ 33; $p < 0,05$
		<b>D-Pyr</b>	Redução máxima alcançada em 60 dias após o tratamento <b>ZOL vs. Placebo vs. Controle</b> 8 $\pm$ 4 vs. 17 $\pm$ 14 vs. 4,6 $\pm$ 1.5; $p < 0,01$
		<b>NTX</b>	Redução Máxima alcançada em 10 dias após tratamento <b>ZOL vs. Placebo vs. controle</b> 223 $\pm$ 203 vs. 680 $\pm$ 530 vs. 34,1 $\pm$ 18,3; $p < 0.001$
		<b><math>\alpha</math>-CTX : <math>\beta</math>-CTX</b>	Redução Máxima alcançada em 10 dias após tratamento <b>ZOL vs. Placebo vs. Controle</b> 1.64 $\pm$ 0,71 vs. 1,89 $\pm$ 0,29 vs. 0,76 $\pm$ 0,29; $p < 0,01$

Limitações: Estudo não foi realizado de forma cega; utilizou uma amostra pequena de pacientes para comparação.



**Tabela 5.** Resultados dos ECR. *Continua*

Estudos	Tipo de estudo/População	Desfechos	Resultados
Garnero et al. 2001	ECR	<b>α-CTX</b>	Redução máxima alcançada em 10 dias <b>ZOL vs. Placebo vs. Controle</b> 22 ±20 vs. 70 ±55 vs. 5,55 ±2,94; <i>p</i> <0,01
	Adultos (Média de 70 anos ± 7 anos)	<b>CTX-II</b>	Redução Transitória em 5 dias após o tratamento <b>ZOL vs. Placebo vs. Controle</b> 516 ± 329 vs. 516 ± 329 vs. 426 ± 182; <i>p</i> =0,0023
	Intervenção: Dose única de 200µg ou 400µg de ZOL (n=20) e placebo (n=8)		
	Controle: grupo pareado idade e sexo (n=27,71 ± 4 anos) com marcadores bioquímicos de remodelação óssea saudáveis		
	Tempo de acompanhamento médio de 60 dias		
Limitações: Estudo não foi realizado de forma cega; utilizou uma amostra pequena de pacientes para comparação; não declarou conflito de interesses.			
Reid et al. 2005	Análise conjunta de dois independentes ECR	<b>FAS</b>	Redução Máxima alcançada em 6 meses de tratamento <b>ZOL vs. RIS</b> 96 vs 74,3%; <i>p</i> <0,001 (6 meses)
		<b>Manutenção da resposta terapêutica da FAS</b>	<b>ZOL (n=113) vs. RIS (n=82)</b> 99 vs. 78%; <i>P</i> <0,001 (6 meses)
	Adultos (Média de 70 anos)	<b>α-CTX</b>	ZOL maior redução do que RIS; <i>p</i> <0,001
		<b>β-CTX</b>	ZOL maior redução do que RIS; <i>p</i> <0,001
		<b>P1NP</b>	ZOL maior redução do que RIS; <i>p</i> <0,001
	Intervenção: ZOL + placebo (n=182) vs RIS + placebo (n=175)	<b>Qualidade de vida (S-36)</b>	<b>ZOL vs. RIS</b>
		<b>Funcionamento físico</b>	43 vs. 34%; <i>p</i> <0,05 (3 meses)
		<b>Papel físico</b>	28 vs. 26%
		<b>Dor corporal</b>	50 vs. 37%; <i>p</i> <0,05 (3 e 6 meses)
		<b>Saúde geral</b>	39 vs. 31%; <i>p</i> <0,05 (6 meses)
Tempo de médio de acompanhamento de 6 meses	<b>Vitalidade</b>	49 vs. 40; <i>p</i> <0,05 (6 meses)	

**Tabela 6.** Resultados dos ECR. *Continua*

Estudos	Tipo de estudo/População	Desfechos	Resultados
Reid et al. 2005	Análise conjunta de dois independentes ECR  Adultos (Média de 70 anos)  Intervenção: ZOL + placebo (n=182) vs RIS + placebo (n=175)  Tempo de médio de acompanhamento de 6 meses	<b>Funcionamento social</b>	28 vs.28%
		<b>Papel emocional</b>	23 vs.16%; $p < 0,05$ (3 e 6 meses)
		<b>Saúde mental</b>	28 vs.27%
		<b>Sumário dos componentes físicos avaliados</b>	27 vs. 21%; $p < 0,05$ (3 e 6 meses)
		<b>Sumários dos componentes mentais avaliado</b>	27 vs. 21%
<p>Limitações: Resultados com comparação indireta (ácido zoledrônico vs. placebo e risedronato vs. placebo); Protocolo de pesquisa construído pelo patrocinador do estudo, o qual é o fabricante do medicamento em teste, e foi o responsável pelas análises estatísticas do estudo.</p>			
Hosking et al. 2007	Análise conjunta de 2ECRs  Adultos (Média de 70 anos)  Intervenção: ZOL + placebo (n=182) vs. RIS + placebo (n=175)  Tempo de acompanhamento médio de 24 meses	<b>FAS</b>	Redução Máxima alcançada em 24 meses de tratamento <b>ZOL vs. RIS</b> 76,4 ± 37,1 vs. 100,0 ± 61,2 (6 meses) 80,3 ± 55,1 vs. 157,5 ± 130,1; $p < 0,05$ (24 meses)
		<b>Manutenção da resposta terapêutica da FAS</b>	98 vs. 57 %; $p < 0,0001$ (24 meses)
		<b>P1NP</b>	Redução Máxima alcançada em 24 meses de tratamento <b>ZOL vs. RIS</b> 32,3 ± 23,8 vs. 64,9 ± 94,0 (6 meses) 32,6 ± 18,4 vs. 123,2 ± 184,2; $p < 0,05$ (24 meses)
		<b>α-CTX</b>	Redução Máxima alcançada em 24 meses de tratamento <b>ZOL vs. RIS</b> 279,7 ± 197,5 vs. 616,5 ± 725,6 (6 meses) 263,7 ± 171,2 vs. 624,7 ± 554,2; $p < 0,05$ (24 meses)

**Tabela 7.** Resultados dos ECR. *Continuação*

Estudos	Tipo de estudo/População	Desfechos	Resultados
Hosking et al. 2007	Análise conjunta de 2 ECRs  Adultos (Média de 70 anos)  Intervenção: ZOL + placebo (n=182) vs. RIS + placebo (n=175)  Tempo de acompanhamento médio de 24 meses	<b>β-CTX</b>	Redução Máxima alcançada em 24 meses de tratamento <b>ZOL vs. RIS</b> 2,6 ± 1,6 vs. 5,9 ± 5,3 (6 meses) 2,7 ± 1,5 vs. 7,5 ± 5,8; <i>p</i> < 0,05 (24 meses)
Limitações: Resultados com comparação indireta (ácido zoledrônico vs. Placebo e risedronato vs. placebo);			
Merlotti et al. 2007	ECR  Adultos (Média de 70 anos)  Intervenção: PAM(n=60) vs. ZOL (n=30)  ZOL(n=18) vs. NERI(n=15).  Tempo médio de acompanhamento de 15 meses	Normalização da FAS    Redução de pelo menos 75% do excesso da FAS    α-CTX  HAQ   HAQ cumulativo (6 meses)	<b>ZOL vs. PAM</b> 93 vs. 35%; <i>p</i> < 0,001(6 meses) 79 vs. 59% (12 meses) 65 vs. 58% (15 meses) <b>ZOL vs. NERI</b> 83 vs. 80% (6 meses)  <b>ZOL vs. PAM</b> 97 vs. 45%; <i>p</i> < 0,001(6 meses) 93,2 vs. 74%; <i>p</i> < 0,05 (12 meses) 93,2 vs. 73%; <i>p</i> < 0,05(15 meses) <b>ZOL vs. NERI</b> 94 vs. 93% (6 meses)  <b>Maior redução no grupo ZOL do que no grupo PAM; <i>p</i> &lt; 0,001.</b>  <b>ZOL vs. PAM vs. NERI</b> Valor médio(0.88 ± 0.70)  0,76 ± 0,68

Limitações: Não declarou conflito de interesses; estudo aberto.

ZOL=ácido zoledrônico, PAM= pamidronato, RIS= risedronato e NERI= neridronato, FAS: fosfatase alcalina sérica, P1CP= propeptídios do colágeno tipo 1 extensão C-terminal P1NP=propeptídios do procólágeno tipo N-terminal; D-Pyd=deoxypyridinolina; NTX = N-teleptídios; α -CTX = nonisomerizados colágeno tipo I C-telopectídios; β-CTX = β-isomerized CTX. Estatisticamente significante *p*<0,05.

## 8. RESULTADOS DE SEGURANÇA

Quatro ECR apresentaram relatos de eventos adversos relacionados aos tratamentos, entretanto não foram observadas diferenças entre os grupos em 3, 6, 15 e 24 meses de tratamento ( $p < 0,05$ ). Pacientes que utilizaram risedronato apresentaram mais eventos adversos nos primeiros 3 dias de tratamento, se comparados àqueles que utilizaram ácido zoledrônico (**Tabela 4**).

Buckler et al. (1999) relataram que eventos adversos relacionados ao medicamento apresentaram frequência comparável em todos os grupos de tratamento com ácido zoledrônico, incluindo com placebo. Os mais reportados foram febre, artralgia, dor nas costas e dor óssea, contudo foi apresentado em menos de 10% dos pacientes (**Tabela 4**). Neste estudo, três pacientes tratados com  $400\mu\text{g}$  de ácido zoledrônico desenvolveram hipocalcemia assintomática (8 mg/dL).

Hosking et al. (2007) observaram eventos adversos sérios em 24 meses de tratamento com ácido zoledrônico e risedronato, incluindo câncer e eventos cardiovasculares. No mesmo estudo também foram relatados casos de mortes que, contudo os autores relatam, que os casos de morte poderiam estar relacionados com a idade da população (idosos), ou seja morte natural por idade. Reid et al. (1999) em seis meses de acompanhamento não observaram óbitos e os outros estudos também não relataram óbitos (**Tabela 4**).

Reid et al. (1999) demonstraram que nos primeiros três dias de tratamento, o grupo do ácido zoledrônico apresentou o dobro do número de eventos adversos em relação ao grupo do risedronato ( $p < 0,001$ ). Os principais eventos adversos observados foram os sintomas de gripe Influenza, que já são conhecidos por ocorrer em bifosfonatos, que possuem em sua fórmula o nitrogênio (ácido zoledrônico) (**Tabela 4**). Posteriormente, as taxas de eventos adversos foram semelhantes nos dois grupos.

Merlotti et al. (2007) relataram que os regimes de tratamentos com ácido zoledrônico, pamidronato e risedronato foram bem tolerados. Não foram encontradas diferenças estatisticamente significantes em relação à ocorrência de eventos adversos entre os

grupos de tratamento. Os principais sintomas observados foram semelhantes aos da gripe e fadiga. A presença de dor óssea causada por DP foi avaliada e um aumento significativo do número de indivíduos tratados com ácido zoledrônico reportaram o desaparecimento ou diminuição da dor após seis meses comparado ao pamidronato (**Tabela 4**). Hipocalcemia assintomática foi relatada por três pacientes do estudo no grupo do ácido zoledrônico, um paciente do grupo pamidronato e nenhum do grupo neridronato. No entanto, essas diferenças não apresentaram significância estatística (zoledronato vs pamidronato,  $p= 0,23$ ; ácido zoledrônico vs neridronato,  $p=0,33$ ; pamidronato vs neridronato,  $p= 0,69$ ).

**Tabela 8.** Resultados de Segurança.

Estudos	Eventos adversos	Placebo	ZOL 50 µg	ZOL 100 µg	ZOL 200 µg	ZOL 400 µg	ZOL 5 mg	ZOL vs. RIS	RIS	PAM	NERI
Buckler et al. (1999)	Febre (%)	0	2	0	6,1	11,4	-	-	-	-	-
	Artralgia (%)	8,6	11,8	13,2	3	14,3	-	-	-	-	-
	Dor nas costas (%)	2,9	5,9	7,9	12,1	14,3	-	-	-	-	-
	Dor nos ossos (%)	5,7	2,9	5,3	9,1	14,3	-	-	-	-	-
Reid et al. (2005)	Eventos gerais após 1-3 dias após infusão (%)	-	-	-	-	-	-	<b>ZOL vs. RIS 53 vs. 25*</b>	-	-	-
	Eventos gerais após 3 dias de infusão (%)	-	-	-	-	-	-	<b>ZOL vs. RIS 66 vs. 73</b>	-	-	-
	Morte (%)	-	-	-	-	-	0	-	0	-	-
Hosking et al. (2007)	Eventos gerais (%)						17,1		14,8		
	Morte (%)						3,3 <sup>#</sup>		2,6 <sup>#</sup>		
Merlotti. et al. (2007)	Diminuição da dor (%)						76,6			63,3	73,3
	Desaparecimento da dor (%)						21,3			10	20
	Não alteração da dor (%)						2,1*			25	6,7
	Não sentiram dor (%)						0			1	0
	Gripe (%)						8,3			8,3	6,7
	Fadiga (%)						6,2			13,3	13,3

ZOL= ácido zoledrônico, RIS=risedronato e NERI= neridronato; \* Estaticamente significante entre os grupos;  $p < 0,01$ ; <sup>#</sup> Estudo realizado com população idosa que, segundo o autor, pode ter falecido devido a causas relacionadas à idade e não, especificamente, ao medicamento.

## 9. GUIAS CLÍNICOS

Foram encontrados quatro guias clínicos, sendo um deles o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Doença de Paget, do Ministério da Saúde. Os outros três são guias de associações como a *Bone and Tooth Society (Reino Unido)*, *Japan Osteoporosis Society (Japão)* e *Collegio Reumatologi Ospedalieri Italiani (CROI)*, *Società Italiana di Medicina Interna (SIMI)*, *Società Italiana di Ortopedia e Traumatologia (SIOT)*, *Società Italiana di Osteoporosi e Malattiedel Metabolismo Minerale e Scheletrico (SIOMMMS)*, *Società Italiana di Reumatologia (SIR)*. É importante salientar que, dentre esses guias clínicos, o brasileiro é o mais recente e data de 2012. Além disso, foi encontrada uma publicação da *Paget Foundation* nos EUA.

O guia clínico desenvolvido no âmbito da *Bone and Tooth Society* no Reino Unido, considera os bisfosfonados em geral como tratamento de primeira escolha para a remodelação óssea. Esse guia recomenda especificamente tiludronato oral, risedronato oral ou pamidronato por via endovenosa. Nesse guia o ácido zoledrônico, bem como a calcitonina não são recomendados (SELBY, 2006).

O guia clínico desenvolvido pela *Japan Osteoporosis Society* no Japão aponta que no país, o Ministério da Saúde, Trabalho e Bem-estar aprovou apenas o etidronato e calcitonina para o tratamento da doença de Paget (TAKATA et al., 2006).

Nos Estados Unidos, segundo informação no site da *Paget Foundation*, a *Food and Drug Administration* aprovou os seguintes medicamentos para o tratamento da doença de Paget: pamidronato, etidronato, tiludronato, alendronato, risedronato, zoledronato (ácido zoledrônico) e calcitonina (PAGET FOUNDATION, 2015).

Um guia clínico italiano sobre o diagnóstico e tratamento da doença de Paget considera que a FAS é o marcador de primeira escolha para o diagnóstico e tratamento da DP. Esse guia considera que nenhum dos estudos controlados realizados até a data da elaboração do guia apresentaram tamanho de amostra capaz de permitir poder estatístico suficiente para documentar a eficácia da terapia com relação à capacidade de reduzir o risco de complicações, tais como fratura, sarcomas, ou osteoartrite

secundária. Esse estudo recomenda a utilização dos amino-bisfosfonados (Risedronato, neridronato e zoledronato) com eficácia comprovada e oficialmente registrados para o tratamento da DP. Qualquer outro bisfosfonafo é considerado, de acordo com esse guia, uso *off-label*. Esse guia ressalta ainda que a escolha entre neridronato e zoledronato pode ser realizada levando em consideração a boa relação custo / benefício (ADAMI et al., 2007).



## 10. ESTUDOS ECONÔMICOS SOBRE A UTILIZAÇÃO DO ÁCIDO ZOLEDRÔNICO

Na busca por estudos econômicos do tratamento de DP com o ácido zoledrônico encontraram-se apenas dois resumos que foram submetidos em congressos. As buscas foram realizadas nas bases de dados Pubmed, Cochrane, LILACS e CRD, sendo que, não foi encontrado nenhum estudo econômico completo.

Ambas as análises utilizaram modelo de árvore de decisão, utilizando quatro estados de saúde: respondente; não respondente; recaída; e sem recaída. Em ambas as análises foi considerado um horizonte temporal de 2 anos, com desconto de 5% aplicado aos custos e efeitos no segundo ano. Para estes estudos, apenas os custos diretos (ou seja, os custos associados com consultas médicas, medida de FAS, aquisição de medicamentos e administração) foram incluídos.

Como resultado esses estudos apontam que o ácido zoledrônico é uma alternativa custo-efetiva e a análise de sensibilidade revelou que os resultados de custo-efetividade realizados nesses dois estudos foram robustos.

Em Lecomte et al. (2005), as análises foram realizadas a partir da perspectiva do pagador de saúde (sistema de saúde da Bélgica). A resposta foi definida como uma redução do nível basal sérico de fosfatase alcalina em 75%. O ácido zoledrônico dominou todos os comparadores na análise. Em comparação com o risedronato, tiludronato, risedronato (Aredia®) e pamidronato genérico, o ácido zoledrônico foi associado com um aumento de 4,8, 9,8, 11,6 e 11,6 meses, em resposta, respectivamente, e economias de custo de € 134, € 866, € 586 e € 425, respectivamente (ano de custeio não declarado).

Em Kurt et al. (2006), as análises foram realizadas a partir da perspectiva do seguro social de saúde alemão. A resposta foi definida como a normalização do nível sérico de fosfatase alcalina. O ácido zoledrônico dominou o risedronato, resultando em um adicional de 6,2 meses em termos de resposta e uma economia de custos de € 243 (valores de 2006), em comparação com o risedronato.

Keating et al. (2007) analisaram esses estudos econômicos e sugeriram que o uso de níveis séricos de fosfatase alcalina para avaliar a resposta poderia ser uma estratégia interessante, ao invés de usar desfechos clínicos / utilidade. Embora o nível de fosfatase alcalina seja um desfecho estabelecido para avaliar o sucesso do tratamento em ensaios clínicos para a doença de Paget, este constitui uma limitação potencial de ambas as análises.

## 11. RECOMENDAÇÃO

Todos os seis ECR incluídos nesse PTC apresentaram resultados favoráveis ao ácido zoledrônico, seja na redução nos níveis da fosfatase alcalina e de marcadores bioquímicos relacionados à reabsorção óssea ou na melhora da qualidade de vida. Esses ensaios foram classificados como sendo de qualidade moderada, devido a aspectos técnicos na condução do estudo e análises de dados. Existem limitações importantes nesses estudos, o que pode comprometer a qualidade da evidência, como por exemplo, amostragem pequena, falta de declaração de conflitos de interesse, estudo aberto (*open label*) e participação do fabricante do medicamento em questão na condução das análises.

Dos ECR incluídos, dois compararam o ácido zoledrônico com risedronato, um comparou ácido zoledrônico com pamidronato e neridronato e três compararam ácido zoledrônico com placebo.

Os desfechos laboratoriais principais relacionados à doença de Paget (redução dos níveis séricos de fosfatase alcalina e produtos do colágeno) se mostraram estatisticamente significantes a favor do ácido zoledrônico frente a todos os comparadores. No entanto, os estudos consideram para avaliação de eficácia dos medicamentos, os desfechos intermediários como a redução do nível basal de FAS em 75%, sendo que não há estudos que avaliam desfechos finalísticos como, por exemplo, fraturas, quedas, etc (KEATING et al., 2007). Os estudos também não avaliaram a adesão ao tratamento com ácido zoledrônico comparado aos demais bisfosfonados, no entanto. No entanto, é importante salientar que o uso do ácido zoledrônico é realizado em dose única/ano, e esse fator pode favorecer a adesão ao tratamento da doença de Paget.

Quanto aos preços das alternativas terapêuticas consideradas para o tratamento da DP, o ácido zoledrônico apresentou preço comparável às demais alternativas. No Brasil, o pamidronato, outra forma endovenosa de bisfosfonado, apresenta custo anual inferior ao ácido zoledrônico. No entanto, um dos ECR incluídos (MERLOTTI et al., 2007) demonstrou que o pamidronato apresentou eficácia clínica inferior quando

comparado ao ácido zoledrônico (redução maior que 75% do nível basal de FAS em 24 meses). As duas análises econômicas analisadas demonstraram que o ácido zoledrônico foi alternativa custo-efetiva comparada ao risedronato, ao tiludronato, ao neridronato e ao pamidronato. Contudo, vale levar em consideração que foram considerados custos dos medicamentos de outros países, foi utilizada árvore de decisão com horizonte temporal de dois anos e foram utilizados desfechos intermediários (LECOMTE et al., 2005; KURTH et al., 2006).

Apesar dos estudos avaliados apresentarem qualidade moderada e limitações importantes, eles representam a melhor evidência de eficácia do ácido zoledrônico disponível. Ademais, os desfechos avaliados não comprovam a redução de fraturas, quedas ou outros resultados clínicos finalísticos, mas abordam resultados intermediários, como dados bioquímicos, redução de dor e melhora da qualidade de vida. As análises de custo-efetividade apresentaram resultados favoráveis ao ácido zoledrônico, assim como os preços do medicamento no Brasil foram favoráveis em relação às demais alternativas do SUS. Sendo assim, de acordo com a melhor evidência disponível, a qual confirma o baixo preço, maior eficácia, maior custo-efetividade e facilidade de uso em dose única anual e, diante das limitações presentes, a recomendação é fraca a favor da utilização do ácido zoledrônico no tratamento da doença de Paget.

## REFERÊNCIAS

ACLASTA. Responsável técnica Flavia Regina Pegorer. São Paulo: Novartis Biociências S.A., 2014. Bula de remédio. Disponível em <[http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila\\_bula/index.asp](http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/index.asp)>. Acesso em 11/02/2015.

ADAMI, F. et al. Italian guidelines for the diagnosis and treatment of Paget's disease of bone. **Reumatismo**, v.59, n. 2, p. 153-168, 2007.

BANDEIRA F, et al. Paget's disease of bone – Characteristics of 49 patients from a single institution in Recife, Brazil. **J Bone Miner Res**. 1999; 14: (Supl 1) S539.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. Disponível em <[www.anvisa.gov.br](http://www.anvisa.gov.br)>, acesso em 11/02/2015.

\_\_\_\_\_. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos – CMED. Disponível em <[www.anvisa.gov.br](http://www.anvisa.gov.br)>, acesso em 11/02/2015.

\_\_\_\_\_. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias em Saúde – CONITEC. Ficha técnica sobre medicamentos: Ácido Zoledrônico para o Tratamento da Doença de Paget. Disponível em <[www.conitec.gov.br](http://www.conitec.gov.br)>. Acesso em 11/02/2015.

\_\_\_\_\_. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais. 2013

\_\_\_\_\_. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas: Doença de Paget – Osteíte Deformante. Portaria SAS/MS nº 456, de 21 de maio de 2012.

BUCKLER, H.; et al. Single Infusion of Zoledronate in Paget's Disease of Bone: A Placebo-Controlled, Dose-Ranging Study. **Bone**, v. 24, n. 5, Supl may, p. 81S–85S, 1999.

COLINA, M.; LA CORTE, R.; DE LEONARDIS, F.; TROTTA, F. Paget's disease of bone: a review. **Rheumatol Int**. v.28, p. 1069-1075, 2008.

COOPER, C. et al. Epidemiology of Paget's Disease of Bone. **Bone**. v. 24, n. 5, p. 3S-5S, 1999.

COOPER, C. et al. Update on the Epidemiology of Paget's Disease of Bone. **Journal of Bone and Mineral Research**, v. 21, Supl. 2, 2006.

CORRAL-GUDINO, L.; TAN ADRIAN, J. H.; STUART, R. Bisphosphonates for Paget's disease of bone in adults [protocol]. **The Cochrane Library**, Issue 11, 2014.

CUNHA, U.G.V.; MOURA, A.M.C. Prevalência da doença de Paget em idosos não institucionalizados **RevMed Minas Gerais**. 1993; 3(3):134-5.

DELMAS PD, MEUNIER PJ. The management of Paget's disease of bone. **N Engl J Med**. v. 336, p. 558-66, 1997.

FERRAZ-DE-SOUZA, B.; CORREA, P.H.S. Diagnosis and treatment of Paget's disease of bone: a mini-review. **Arq Bras EndocrinolMetab**. 2013; 57/8.

GARNERO, P. et al. Measurement of urinary excretion of nonisomerized and p-isomerized forms of type I collagen breakdown products to monitor the effects of the bisphosphonate zoledronate in paget's disease. **ARTHRITIS & RHEUMATISM**, v. 41, n. 2, p.354-360, 1998.

GARNERO, P.; CHRISTGAU, S.; DELMAS, P. D. The Bisphosphonate Zoledronate Decreases Type II Collagen Breakdown in Patients with Paget's Disease of Bone. **Bone**, v. 28, n. 5, p. 461-464, 2001.

GRANDI, G.; SANTOS, M. E. S. M.; BORGES, H.O; FILHO, M. S. Doença de Paget: Relato de Casos em Relação ao Diagnóstico Diferencial. **Rev Cir Traumatol Buco – Maxilo-Fac., Gamagaribe**, v. 5, n. 3, p. 27-34, 2005.

HOSKING, D.; et al. Long-Term Control of Bone Turnover in Paget's Disease with Zoledronic Acid and Risedronate. **Journal of Bone and Mineral Research**, v. 22, n. 1, p. 142-148, 2007.

KEATING, G. M.; SCOTT, I. J. Zoledronic Acid A Review of its Use in the Treatment of Paget's Disease of Bone. **Drugs**, v. 67, n. 5, p. 793-804, 2007.

KURTH, A. A., et al. Zoledronic acid in the long-term management of paget's disease of the bone in germany—a costsaving approach.**Value in Health**, v. 9, n. 6, p. A220, 2006.

LANGSTON, A.L. et al. Clinical determinants of quality of life in Paget's disease of bone.**Calcif Tissue Int.** 2007; 80(1):1-9.

LECONTE, P. et al. Cost-effectiveness analysis of Aclasta in Paget's disease of bone in Belgium.**Value in Health**, v. 8, n.6, p. A73-A74, 2005.

LYLES, K.W.; SIRIS, E.S.; SINGER, F.R.; MEUNIER, P.J. A clinical approach to diagnosis and management of Paget's disease of bone. **J Bone Miner Res.** v.16, p.1379-87, 2001.

MERLOTTI, D.; et al. Comparison of Different Intravenous Bisphosphonate Regimens for Paget's Disease of Bone. **Journal of Bone and Mineral Research**, v. 22, n. 10, p. 1510-1517, 2007.

POÓR, G. et al. Epidemiology of Paget's Disease in Europe: The Prevalence Is Decreasing. **Journal of Bone and Mineral Research**, v. 21, n. 10, p. 1545-1549, 2006.

RALSTON, S.H. Pathogenesis of Paget's disease of bone. **Bone**, v. 43, p. 819-825, 2008.

REID, I. R.; et al. Comparison of a Single Infusion of Zoledronic Acid with Risedronate for Paget's Disease. **N Engl J Med**, v. 353, p. 898-908, 2005.

SILVERMAN, Stuart.L. Paget Disease of Bone: Therapeutic Options. **JCR: Journal of Clinical Rheumatology** .Out 2008.14:5

THE PAGET FOUNDATION. A Physician's Guide to The Management of Paget's Disease of Bone. Disponível em <<http://www.paget.org/index.php/healthcare-professionals/pagets-disease-of-bone/126-a-physicians-guide-to-the-management-of-pagets-disease-of-bone>>. Acesso em 11/02/2015.

THEODOROU, D.J.; THEODOROU, S.J.; KAKITSUBATA, Y. Imaging of Paget disease of bone and its musculoskeletal complications: review. **AJR**.2011; 196: S64e75.

VAN STAA, T.P. et al. Incidence and natural history of Paget disease of bone in England and Wales. **J Bone Miner Res.** 2002; 17, 465-471.

VIEIRA, José. G.H Diagnóstico laboratorial e monitoramento das doenças osteometabólicas. **Bras Patol Med Lab.** 2007. v. 43.n. 2; p. 75-82.

WHYTE, M. P. Clinical practice. Paget's disease of bone. **N Engl J Med.** 2006; 355(6):593-600.

WHITE, G.; RUSHBROOK J. Paget's disease of bone. **OrthopaedicsandTrauma.** 2013. 27:4.

ZOMETA. Responsável técnica Flavia Regina Pegorer. São Paulo: **Novartis Biociências S.A., 2014.** Bula de remédio. Disponível em <[http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila\\_bula/index.asp](http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/index.asp)>. Acesso em 11/02/2015

## ADENDO 1 – CRITÉRIOS PARA A AVALIAÇÃO DA QUALIDADE

### Domínios para avaliar a qualidade e a força da evidência segundo o sistema GRADE

Domínio	Descrição	Pontuação
<b>Qualidade da evidência</b>		
Limitações dos estudos	<ul style="list-style-type: none"> <li>Randomização inadequada da sequência de randomização e/ou falta de sigilo da lista de randomização;</li> <li>Ausência de cegamento de pacientes, profissionais de saúde e/ou avaliadores, em particular para desfechos definidos subjetivamente;</li> <li>Análise não segue o princípio de intenção de tratar;</li> <li>Perdas substanciais de seguimento – mais de 20%;</li> <li>Interrupção precoce por benefício.</li> </ul>	Se houver limitações, o estudo perde 1 ponto
Consistência dos resultados	<ul style="list-style-type: none"> <li>As estimativas do efeito do tratamento não devem variar muito (heterogeneidade ou variabilidade nos resultados);</li> <li>Se existir heterogeneidade os investigadores devem ser capazes de identificar uma plausível explicação.</li> </ul>	Se os resultados forem consistentes, somar 1
Evidência direta/indireta	<ul style="list-style-type: none"> <li>A evidência é indireta quando a questão sendo abordada não é respondida diretamente pelos estudos disponíveis seja por diferenças na população, nas intervenções, comparações ou desfechos.</li> </ul>	Se a evidência for direta, somar 1
Precisão	Há imprecisão quando: <ul style="list-style-type: none"> <li>Poucos eventos clínicos são observados e os intervalos de confiança são largos;</li> <li>O intervalo de confiança engloba efeito em duas direções (efeito e não efeito).</li> </ul>	Se os resultados forem precisos, somar 1
Viés de publicação	Os principais itens a considerar quanto ao viés de publicação são: <ul style="list-style-type: none"> <li>Gráfico de funil (<i>funnelplot</i>) e sua análise visual ou através de teste estatístico;</li> <li>Realização de buscas mais completas e exaustivas.</li> </ul>	Se ausente, ou provavelmente ausente, somar 1
<b>Força da recomendação</b>		
Balanco entre benefícios e malefícios	Quanto maior a diferença entre os efeitos desejáveis e indesejáveis, maior a probabilidade de que uma forte recomendação seja justificada. Quanto mais estreito o gradiente, maior a probabilidade de que uma recomendação fraca seja garantida.	
Qualidade da evidência	Quanto maior a qualidade da evidência, maior a probabilidade de que uma forte recomendação seja justificada.	
Valores e preferências	Os valores e as preferências dos pacientes, médicos ou sociedade variam, e quanto maior a incerteza nos valores e preferências, maior a probabilidade de que uma recomendação fraca seja feita.	
Custos	Quanto maior os custos de uma intervenção menor a probabilidade de que uma forte recomendação seja justificada.	

### Representação da qualidade da evidência e força da recomendação

Qualidade da evidência			Força da recomendação		
Alta qualidade	++++	A	Forte a favor da tecnologia	↑↑	1
Moderada qualidade	+++	B	Forte contra a tecnologia	↓↓	1
Baixa qualidade	++	C	Fraca a favor da tecnologia	↑?	2
Muito baixa qualidade	+	D	Fraca contra a tecnologia	↓?	2