

Romosozumabe versus denosumabe na osteoporose

Autores:  Idevaldo Floriano¹,  Antonio Silvinato¹,  Wanderley Marques Bernardo^{1,2}.

¹Brazilian Medical Association, Evidence-Based Medicine – São Paulo (SP), Brazil.

²Universidade de São Paulo, Faculty of Medicine – São Paulo (SP), Brazil.

Resumo

Objetivo: Avaliar a eficácia e a segurança do romosozumabe em comparação ao denosumabe em pacientes com osteoporose.

Métodos: Esta revisão sistemática seguiu as diretrizes do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA). Foram realizadas buscas nas bases de dados MEDLINE/PubMed, Cochrane CENTRAL e ClinicalTrials.gov. Foram incluídos ensaios clínicos randomizados e estudos observacionais. Quando apropriado, foi realizada metanálise por meio do software RevMan 5.4.

Resultados:

Em pacientes com osteoporose associada à artrite reumatoide, um ensaio clínico randomizado demonstrou um ganho médio de 5,2% na densidade mineral óssea (DMO) da coluna lombar com o uso de romosozumabe em 12 meses, em comparação ao denosumabe. Um estudo observacional apontou um ganho de 1,2%, ambos com alto risco de viés. Não houve diferenças significativas no ganho de DMO do colo femoral ou na incidência de eventos adversos.

Entre pacientes com osteoporose pós-menopáusica, dois estudos observacionais mostraram um ganho médio de 6,48% na DMO lombar (IC95%: 3,36–6,46%) com o romosozumabe, em comparação ao denosumabe, após 12 meses de tratamento. No entanto, não se observaram diferenças significativas na DMO do colo femoral ou na taxa de fraturas. Um dos estudos relatou aumento de 28% no risco de eventos adversos totais (DR = 0,28; IC95%: 0,14–0,41). A qualidade da evidência foi considerada baixa ou muito baixa.

Conclusão: O romosozumabe demonstrou um discreto benefício na densidade mineral óssea da coluna vertebral em comparação ao denosumabe, em até 12 meses de seguimento. Contudo, a evidência disponível é limitada pela baixa

qualidade metodológica dos estudos incluídos, indicando a necessidade de ensaios clínicos mais robustos para confirmação dos achados.

Palavras-chave: Osteoporose; Romosozumabe; Denosumabe; Artrite reumatoide; Revisão sistemática.

Introdução

A osteoporose é uma das principais causas de morbidade e mortalidade entre idosos e indivíduos com alto risco, afetando predominantemente mulheres, embora também acometa homens em menor proporção. A população idosa constitui a faixa etária mais acometida pela doença, que representa uma das principais causas de internação hospitalar. Estima-se que até 30% dos pacientes com fratura de fêmur venham a falecer no primeiro ano após o evento¹.

Trata-se de uma doença osteometabólica caracterizada pela redução progressiva da massa óssea, acompanhada de alterações na microarquitetura do tecido ósseo, o que resulta em maior fragilidade e aumento do risco de fraturas. Os principais fatores de risco incluem: dieta inadequada (baixa ingestão de cálcio e vitamina D), sedentarismo, consumo excessivo de álcool (que interfere na absorção de cálcio e no metabolismo do paratormônio), tabagismo, uso de certos medicamentos (como corticoides, anticonvulsivantes e quimioterápicos), doenças hormonais (hiperparatireoidismo, hipogonadismo em homens e hipoestrogenismo) e desnutrição.

O diagnóstico é realizado por meio da densitometria óssea (DMO), utilizando a técnica de absorciometria por dupla emissão de raios X (DEXA), considerada o padrão-ouro para essa finalidade. De acordo com a Organização Mundial da Saúde², um valor de DMO com escore T $\leq -2,5$ desvios padrão (DP) em relação ao pico de massa óssea de adultos jovens define o diagnóstico de osteoporose. O escore T é aplicável a mulheres na pós-menopausa e a homens com mais de 50 anos, sendo comparado à densidade óssea de uma população jovem e saudável. Já o escore Z é utilizado em mulheres pre-menopáusicas e em homens com menos de 50 anos, sendo comparado a indivíduos da mesma idade e sexo.

Nessa população, um escore $Z < -2,0$ DP caracteriza "baixa massa óssea para a idade".

O tratamento pode envolver medidas não farmacológicas (como mudanças na dieta, prática de atividade física e abandono do tabagismo e do consumo excessivo de álcool) e terapias medicamentosas. Pacientes com alto risco de fratura, identificado por ferramentas como o FRAX³, ou com diagnóstico de osteoporose, podem se beneficiar do uso de fármacos. As opções terapêuticas incluem agentes antirreabsortivos ósseos (como bisfosfonatos, estrogênios e anticorpos monoclonais) e agentes anabólicos, que estimulam a formação óssea.

O denosumabe é um anticorpo monoclonal humano que inibe a ligação do ativador do fator nuclear kappa B (RANKL), reduzindo a reabsorção óssea. Já o romosozumabe, um anticorpo monoclonal humanizado, inibe a esclerostina e promove a diferenciação e a atividade osteoblástica, estimulando a formação óssea.

Objetivo

O objetivo desta revisão sistemática é avaliar a eficácia e a segurança do medicamento romosozumabe em comparação com o denosumabe, quando indicados para o tratamento da osteoporose em mulheres na pós-menopausa e em pacientes com artrite reumatoide. Sempre que possível, será realizada uma metanálise dos ensaios clínicos incluídos.

Metodologia

Esta avaliação baseia-se em informações científicas obtidas por meio de uma revisão sistemática da literatura. Quando aplicável, suas conclusões poderão incluir uma metanálise dos resultados comuns entre os estudos selecionados. A descrição do método adotado segue os itens da lista de verificação padronizada da declaração *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA)⁴.

Critérios de elegibilidade

Os critérios de elegibilidade definem os elementos específicos para abordar a questão clínica delineada no objetivo deste trabalho. Esses critérios estabelecem os requisitos metodológicos com maior consistência e rigor científico para a inclusão dos estudos, além de explicitar os principais motivos para a exclusão das evidências recuperadas.

Critérios de inclusão dos estudos

- Pacientes: com diagnóstico de osteoporose;
- Intervenção: uso de romosozumabe;
- Comparação: denosumabe;
- Desfechos: clínicos relevantes de eficácia e segurança;
- Desenho dos estudos: sem restrição;
- Idioma: sem restrição;
- Período de publicação: sem restrição;
- Disponibilidade: texto completo disponível.

Critérios de exclusão

Foram excluídas:

- Revisões sistemáticas com ou sem metanálise;
- Revisões narrativas;
- Estudos que não apresentaram dados extraíveis referentes aos desfechos de interesse (números absolutos e/ou médias).

Busca por evidências

A busca será realizada nas seguintes bases de dados científicas:

- MEDLINE via PubMed, utilizando a estratégia: (Osteoporoses OR Osteoporosis OR “Bone loss” OR “Bone Losses” OR fracture) AND (Denosumab AND Romosozumab);
- CENTRAL / Cochrane Library: termo "Romosozumab";

- ClinicalTrials.gov: *Condition or disease*: Osteoporoses. *Other terms*: Osteoporosis OR “Bone loss” OR “Bone Losses” OR fracture | Romosozumab.

Avaliação do risco de viés e da qualidade da evidência

Dois revisores independentes (IF e AS) avaliarão o risco de viés dos estudos incluídos, utilizando a ferramenta *Cochrane Risk of Bias Tool* para ensaios não randomizados (RoB 1)⁵ e para ensaios clínicos randomizados (RoB 2)⁶, com classificação em alto, moderado ou baixo risco de viés.

A qualidade da evidência será avaliada de acordo com os critérios do sistema *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE)⁷. A certeza da evidência será classificada em quatro níveis: alta, moderada, baixa e muito baixa. Dois revisores (IF e AS) avaliarão cinco domínios: risco de viés, inconsistência, evidência indireta, imprecisão e viés de publicação. Em caso de divergência, um terceiro revisor (WB) será consultado para decisão final. A síntese da certeza da evidência será realizada com o auxílio do software *GRADEpro Guideline Development Tool (GDT)⁸.

Método de análise e síntese dos resultados

Os dados serão analisados conforme o princípio da intenção de tratar. Os desfechos categóricos serão expressos por meio da diferença de risco (DR) entre os grupos intervenção e controle, utilizando o método de Mantel-Haenszel. Quando a DR for estatisticamente significativa, será apresentada com o intervalo de confiança de 95% (IC95%) e com o número necessário para tratar (NNT) ou causar dano (NNH).

Caso haja mais de um estudo com desfechos comuns, será realizada uma metanálise utilizando o software *Review Manager* versão 5.4 (The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration)⁹. A diferença global de risco, com IC95%, será a medida final empregada para sintetizar a evidência e responder à questão clínica. A estimativa do tamanho do efeito combinado será realizada por modelos de efeito fixo ou aleatório, conforme a heterogeneidade entre os estudos.

A heterogeneidade estatística será avaliada pela métrica I^2 , que quantifica a proporção da variabilidade total atribuída à heterogeneidade entre os estudos, em vez do acaso¹⁰. Valores de I^2 acima de 50% serão considerados elevados, e, nesse caso, será aplicado o modelo de efeitos aleatórios.

Síntese da evidência e conclusão

A síntese da evidência será apresentada com base nos resultados das análises estatísticas, representadas por meio de gráficos *Forest Plot*, considerando-se os efeitos benéficos, prejudiciais ou a ausência de diferença entre o uso do romosozumabe e do denosumabe. As conclusões considerarão, prioritariamente, evidências com qualidade minimamente moderada, a presença de efeito (benéfico ou adverso) e um balanço favorável entre benefício e risco para pacientes com osteoporose.

Resultados

Na busca por evidências sobre o uso do romosozumabe em comparação ao denosumabe no tratamento da osteoporose, foram recuperados 236 estudos na base MEDLINE, 196 na CENTRAL e 28 no ClinicalTrials.gov.

Após a remoção de duplicatas e a exclusão de estudos com base no título e/ou resumo, restaram 20 estudos que atenderam aos critérios de elegibilidade previamente estabelecidos (ver seção *Metodologia*). Destes, sete foram selecionados para análise do texto completo. Os motivos para exclusão estão descritos na Figura 1 (Anexos).

Após a leitura dos textos completos, foram incluídos quatro estudos (um ensaio clínico randomizado e três estudos de coorte)¹¹⁻¹⁴ que fundamentaram as conclusões desta avaliação.

Três estudos foram excluídos por compararem o romosozumabe com placebo ou bisfosfonatos, e não com o denosumabe. As referências dos estudos excluídos e os respectivos motivos estão listados em "Referências". O diagrama de fluxo ilustrando a seleção dos estudos está apresentado na Figura 1.

As principais características basais e os detalhes metodológicos dos estudos incluídos estão descritos na Tabela 1 (Anexos).

Avaliação do risco de viés

Quanto ao ensaio clínico randomizado¹¹, não foi informado se a sequência de alocação foi ocultada dos pesquisadores, tampouco se houve cegamento dos avaliadores. O estudo apresentou perdas superiores a 20% e não realizou cálculo amostral, o que resultou em classificação de **alto risco de viés** (Tabela 2 – Anexos).

Nos três estudos observacionais¹²⁻¹⁴, foi aplicada a metodologia de *propensity score matching* para equilibrar características basais entre os grupos (idade, IMC, densidade mineral óssea, fraturas prévias, entre outras), reduzindo o viés de confusão, embora não o eliminando completamente — por exemplo, variáveis não medidas como nível de atividade física e dieta. Todos apresentaram viés de intervenção, viés de medição dos desfechos (pela ausência de cegamento dos avaliadores) e viés de seleção de pacientes (não relataram os motivos para exclusões após a seleção inicial). Os resultados detalhados da avaliação de viés desses estudos estão na Tabela 3 (Anexos).

Resultados sobre pacientes com artrite reumatoide

Dois estudos^{11,12} avaliaram a eficácia e a segurança do romosozumabe em comparação ao denosumabe em pacientes com artrite reumatoide.

Mochizuki et al.¹¹ conduziram um ECR com 51 mulheres na pós-menopausa, diagnosticadas com osteoporose e artrite reumatoide, randomizando-as em dois grupos: 26 pacientes receberam romosozumabe (210 mg, uma vez ao mês) e 25 receberam denosumabe (60 mg a cada seis meses). Após 12 meses de seguimento, observou-se um aumento percentual médio na densidade mineral óssea (DMO) da coluna lombar de 5,20% [diferença média (DM) = 5,20%; IC95% 2,73–7,67%; $p < 0,0001$] no grupo romosozumabe em comparação ao grupo denosumabe. Não houve diferença significativa no ganho de massa óssea do colo

femoral [DM = 0,4%; IC95% -2,21 – 3,01%; $p = 0,76$], nem nos eventos adversos totais [diferença de risco (DR) = 15%; IC95% -4 – 34%; $p = 0,13$].

Kobayakawa et al.¹² utilizaram *propensity score matching* em um banco de dados para selecionar pacientes com mais de 18 anos, em uso de corticoides por mais de três meses, em tratamento para artrite reumatoide. Um grupo de 36 pacientes recebeu romosozumabe (210 mg/mês), e outro grupo de 36 recebeu denosumabe (60 mg a cada seis meses). Após 12 meses, observou-se um ganho médio na DMO da coluna lombar de 1,2% [DM = 1,2%; IC95% 0,48–1,92%; $p = 0,001$] a favor do romosozumabe. Entretanto, não houve diferenças significativas nos desfechos de DMO no colo femoral [DM = 0,5%; IC95% -0,10 – 1,10%; $p = 0,10$], risco de fratura [DR = 3%; IC95% -5 – 10%] ou eventos adversos totais [DR = 8%; IC95% -2 – 18%; $p = 0,11$].

Resultados sobre osteoporose pós-menopáusica

Outros dois estudos^{13,14} — coortes retrospectivas com um total de 312 pacientes — compararam a eficácia e segurança do romosozumabe versus denosumabe em mulheres com osteoporose pós-menopáusica, com seguimento de 12 meses. Verificou-se um aumento percentual médio na DMO da coluna lombar de 6,48% [DM = 6,48%; IC95% 3,36–6,46%; $I^2 = 71\%$; $p < 0,00001$] em favor do romosozumabe (Figura 1). No entanto, a qualidade da evidência foi classificada como **muito baixa** (Tabela 4).

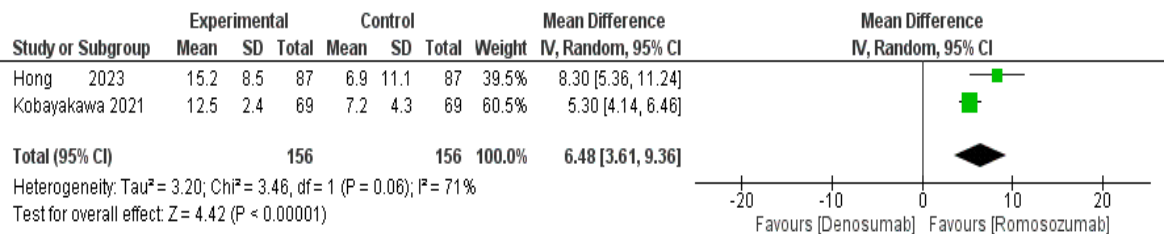


Figura 2. Forest plot da comparação: romosozumabe versus denosumabe para ganho percentual de massa óssea na coluna lombar, em seguimento de 12 meses.

Não houve diferença no ganho percentual, em média, de massa óssea em colo femoral, entre os grupos comparados [DM = 1,45 (IC 95% -0,41 – 3,31%); $I^2 = 99\%$; $p < 0,13$]. (Figura 2). Qualidade evidência muito baixa (Figura 4).

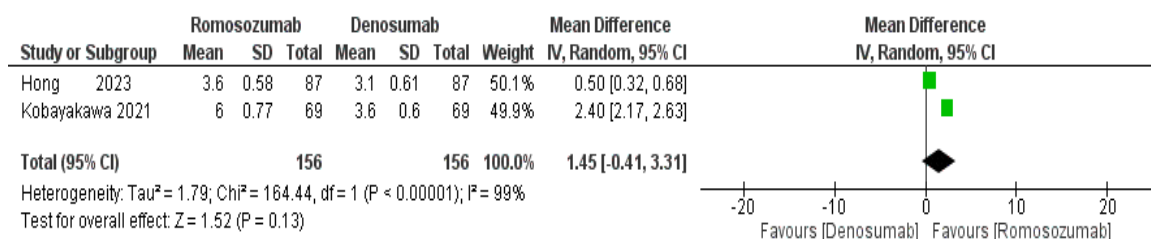


Figura 3. Forest plot da comparação: Romosozumabe versus denosumabe em ganho percentual de massa óssea em colo femoral, para um seguimento de 12 meses.

Kobayakawa et al.¹⁴, em um estudo com 138 pacientes e seguimento de 12 meses, não observaram diferença na redução do risco de fraturas ósseas entre os grupos comparados [diferença de risco (DR) = 0,00; IC95% -0,06 – 0,06; $p = 1,00$].

Em relação ao desfecho de eventos adversos totais, o estudo demonstrou um aumento significativo no risco para os pacientes que utilizaram romosozumabe, com uma diferença de risco de 28% [DR = 0,28; IC95% 0,14 – 0,41; $p < 0,00001$].

SÍNTESE DA EVIDÊNCIA

1. Pacientes com osteoporose e artrite reumatoide

Comparação: romosozumabe vs. denosumabe (12 meses de seguimento)

Ensaio clínico randomizado:

- Aumento significativo no ganho percentual médio de massa óssea na coluna lombar: 5,20% [DM = 5,20% (IC 95%: 2,73 – 7,67%); $p < 0,0001$] (*qualidade da evidência: muito baixa*).
- Sem diferença no ganho percentual no colo femoral: 0,4% [DM = 0,4% (IC 95%: -2,21 – 3,01%); $p = 0,76$] (*qualidade da evidência: muito baixa*).
- Sem diferença em eventos adversos totais: DR = 15% (IC 95%: -4 – 34%; $p = 0,13$) (*qualidade da evidência: muito baixa*).

Estudo observacional:

- Aumento modesto no ganho percentual médio de massa óssea na coluna lombar: 1,2% [DM = 1,2% (IC 95%: 0,48 – 1,92%); p = 0,001] (*qualidade da evidência: muito baixa*).
- Sem diferença em:
 - Ganho percentual no colo femoral: 0,5% [IC 95%: -0,10 – 1,10%; p = 0,10].
 - Risco de fratura óssea: DR = 3% (IC 95%: -5 – 10%; p = 0,46).
 - Eventos adversos totais: DR = 8% (IC 95%: -2 – 18%; p = 0,11). (*Qualidade da evidência para todos os desfechos: muito baixa*).

2. Pacientes com osteoporose pós-menopáusia

Comparação: romosozumabe vs. denosumabe (12 meses de seguimento)

Estudos observacionais:

- Aumento significativo no ganho percentual médio de massa óssea na coluna lombar: 6,48% [DM = 6,48% (IC 95%: 3,36 – 6,46%); $I^2 = 71\%$; p < 0,00001] (*qualidade da evidência: muito baixa*).
- Sem diferença no ganho percentual no colo femoral: 1,45% [DM = 1,45% (IC 95%: -0,41 – 3,31%); $I^2 = 99\%$; p = 0,13] (*qualidade da evidência: muito baixa*).
- Sem diferença na redução do risco de fratura óssea: DR = 0,00 (IC 95%: -0,06 – 0,06; p = 1) (*qualidade da evidência: muito baixa*).
- Aumento do risco de eventos adversos totais em 28%: DR = 0,28 (IC 95%: 14 – 41%; p < 0,00001) (*qualidade da evidência: muito baixa*).

Discussão

Esta é a primeira revisão sistemática que compara o uso de romosozumabe e denosumabe em pacientes com osteoporose pós-menopáusia ou artrite reumatoide.

O único ensaio clínico randomizado (ECR) incluído¹¹ demonstrou um aumento percentual médio de 5,2% na densidade mineral óssea (DMO) da coluna lombar em pacientes idosos (>60 anos) com artrite reumatoide tratados com romosozumabe, em comparação ao denosumabe, sem diferença significativa no ganho de DMO do colo femoral. No entanto, esse estudo não realizou cálculo amostral, não cegou os avaliadores e não descreveu o método de alocação oculta, o que caracteriza alto risco de viés e compromete a validade dos resultados.

Um estudo observacional de coorte histórica¹², que avaliou pacientes com mais de 18 anos em uso de corticoides para tratamento de artrite reumatoide, relatou um ganho percentual médio de 1,2% na DMO da coluna lombar no grupo do romosozumabe em relação ao denosumabe, também sem diferença significativa no colo femoral. Esse estudo também apresentou alto risco de viés.

Em pacientes com osteoporose pós-menopáusia, a metanálise de dois estudos^{13,14} mostrou um ganho percentual médio de 6,48% na DMO da coluna lombar no grupo que usou romosozumabe em relação ao denosumabe, sem diferença significativa no colo femoral.

Um dos estudos de coorte¹⁴ não evidenciou diferença na redução do risco de fraturas ósseas [diferença de risco (DR) = 0,00; IC95% -0,06 – 0,06; $p = 1$], mas identificou um aumento significativo de 28% no risco de eventos adversos totais com o uso de romosozumabe [DR = 0,28; IC95% 0,14 – 0,41; $p < 0,00001$]. A qualidade da evidência para esses desfechos foi classificada como muito baixa.

Os estudos observacionais utilizaram o método de *propensity score matching* para minimizar vieses, mas não eliminaram completamente a influência de variáveis não medidas — como nível de atividade física, dieta e dose de corticoides —, o que pode interferir na interpretação dos resultados.

Além disso, todos os estudos desta revisão apresentaram os resultados em porcentagem (média $\pm$ desvio-padrão), o que pode superestimar os efeitos. Como o diagnóstico de osteoporose é baseado em escores de desvio-padrão da

densitometria óssea (T-score $\leq$ -2,5 DP)², a conversão do ganho percentual para valores absolutos em DP, utilizando o método de propagação de incertezas por derivadas parciais¹⁷, pode fornecer uma estimativa mais adequada do impacto clínico.

Por exemplo, no estudo de Kobayakawa et al.¹⁴, o ganho médio de 5,2% na DMO da coluna lombar com romosozumabe (em comparação ao denosumabe) corresponde a um aumento de 0,39 DP contra 0,18 DP, resultando em uma diferença de 0,21 DP a favor do romosozumabe após 12 meses. Embora 5,2% pareça numericamente expressivo, a diferença real em DP (0,21) é clinicamente modesta. A pergunta relevante é: qual o impacto real dessa diferença na saúde e nos desfechos clínicos do paciente?

Limitações

As principais limitações desta revisão incluem o número reduzido de estudos (apenas um ECR e três coortes históricas); a heterogeneidade nos critérios de inclusão e nas características prognósticas (como idade, dose de corticoides, tempo de comorbidades e tratamentos prévios); a presença de fatores de confusão residuais, mesmo com o uso de *propensity score matching* e modelos de regressão nos estudos observacionais; o fato de o ECR de Mochizuki et al.⁽¹¹⁾ ter sido um estudo piloto, com amostra pequena e sem poder estatístico adequado, aumentando o risco de erro tipo I; a limitação da interpretação dos desfechos secundários (como fraturas e eventos adversos), que não foram objetivos primários dos estudos; e o curto tempo de seguimento (12 meses), o que é insuficiente para avaliar adequadamente a eficácia e segurança a longo prazo em uma doença crônica como a osteoporose.

Conclusão

A comparação entre romosozumabe e denosumabe em pacientes com osteoporose pós-menopáusia ou artrite reumatoide demonstrou um pequeno ganho na densidade mineral óssea da coluna lombar em até 12 meses, favorável ao romosozumabe. No entanto, os resultados disponíveis apresentam alto risco de viés e qualidade de evidência muito baixa, sendo necessários estudos

adicionais, de maior robustez metodológica, para confirmar esses achados e esclarecer sua relevância clínica.

Conflito de interesse: nenhum

Contribuições dos autores

AS, IF, WMB concepção do estudo, coleta de dados, análise estatística e interpretação dos dados. AS e IF redação do manuscrito. AS, IF, WMB revisão crítica e aprovação da versão final.

Referências

1. Domiciano DS, Machado LG, Figueiredo CP, Caparbo VF, Takayama L, Menezes PR, et al. Incidência e fatores de risco para fratura vertebral por osteoporose em idosos brasileiros da comunidade: um estudo prospectivo de base populacional – São Paulo Ageing & Health (SPAH) Study [tese]. São Paulo: Universidade de São Paulo; 2014. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org>
2. World Health Organization. Prevention and management of osteoporosis: report of a WHO scientific group. Geneva: WHO; 2003. (Technical Report Series, No. 921). PMID: 15293701.
3. World Health Organization. FRAX® tool [Internet]. Sheffield: University of Sheffield; 2023 [citado em 2024 jan]. Disponível em: <https://www.shef.ac.uk/FRAX/tool.aspx?country=100&language=pt>
4. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ. 2021;372:n71. <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>
5. Sterne JAC, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. BMJ. 2016;355:i4919. doi: 10.1136/bmj.i4919.

6. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2019;366:l4898. doi: 10.1136/bmj.l4898.
7. GRADE Working Group [Internet]. 2024 [citado em 2024 jan]. Disponível em: <http://gradeworkinggroup.org/society/index.htm>
8. GRADEpro GDT: GRADEpro Guideline Development Tool [Software]. McMaster University and Evidence Prime, Inc.; 2020. Disponível em: <https://www.gradepro.org/>
9. Review Manager (RevMan) [Computer program]. Version 5.4. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration; 2020.
10. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ*. 2003;327(7414):557–60. doi: 10.1136/bmj.327.7414.557.
11. Mochizuki T, Yano K, Ikari K, Hiroshima R, Okazaki K. Comparison of romosozumab versus denosumab treatment on bone mineral density after 1 year in rheumatoid arthritis patients with severe osteoporosis: a randomized clinical pilot study. *Mod Rheumatol*. 2023;33(3). doi: 10.1093/mr/roac059. PMID: 35689558.
12. Kobayakawa T, Miyazaki A, Kanayama Y, Hirano Y, Takahashi J, Suzuki T, et al. Comparable efficacy of denosumab and romosozumab in patients with rheumatoid arthritis receiving glucocorticoid administration. *Mod Rheumatol*. 2023;33(1). doi: 10.1093/mr/roac014. PMID: 35234889.
13. Hong N, Shin S, Lee S, Rhee Y. Romosozumab is associated with greater trabecular bone score improvement compared to denosumab in postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2023;34(12):2059–67. doi: 10.1007/s00198-023-06889-2. PMID: 37596432.
14. Kobayakawa T, Miyazaki A, Saito M, Suzuki T, Takahashi J, Nakamura Y. Denosumab versus romosozumab for postmenopausal osteoporosis treatment. *Sci Rep*. 2021;11(1):11801. doi: 10.1038/s41598-021-91248-6. PMID: 34083636.

15. Taylor JR. An introduction to error analysis: the study of uncertainties in physical measurements. 2nd ed. Mill Valley: University Science Books; 1992.
16. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med.* 2009;6(7):e1000097. doi: 10.1371/journal.pmed.1000097.

Estudos excluídos - Motivos

Cosman F, Crittenden DB, Adachi JD, Binkley N, Czerwinski E, Ferrari S, et al. Romosozumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med.* 2016;375(16):1532–43. doi: 10.1056/NEJMoa1607948. Comparação com placebo.

Saag KG, Petersen J, Brandi ML, Karaplis AC, Lorentzon M, Thomas T, et al. Romosozumab or alendronate for fracture prevention in women with osteoporosis. *N Engl J Med.* 2017;377(15):1417–27. doi: 10.1056/NEJMoa1708322. Comparação com bisfosfonato.

Geusens P, Feldman R, Oates M, Thomas T, Makras P, Jakob F, et al. Romosozumab reduces incidence of new vertebral fractures across severity grades among postmenopausal women with osteoporosis. *Bone.* 2022;154:116209. doi: 10.1016/j.bone.2021.116209. Comparação com bisfosfonato.

ANNEXES

The selection of papers retrieved in the virtual databases of scientific information is detailed in the flowchart below:

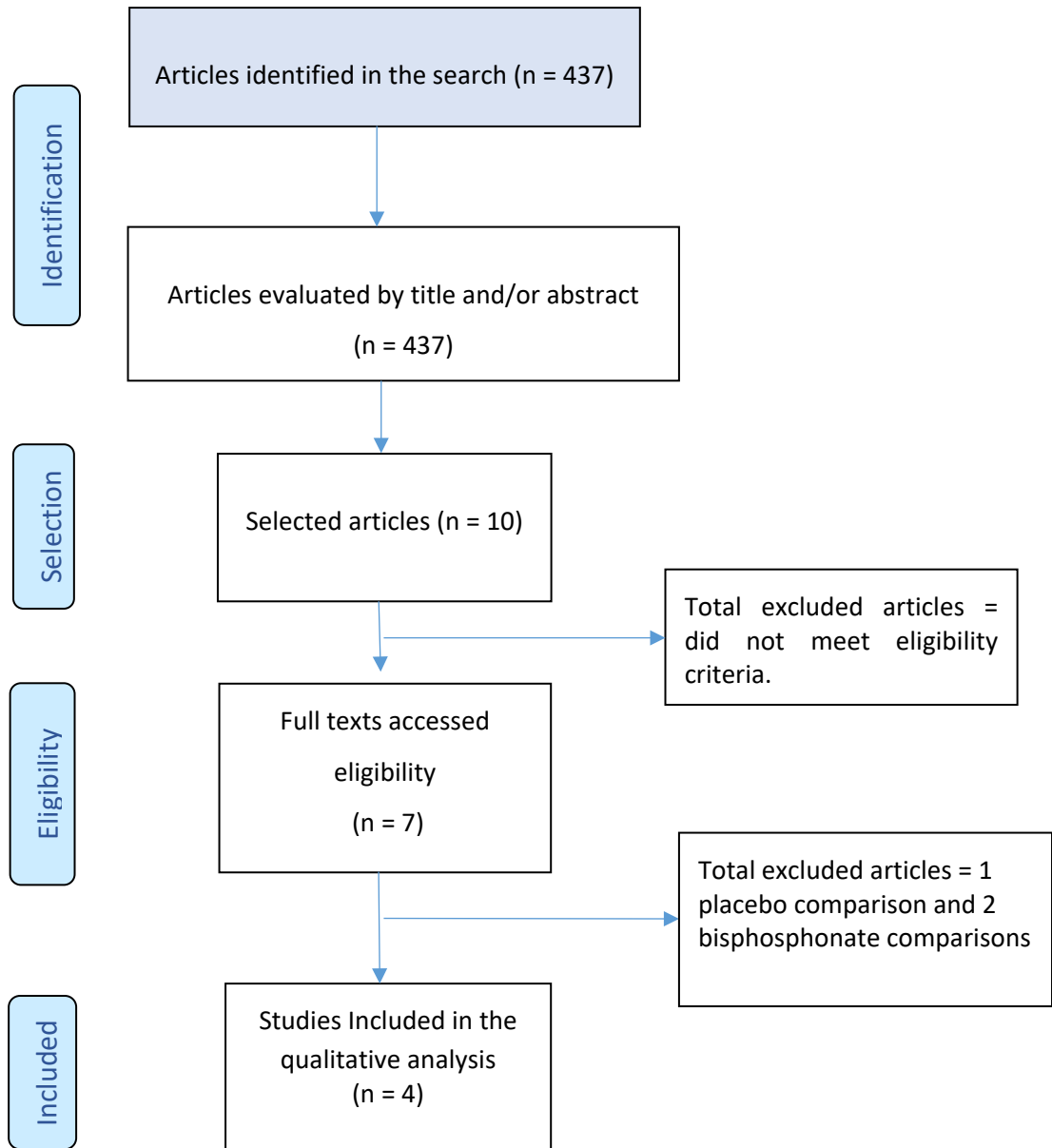


Figura 1. Diagrama de recuperação e seleção da evidência¹⁶

Tabela 1 - Características dos estudos incluídos

ESTUDO	PACIENTE	INTERVENÇÃO	COMPARAÇÃO	DESFECHO	TEMPO DE SEGUIMENTO
Kobayakawa 2023	Comparable efficacy of denosumab and romosozumab in pacientes with rheumatoid arthritis , especially those receiving glucocorticoids. All patients were aged 18 years or older and had been taking oral glucocorticoids for at least 3 months. Following propensity score matching, 36 patients each in the denosumab and romosozumab groups were analyzed in this study.	Romosozumab (210 mg monthly for 1 year)	Denosumab (60 mg at baseline and 6 months)	Bone mineral density (BMD) at the lumbar spine, total hip, and femoral neck. Adverse events and new fractures .	12 months
Mochizuki 2022	Fifty-one postmenopausal women diagnosed with rheumatoid arthritis as per the American College of Rheumatology (ACR) classification criteria (1987) and randomized equally into two groups to receive either romosozumab (n=26), 74.8 $\pm$ 7.9 years, or the denosumab (n=25), 72.08 $\pm$ 7.7 years.	Romosozumab (210 mg monthly for 1 year)	Denosumab (60 mg at baseline and 6 months)	Changes (Δ) in the BMD	12 months
Hong 2023	Data for postmenopausal women starting romosozumab(n=87), 64.0 $\pm$ 8.8 years, or denosumab(n=87), 63.5 $\pm$ 8.8 years, treatment at Severance Hospital, Korea, were analyzed. Romosozumab and denosumab groups were 1:1 matched using propensity scores, considering relevant covariates.	Romosozumab	Denosumab	bone mineral density (BMD) and spinal trabecular bone score (TBS)	12 months
Kobayakawa 2021	Postmenopausal osteoporosis patients were followed up for 12 months after romosozumab (N = 69), 75.8 $\pm$ 9.70 or denosumab (n = 69), 74.2 $\pm$ 11.3 years. Propensity score matching was employed to assemble patient groups with similar baseline characteristic. After propensity score matching, 69 patients each had received denosumab or romosozumab.	Romosozumab (210 mg monthly for 1 year)	Denosumab (60 mg at baseline and 6 months)	BMD and Markers of bone formation and resorption.	12 months

Tabela 2. Descrição dos vieses do estudo clínico randomizado incluído

Randomi zation	Blind allocation	Outcome researcher blind	Losses	Prognostic characteris tics	Appropriat e outcomes	Itention to treat analysis	Sample size calcula tion	Early interru ption	Global risk of vieses
									high

Tabela 3. Descrição dos vieses dos estudos observacionais incluídos

		Risk of bias domains							
		D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	Overall
Study	Hong 2023	-	-	+	-	-	-	+	-
	Kobayakawa 2021	-	+	+	-	+	-	+	-
	Kobayakawa 2022	-	-	+	-	+	-	+	-

Domains:
D1: Bias due to confounding.
D2: Bias due to selection of participants.
D3: Bias in classification of interventions.
D4: Bias due to deviations from intended interventions.
D5: Bias due to missing data.
D6: Bias in measurement of outcomes.
D7: Bias in selection of the reported result.

Judgement
- Moderate
+ Low

Table 4. Levels of Evidence – GRADE System

Participant outcome (studies)	Potential absolute effects (95% CI)			Certainty
	Denosumab (n)	Romosozumab (n)	Difference	
Bone mass gain in lumbar spine, postmenopausal patients. Number of participants: 312 (2 observational studies)	156	156	MD 5.71 % higher (4.63 higher to 6.79 higher)	⊕○○○ Very low, ^{a, b,}
Bone mass gain in femoral neck, postmenopausal patients. Number of participants: 312 (2 observational studies)	156	156	MD 1.2 % higher (1.06 higher to 1.35 higher)	⊕○○○ Very low, ^{a, b,} ^c

Explanations

- a. Bias due to confounding factors, patient selection, deviation from intended interventions, and outcome measurement.
b. High heterogeneity
c. Confidence interval crossing the null line