

NOTA TÉCNICA

IDENTIFICAÇÃO DA REQUISIÇÃO

CÂMARA/VARA: 1ª Unidade Jurisdicional da Fazenda Pública

COMARCA: Belo Horizonte

I – DADOS COMPLEMENTARES À REQUISIÇÃO:

NÚMERO DA SOLICITAÇÃO: 2024.0006086

IDADE: 55 anos

Sexo: Feminino

DOENÇA(S) INFORMADA(S): CID M25.5 e M80

PEDIDO DA AÇÃO: Medicamento ROMOSOZUMABE 105mg/ml, CITRATO MALATO DE CÁLCIO + VITAMINA D3 + VITAMINA K2 COM MAGNÉSIO (PROSSO D + KM 2.000UI), BUPRENORFINA 10mg

FINALIDADE / INDICAÇÃO: Osteoporose

REGISTRO NO CONSELHO PROFISSIONAL: CRMMG 38.953, 46.493, 46.580

II – PERGUNTAS DO JUÍZO

Ante a Recomendação nº. 46 do CNJ, envio o feito para consulta de qual ente deverá ser dirigida o cumprimento de tutela antecipada ainda a ser deferida, motivo pelo qual requer-se urgência na análise concedendo parecer, favorável ou não acerca dos medicamentos pleiteados para os CIDs da parte autora M80 E M25.5: ROMOSOZUMABE 105mg/ml, via subcutânea, na quantidade mensal de 02 (duas) ampolas de 30/30 dias , por 1 ano, g por mês (até a suspensão total do tratamento), CITRATO MALATO DE CÁLCIO + VITAMINA D3 + VITAMINA K2 COM MAGNÉSIO (PROSSO D + KM 2.000UI), na quantidade de 1 (um) comprimido por dia (uso contínuo), e BUPRENORFINA 10mg (RESTIVA), na quantidade de 1 (um) adesivo por semana (até a suspensão total do tratamento).

III – CONSIDERAÇÕES/RESPOSTAS:

Conforme documentação médica datada de 21/07/2023. 14/05/2024, 21/05/2024, trata-se de VLL, **55 anos, com quadro de osteoporose grave (T store -5,1 em coluna lombar) e dor poliarticular crônica grave, associado a fibromialgia. Histórico de fraturas vertebrais e de arcos**

costas prévias. Fez uso de bifosfonados e reposição de cálcio sem melhora da densitometria, com novas fraturas e sintomas gastrointestinais com sinais de intolerância ao carbonato de cálcio. Apesar das medidas adotadas para controle da dor: analgesia simples, modulação analgésica e reabilitação funcional sem sucesso. **Necessita com urgência de romosozumabe 105mg/ml, via subcutânea, 02 (duas) ampolas/mês, por 1 ano, (até a suspensão total do tratamento), citrato malato de cálcio + vitamina D3 + vitamina K2 com magnésio (Proso D + KM 2.000UI), 1 (um) comprimido/dia, uso contínuo, e buprenorfina 10mg (Restiva), 1 (um) adesivo/semana, para ajudar no melhor controle da dor. Conforme resposta da Secretaria Estadual de Saúde em 28/06/2024, este medicamento romosozumabe foi incorporado ao SUS. Para liberação da medicação o paciente ou representante legal deve solicitar a Superintendência regional de Saúde SRS do município de referência conforme protocolos estabelecidos para análise técnica e se a solicitação for pertinente ao protocolo do SUS será dispensado a medicação pelo Componente Especializado de Assistência Farmacêutica. Os demais medicamentos Proso e Buprenorfina não estão incorporados ao SUS não sendo disponibilizados pelo seus componentes assistenciais.**

A osteoporose é uma doença osteometabólica multifatorial, progressiva e silenciosa do esqueleto, de origem primária ou secundária, caracterizada por diminuição da massa óssea, quantificada em densidade mineral óssea (DMO) e deterioração da micro-arquitetura do tecido ósseo com consequente aumento da fragilidade óssea e susceptibilidade a fraturas, uma vez que a capacidade do osso resistir a forças mecânicas e fraturas depende da quantidade e qualidade do tecido ósseo. A doença evolui de forma mais lenta nos homens do que nas mulheres devido ao maior tamanho dos esqueletos e à ausência de um período de alteração hormonal rápida, sendo o primeiro sintoma da osteoporose é a ocorrência de uma fratura. A doença afeta todos os

ossos do corpo; entretanto, as fraturas ocorrem mais comumente nas **vértebras** (coluna dorsal), **nos pulsos e no quadril**. Também são comuns **fraturas osteoporóticas da pelve, braço e porção inferior da perna**. Estima-se que cerca de **50% das mulheres** e 20% dos homens **com idade ≥ 50 anos sofrerão uma fratura osteoporótica ao longo da vida**. Para homens, o risco é maior que o de câncer da próstata. Além disso, fraturas de quadril e de coluna estão associadas a um risco mais alto de morte. **Vinte por cento das pessoas que sofrem fratura do quadril morrem em um período de seis meses e a taxa de mortalidade da fratura de quadril em homens é maior que a de mulheres**, chegando a 37% no primeiro ano. **As fraturas causadas pela osteoporose têm grande impacto na saúde pública, pois estão normalmente associadas a elevada morbimortalidade e elevado custo socioeconômico**, já que a fratura dos ossos pode causar dor severa, deformidade, depressão, perda da independência, invalidez significativa, e até levar à morte.

Em 2008 a OMS introduziu algoritmo de **avaliação do risco de fratura denominado FRAX®– Fracture Risk Assessment Tool** para **quantificar o risco absoluto, nos próximos dez anos, da ocorrência de fratura de quadril (fêmur proximal) ou de outra fratura maior por fragilidade óssea** (antebraço, fêmur proximal, úmero ou coluna vertebral) **em pacientes entre 40 e 90 anos**, com base em **fatores de risco clínicos** de fácil obtenção, como: **idade**, história de fraturas anteriores, antecedente familiar de fratura osteoporótica, baixo índice de massa corporal, uso de corticoide, **tabagismo** e consumo excessivo de álcool. Entende-se que o paciente tem **risco aumentado para fratura osteoporótica quando apresentar qualquer uma das seguintes características: fraturas por fragilidade, na ausência de outras doenças ósseas metabólicas, mesmo com uma DMO normal; T-escore $\leq -2,5$ DP na coluna lombar (ântero-posterior), colo femoral, quadril total ou 1/3 médio do rádio (33%), mesmo na ausência de uma fratura prevalente. A DMO (expressa em g/cm^2) do paciente é comparada a de indivíduos adultos jovens saudáveis do mesmo sexo, obtendo-se assim o T-score. A diferença entre a DMO do paciente e a do indivíduo saudável é expressa por DP acima ou abaixo**

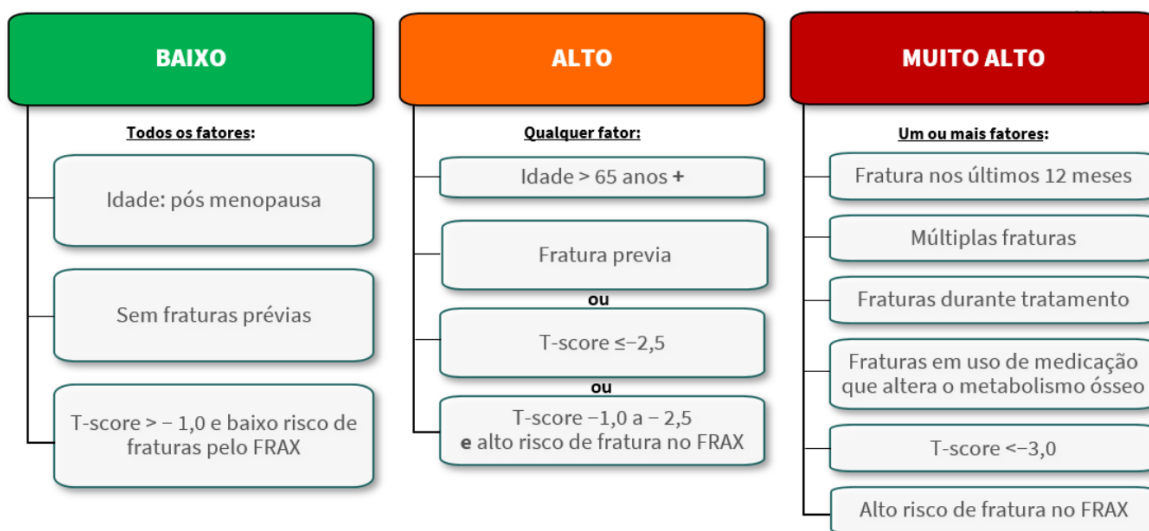
do valor de comparação. No geral, um DP é o equivalente de 10% a 15% do valor da DMO em g/cm².

Classificação	DMO	T-score
Normal	Dentro de 1 DP de uma mulher adulta jovem da população de referência	T-score em -1,0 ou acima
Baixa densidade óssea (osteopenia)	Entre 1,0 e 2,5 DP abaixo de uma mulher adulta jovem da população de referência	T-score entre -1,0 e -2,5
Osteoporose	≤2,5 DP de uma mulher adulta jovem da população de referência	T-score em -2,5 ou abaixo
Osteoporose estabelecida ou grave	≤2,5 DP de uma mulher adulta jovem da população de referência, com fraturas	T-score em -2,5 ou abaixo com uma ou mais fraturas

Legenda: DMO, densidade mineral óssea; DP, desvio-padrão.

Classificação da OMS de acordo com a DMO.

Quando o diagnóstico é realizado inicialmente por esse critério, mesmo que as densitometrias ósseas subsequentes mostrem resultados de T-escore $\geq -2,5$ DP, o diagnóstico de osteoporose se manterá; **T-escore entre -1,0 e -2,49 (osteopenia) DP associado a aumento de risco de fratura usando FRAX®.** O FRAX® utiliza informações de DMO (não essencial), idade, sexo, histórico de fratura, uso de corticosteroides, índice de massa corporal, histórico de pais com fratura de quadril, tabagismo, ingestão de álcool, artrite reumatoide e outras condições secundárias atribuídas a perda óssea. Tal ferramenta divide as pacientes na pós-menopausa em baixo, alto e muito alto risco e é útil para definição de tratamento. Conforme quadro abaixo.



Estratificação de risco de fraturas de pacientes com osteoporose pós menopausa. Adaptado

É considerado alto risco de fratura paciente com diagnóstico de osteoporose, seja por escore FRAX de alto risco, seja por níveis densitométricos ou ainda pela presença de uma fratura maior por fragilidade óssea, porém esta última não podendo ser uma fratura recente (menor que 2 anos). O FRAX® no Brasil mostra que, **a incidência de fraturas aumenta com a idade e a fratura de quadril predomina em mulheres com mais de 50 anos.** O risco absoluto de fratura do quadril ou fratura maior é aumentado em indivíduos com do sexo feminino e/ou com T-score baixo à DMO de quadril. Dos fatores clínicos de risco, **a história de fratura por fragilidade óssea foi responsável pelo maior aumento no risco de fratura nos próximos 10 anos em idades menos avançadas** e a história familiar de fratura de quadril (pai ou mãe) foi o fator de risco mais relevante entre 80 e 90 anos. Menopausa precoce e **história familiar de fratura osteoporótica são consideradas fatores de risco moderado.** Dentre os fatores de risco para segunda fratura de quadril, podem-se destacar: quedas, déficit cognitivo, internação prolongada, doença de Parkinson, perda ponderal, idade avançada, deficiência da mobilidade, tontura e conceito negativo da própria saúde. As quedas têm especial destaque na gênese da fratura osteoporótica respondendo por mais de 90% das fraturas de quadril. **Como as fraturas osteoporóticas ocorrem frequentemente devido a quedas no idoso, é importantíssimo**

considerar os fatores de risco para quedas. Os mais importantes são alterações de equilíbrio, visuais, deficiências cognitivas, declínio funcional e uso de medicamentos psicoativos e antihipertensivos. A história de 2 ou mais quedas nos últimos 6 meses, classificam o idoso como caidor, demandando cuidados preventivos.

No Sistema Único de Saúde (**SUS**) **as alternativas de terapêutica farmacológica de primeira e segunda linhas para o tratamento da osteoporose, fibromialgia, e conseqüentemente dor crônica são disponibilizadas por meio dos Componentes Básico e Especializado da Assistência Farmacêutica.** Esses são regulamentados pela Portarias GM/MS no 1.555 e 1.554, de 30 de julho de 2013 e respondem pela primeira linha de cuidado medicamentoso do sistema e pela garantia às limitações de fragmentação do acesso, financiamento e fragilidades no elenco de medicamentos, através de pactuação entre os entes federados. Portanto a União, Estados e Municípios, têm a responsabilidade, competência e legitimidade para orientar e organizar as políticas públicas de saúde, pautadas pelos princípios da universalidade, integralidade e equidade. Conseqüentemente qualquer incorporação de tecnologia ou medicamento no SUS só é padronizada mediante a análises técnico-científicas das melhores evidências disponíveis e de estudos de impacto financeiro para o Sistema. Esse processo é fundamental para a disponibilização de medicamentos eficazes, seguros, com relação custo-benefício adequada, que proporcionem a formação, proteção e recuperação da saúde da população, estabelecidos pelo artigo 196 da Constituição Brasileira. **Os medicamentos disponíveis no SUS estão inscritos na** Relação Nacional de Medicamentos (**RENAME**) e são descritos **nos** Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (**PCDT**). Estes medicamentos **representam aqueles considerados essenciais pela Organização Mundial de Saúde (OMS) a partir de estudos científicos que comprovam sua eficácia no tratamento de grande percentual de pessoas acometidas por uma determinada doença, devendo ser os de escolha** ao se iniciar tratamento médico, podendo se enquadrar como:

Alternativa farmacêutica, drogas com o **mesmo princípio ativo**, não necessariamente na mesma dosagem, natureza química (éster, sal, base) ou forma farmacêutica, porém, **com a mesma atividade terapêutica**.

Alternativa terapêutica, medicamentos com diferentes princípios ativos, indicados para um mesmo objetivo terapêutico ou clínico, mesma indicação e, almejando o mesmo efeito terapêutico.

A fibromialgia (FM) é uma condição marcada por dor crônica disseminada e **sintomas múltiplos**, como **fadiga, distúrbio do sono, disfunção cognitiva, e episódios depressivos**. É uma condição frequente nas clínicas reumatológicas, que **ocorre principalmente em mulheres entre 20 e 50 anos** acometendo 3-10% na população geral. De causa desconhecida, em função da maior ocorrência em mulheres, acredita-se haver mecanismos hormonais envolvidos na fisiopatologia da doença. **Seu diagnóstico é de exclusão e obedece a critérios revisados pelo Colégio Americano de Reumatologia (CAR)**. **Dor crônica difusa** tipo axial, nas quatro extremidades com predomínio no pescoço, ombros, bacia, lombar; e/ou informação de **distúrbios do sono, fadiga**; e/ou sensação de edema ou rigidez nas mãos, pés ou face nos últimos três meses, associada a dor e rigidez na pressão de pelo menos 11/18 pontos dolorosos elencados pelo CAR; na ausência de achados objetivos e de alterações laboratoriais, é fundamental para o diagnóstico de pacientes com suspeita de FM. Síndrome da fadiga crônica, do cólon ou bexiga irritável, cistite intersticial e disfunção da articulação temporomandibular são transtornos que acompanham pacientes com FM.

O tratamento da osteoporose abrange medidas medicamentosas e não medicamentosas como redução/interrupção do tabagismo e etilismo, dieta equilibrada com adequada ingestão de hidratos de carbono, gorduras, proteínas e minerais é essencial para a formação óssea. A **boa ingestão de cálcio e vitamina D é extremamente importante ao longo da vida**. **Vida saudável com a prática regular de exercícios** com carga como corrida, caminhada, thai chi chuan, são importantes fatores para a obtenção do pico de

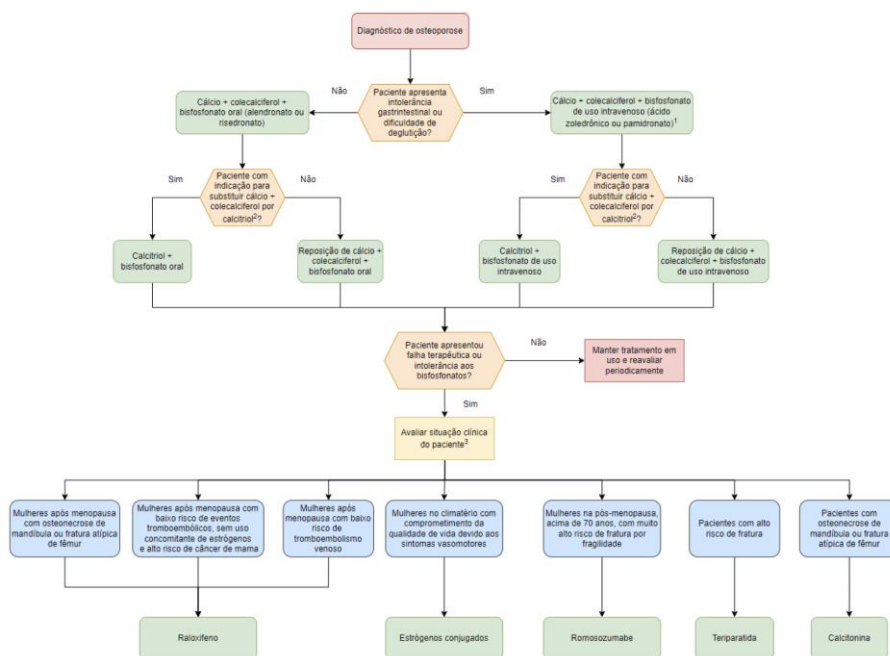
massa óssea e devem ser mantidos por toda a vida, para minimizar a perda de massa óssea. **Programas de exercício físico afetam diretamente a saúde dos ossos e são importantes para a manutenção e aumento da massa muscular, melhoria da resistência física e do equilíbrio contribuindo para a redução do risco de quedas e fraturas.**

Ainda **não existe no mercado tratamento farmacológico disponível capaz de abolir o risco de fraturas.** No Sistema Único de Saúde (SUS), as alternativas de terapêutica **de primeira e segunda linhas para o tratamento da osteoporose são disponibilizadas pelos Componentes Básico e Especializado da Assistência Farmacêutica (CBAF e CEAF).** No SUS os **medicamentos disponíveis, estão incluídos** na Relação Nacional de Medicamentos (RENAME), **conforme** Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) e **representam as drogas consideradas essenciais pela Organização Mundial de Saúde (OMS)** a partir de estudos científicos e estatísticos que comprovam sua eficácia no tratamento de grande percentual de pessoas acometidas por uma determinada doença. Portanto, **devem ser os de escolha ao se iniciar um tratamento médico e usados como:**

- **Alternativa farmacêutica:** medicamentos com **mesmo princípio ativo**, não necessariamente na mesma dosagem, natureza química (éster, sal, base) ou forma farmacêutica, mas que **oferecem a mesma atividade terapêutica.**
- **Alternativa terapêutica,** medicamentos que contêm **diferentes princípios ativos, indicados para o mesmo objetivo terapêutico ou clínico,** mesma indicação e, **almejando o mesmo efeito terapêutico.**

O tratamento medicamentoso padrão da osteoporose baseia-se na **suplementação de cálcio, vitamina D e uso de bifosfonados** (alendronato, pamidronato, risedronato e ibandronato). No SUS o PCDT recomenda no tratamento medicamentoso, suplementação de cálcio e vitamina D como tratamento padrão para prevenção de fraturas. Na primeira linha de tratamento, recomenda-se o uso de bisfosfonatos orais (alendronato e risedronato de sódio) por cinco anos, podendo ser estendido para mais cinco em caso de piora da massa óssea identificada em DMO após início do

tratamento ou de T-score inferior a -3,5. O pamidronato dissódico é o único bisfosfonato injetável recomendado no PCDT para pacientes que apresentam algum tipo de intolerância a bisfosfonatos orais. Como segunda linha, o PCDT recomenda considerar raloxifeno, calcitonina ou estrógenos conjugados em caso de intolerância ou falha terapêutica aos bisfosfonatos. Recentemente, em 25/04/2023, o novo fluxograma (abaixo) para tratamento da osteoporose no SUS foi deliberado pela Conitec/SCTIE PCDT - Osteoporose, com previsão do uso da teriparatida.



A diretriz de 2017 da Sociedade Brasileira de Reumatologia (SBR), para tratamento da osteoporose, **reforça** este protocolo e **indica os bisfosfonados**, representados pelo Alendronato, Risedronato e Ácido zoledrônico, **como fármacos de primeira linha para o tratamento da osteoporose, uma vez que apresentam eficácia confirmada em inúmeros estudos.** Esta classe de medicamentos é análogo sintético não hidrolisável do pirofosfato inorgânico, que atua se depositando na matriz óssea e impedindo a reabsorção óssea. **O uso por via oral (alendronato, risedronato) ou parenteral (ácido zoledrônico, pamidronato) para tratamento da osteoporose, aumenta de maneira**

significante a DMO. Estudos demonstram que ao aumentarem a DMO, os bifosfonados reduzem não só o risco de fraturas vertebrais em mulheres com osteoporose, mas também em 25%-40% o risco das fraturas não vertebrais, inclusive a fratura de quadril nas quais o risco cai em 40%-60%. Os efeitos adversos gastrointestinais observados com o uso dos bifosfonados orais são similares e não diferem em incidência do grupo placebo. A escolha de alendronato ou risedronato como representantes da classe baseia-se na maior experiência de seu uso e no menor custo. **Os efeitos adversos gastrointestinais observados com as formulações orais indicam sua restrição ou contra-indicação em casos de doenças esofageanas e gastrointestinais graves. Nessa situação o SUS oferece, como alternativa, a forma injetável: o pamidronato.** É importante considerar a indicação do alendronato em **paciente com histórico de fraturas osteoporóticas prévias**, especialmente em sítios ósseos principais. **Nesses pacientes o uso do alendronato deve ser por período prolongado uma vez que essas fraturas aumentam o risco futuro de novas fratura e o benefício obtido com o seu uso supera o risco de fraturas femorais atípicas, bem como reduz o grande impacto de uma fratura osteoporóticas no custo do seu tratamento** assim como nos índices de mortalidade, qualidade de vida. É importante destacar que o alendronato pode ser usado por até 10 anos em tratamentos prolongado, quando deve ser descontinuado. Sua suspensão, durante o período de tratamento prolongado, deve ser determinada pela avaliação periódica do risco individual de fratura. Nos pacientes de baixo risco de fraturas osteoporóticas, deve-se considerar um *drug holiday* e descontinuar o alendronato. Em **mulheres com risco elevado persistente de fraturas por fragilidade, não é aconselhável interromper o tratamento da osteoporose, devendo o alendronato ser mantido ou mudar para outro fármaco antifratura.** Existem poucos dados sobre a transição do uso de biosfonatos para outras drogas em pacientes com necessidade de manutenção do tratamento após curso prolongado com alendronato.

Supõe-se que na **situação de manutenção** de tratamento, a **mudança para outro fármaco antirreabsortivo** pode não oferecer benefício adicional. Também **existe incerteza quanto qual seria a melhor opção terapêutica a ser adotada nos chamados casos refratários ao tratamento com alendronato**. A incerteza já começa na necessidade de se caracterizar a refratariedade, exigindo confirmação por meio de investigação rigorosa antes da suspensão desta droga. O paciente pode ter suspeita de refratariedade ao alendronato se ocorrer declínio na DMO em pelo menos duas medições seriadas ou novas fraturas por fragilidade nos sítios ósseos principais. Entretanto para ser considerado refratário ao uso de alendronato é necessário excluir a presença de causas ocultas de osteoporose secundárias assim como a existência de adesão inadequada ao tratamento. Considerando a ampla variação na qualidade das formulações à base de bisfosfonato disponíveis, bem como a baixa adesão ao tratamento, os níveis séricos de CTx podem ajudar a identificar pacientes com elevada remodelação óssea, em quem os bisfosfonatos não exercem seus efeitos. O uso da medição de marcadores da remodelação óssea (MRO) no manejo da osteoporose, não é recomendado pela maior parte das diretrizes de prática clínica e não há referência apoiando sua medição para avaliar o risco de fratura após o uso de bisfosfonatos.

Apesar da disponibilidade de tratamentos, estima-se que 25% dos casos continuam a apresentar falha terapêutica aos tratamentos disponíveis. Nesse contexto, as diretrizes clínicas internacionais e nacionais, recomendam o uso de denosumabe ou teriparatida aos pacientes com osteoporose grave que apresentem falha terapêutica aos bifosfonatos, medicamentos disponíveis no SUS. Entretanto, há incerteza se os benefícios identificados para população em tratamento de primeira linha, principal população incluída nos estudos, são sustentados em população com osteoporose grave e falha terapêutica em vigência de tratamento e se a escolha, por estas opções

terapêuticas, pode valer a pena e ser viável economicamente ao SUS.

O romosozumabe é um anticorpo monoclonal humanizado (IgG2) que liga e inibe a esclerostina, estimulando a formação óssea em superfícies ósseas trabeculares e corticais, bem como a atividade osteoblástica, resultando em aumentos de massa óssea trabecular e cortical e em melhorias na massa, estrutura e força óssea. Foi registrado na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) em 2020 para o tratamento da osteoporose em mulheres na pós-menopausa com alto risco de fratura, definido como histórico de fratura osteoporótica ou múltiplos fatores de risco para fratura; ou pacientes que falharam ou são intolerantes a outra terapia de osteoporose disponível. É contraindicado para pacientes com hipocalcemia não corrigida ou com hipersensibilidade clinicamente significativa conhecida para romosozumabe ou para qualquer componente da formulação do produto. O uso de romosozumabe pode resultar em hipocalcemia transitória, sendo necessário corrigir a hipocalcemia antes de iniciar o tratamento, além de monitorar os pacientes quanto a sinais e sintomas de hipocalcemia e suplementá-los com cálcio e vitamina D. **Não deve ser iniciado em pacientes que sofreram infarto do miocárdio (IM) ou derrame no ano anterior.** Considere o risco-benefício em pacientes com maior risco de IM ou derrame e se forem observados sintomas de IM e derrame deve ter atendimento médico imediato. **Se um paciente apresentar infarto do miocárdio ou derrame durante o tratamento, considere a interrupção do romosozumabe.** Pacientes com suspeita de ter ou que desenvolvem osteonecrose de mandíbula enquanto em tratamento com romosozumabe devem receber tratamento de um dentista ou de um cirurgião oral. A interrupção do tratamento deve ser considerada, de acordo com a avaliação de risco-benefício individual. **Paciente que apresentar uma fratura atípica do fêmur** também deve ser avaliado com relação a sintomas e sinais de fratura no membro contralateral. **A interrupção do tratamento com romosozumabe deve ser considerada,**

de acordo com a avaliação de risco-benefício individual. Muito comumente pode haver infecção viral respiratória superior e artralgia. Comumente, podem ocorrer reações de hipersensibilidade (com erupções cutâneas, dermatite ou urticária), dor de cabeça, tosse, dor no pescoço, espasmos musculares, edema periférico e reações no local da injeção. Estudos mostram que a evidência clínica sugere que romosozumabe reduz o risco de fraturas vertebrais e clínicas quando comparado ao placebo, ao alendronato e ao risedronato (73%, NR e 37% e clínicas 36%, 32% e 28%, respectivamente), com efeitos sustentados com uso de inibidor de reabsorção óssea; e reduz o risco de fraturas vertebrais e não vertebrais quando comparado ao raloxifeno, (redução de fraturas vertebrais 56% e não vertebrais 34%). Adicionalmente, seu uso resultou em aumento significativo da DMO quando comparado ao alendronato, à teriparatida e ao placebo (respectivamente 3,2% a 8,7%; 3,2% no quadril e 5,9% a 13,5%). No que diz respeito à segurança, o perfil de eventos adversos gerais e graves, bem como a proporção de descontinuação por eventos adversos foi semelhante entre os grupos, tanto nas comparações diretas quanto indiretas. A qualidade da evidência, avaliada pela metodologia GRADE, foi moderada para fraturas na comparação romosozumabe vs. placebo e alendronato; alta para desfechos de segurança e aumento de DMO nas comparações entre romosozumabe vs. placebo, alendronato e teriparatida; e muito baixa para todos os desfechos quando se comparou romosozumabe a ácido zoledrônico, risedronato ou raloxifeno; e para redução de fraturas na comparação entre romosozumabe e teriparatida. Ressalta-se que ambas as revisões sistemáticas são de qualidade criticamente baixa, o que compromete a confiança nos resultados. Adicionalmente, para esses dados, a qualidade do corpo de evidências foi muito baixo. Na análise de impacto orçamentário estimada a partir de dados de demanda aferida, independentemente do cenário considerado, a incorporação de romosozumabe resultaria em aumento do impacto orçamentário em cinco

anos. Entretanto, considerando-se um cenário em que apenas teriparatida seria considerada como tratamento de terceira linha disponível, haveria economia de recursos. Ressalta-se que, **de acordo com o PCDT da Osteoporose vigente, não há recomendação explícita para o tratamento de pessoas com osteoporose grave e que apresentaram falha aos tratamentos preconizados em primeira e segunda linha, que se constituem de agentes inibidores da reabsorção óssea. Mais recentemente, teriparatida foi incorporada para suprir essa lacuna, de acordo com critérios estabelecidos em PCDT.** A agência National Institute for Health and Care Excellence (Inglaterra) **recomenda romosozumabe no tratamento de osteoporose grave em pessoas na pós-menopausa com alto risco de fratura que tenham apresentado uma fratura osteoporótica maior (coluna, fratura, antebraço ou úmero) em risco iminente para nova fratura, e se a empresa fornecer o medicamento segundo o acordo comercial.** O Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (Austrália), **recomenda romosozumabe para o tratamento de pessoas com osteoporose grave que tenham apresentado fratura enquanto em tratamento por pelo menos 12 meses de terapia antirreabsortiva.** A agência Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (Canadá) **recomenda o medicamento para pacientes na pós-menopausa com história de fraturas osteoporóticas com risco de apresentar nova fratura e que nunca receberam tratamento prévio para osteoporose.** O ressarcimento ocorrerá somente se o custo for reduzido e se não houver **prescrição concomitante com outros medicamentos para tratar osteoporose, exceto cálcio e vitamina D.** Por sua vez, a agência **Scottish Medicines Consortium (Escócia) recomenda romosozumabe para o tratamento de pacientes com osteoporose na pós menopausa que tenham apresentado uma fratura por fragilidade e estão em risco iminente de apresentar uma nova fratura em 24 meses.** Em dezembro de 2022, a Conitec, após consulta pública a sociedade recomendou a incorporação no âmbito do SUS, do romosozumabe para mulheres com

osteoporose na pós menopausa, a partir de 70 anos, que apresentam risco muito alto de fratura por fragilidade e que falharam (apresentaram 2 ou mais fraturas) com o padrão de tratamento medicamentoso. Considerou-se para esta incorporação além dos dados já apresentados, a **eficácia do medicamento quando comparado às opções disponíveis no SUS; à comodidade posológica quando comparado à teriparatida; às necessidades médicas não atendidas desse grupo de pacientes; ao seu alto custo e dificuldade de acesso; à potencial economia de recursos com a prevenção de fraturas; e à economia de recursos quando comparado à teriparatida uma vez que a empresa Eli Lilly reforçou seu compromisso em manter o preço proposto para incorporação apresentado na avaliação da teriparatida e a empresa Amgen esclareceu os pontos questionados em consulta pública e apresentou nova proposta de preço. Com os preços propostos, a análise de custo-minimização resultaria em uma economia com o uso de romosozumabe comparado à teriparatida. Em uma análise de custo-efetividade comparando estes dois medicamentos com base no desfecho de DMO, romosozumabe foi dominante, sendo mais efetivo e menos custoso. Na nova análise de impacto orçamentário considerando somente teriparatida e romosozumabe, a uma taxa de difusão de 10% a 50%, haveria economia de cerca de dois milhões de reais em 05 anos. Com base nos esclarecimentos apresentados e nas estimativas de economia a partir da utilização do romosozumabe comparado à teriparatida, **o romosozumabe teve a recomendação de ser incorporado ao SUS, conforme protocolo estabelecido pelo Ministério da Saúde, Portaria no 166, publicada no Diário Oficial da União no 228, seção 1, página 81, em 6 de dezembro de 2022.****

Proso, é suplemento vitamínico-mineral contendo citratomalato de cálcio + vitamina D. Segundo a Anvisa, está indicado na prevenção e tratamento da osteoporose, osteomalacia, raquitismo, e na carência de cálcio ou vitamina D no organismo. O Proso por ser um suplemento não

é considerado medicamento, assim não está disponível no SUS,. Entretanto, existem como alternativas terapêuticas no Componente da Atenção Básica preparações de vitamina D e calcio na fórmula de fosfato de cálcio tribásico e colecalciferol, que podem ser usados sem prejuízo ao paciente.

A estratégia do tratamento da FM é abordagem multidisciplinar e combinação de modalidades de tratamentos para o controle da dor. O tratamento escolhido deve considerar a intensidade e características da dor, prejuízos de funcionalidades, questões biopsicossociais e culturais envolvidas. A participação e conscientização do paciente são fundamentais, para o sucesso do tratamento. A maioria dos pacientes beneficia-se da prática regular de exercícios físicos, conforme estudos. O paciente deve ser esclarecido do carácter não progressivo da doença, do tratamento por terapias comportamentais e cognitivas como a atividade física, meditação, reabilitação e massagem. No SUS tais terapias estão disponíveis na Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares, que possibilitam mais qualidade de vida ao paciente, ajudando-o a obter resultados positivos.

Inexistem tratamentos medicamentosos significativamente eficazes para FM. Assim o PCDT da dor do SUS não recomenda tratamento medicamentoso específico para pacientes com FM. Contudo, alguns pacientes se beneficiam do uso de tratamento das comorbidades, tais como ansiedade e depressão. A literatura cita que o uso de amitriptilina, ciclobenzaprina, fluoxetina, duloxetina, milnacipran, clorpromazina, pregabalina e gabalina, tem efeitos modestos na FM, podendo ser usados. O Consenso Brasileiro da Fibromialgia analisou cada uma destas drogas finalizando com recomendações. Assim refere que dentre os compostos tricíclicos, a amitriptilina, e entre os relaxantes musculares, a ciclobenzaprina reduzem a dor e frequentemente melhoram a capacidade funcional estando, portanto, recomendadas na FM (grau de recomendação A, nível de evidência Ib). O uso de amitriptilina

permite em menos de 50% dos pacientes uma melhora substancial. A nortriptilina também pode ser usada. Entre os inibidores seletivos de recaptção da serotonina, a fluoxetina em altas doses também reduz a dor e frequentemente melhora a capacidade funcional na FM (grau de recomendação A, nível de evidência Ib). Dentre os antidepressivos que bloqueiam a recaptção da serotonina e da noradrenalina, a duloxetina e o milnaciprano são recomendados por reduzirem a dor e frequentemente melhorarem a capacidade funcional dos pacientes (grau de recomendação A, nível de evidência Ib). O medicamento antiparkinsoniano pramipexol também foi recomendado na FM para reduzir a dor (grau de recomendação A, nível de evidência Ib), especialmente indicado na presença de distúrbios do sono como a síndrome das pernas inquietas (grau de recomendação A). Analgésicos simples e os opiáceos leves podem ser considerados para o tratamento da FM, ao contrário dos opiáceos potentes que não foram recomendados. O tramadol foi recomendado para a dor na FM (grau de recomendação A, nível de evidência Ib) e sua associação ao paracetamol foi considerada efetiva (grau de recomendação B). Dos neuromoduladores, a gabapentina e a pregabalina (grau de recomendação A, nível de evidência Ib) foram recomendadas.

No PCDT do tratamento da dor crônica os antidepressivos tricíclicos (cloridrato de amitriptilina, nortriptilina, clomipramina e fluoxetina), a gabapentina e opióides (tramadol, morfina, metadona, codeína), estão disponíveis podendo ser utilizados em caso de dor crônica, não havendo diferença em termos de eficácia entre os representantes do grupo, podendo ser associados aos demais grupos.

A buprenorfina é um medicamento agonista parcial morfínico e se fixa nos receptores cerebrais μ e κ . Inicialmente produzida como analgésico, nos anos 1980, a substância passou a ser utilizada no tratamento substitutivo da dependência de opiáceos, assim como a metadona, pela qual pode ser sustentada sem prejuízo a esta paciente.

Conclusão: trata-se de paciente de **55 anos, com quadro de osteoporose grave (T store -5,1 em coluna lombar) e dor poliarticular crônica grave, associado a fibromialgia. Histórico de fraturas vertebrais e de arcos costas prévias. Fez uso de bifosfonados e reposição de cálcio sem melhora da densitometria, com novas fraturas e sintomas gastrointestinais com sinais de intolerância ao carbonato de cálcio. A despeito das medidas adotadas para controle da dor: analgesia simples, modulação analgésica e reabilitação funcional sem sucesso. Necessita com urgência de romosozumabe 105mg/ml, via subcutânea, 02 ampolas/mês, por 1 ano, Proso D + KM 2.000UI, 1 comprimido/dia, uso contínuo, e buprenorfina 10mg (Restiva), 1 adesivo/semana, para ajudar no melhor controle da dor. Conforme resposta da Secretaria Estadual de Saúde em 28/06/2024, o romosozumabe foi incorporado ao SUS. Para liberação da medicação o paciente ou representante legal deve solicitar a SRS do município de referência, conforme para análise técnica e se a solicitação for pertinente ao protocolo do SUS, será dispensado a medicação pelo Componente Especializado de Assistência Farmacêutica. Os demais medicamentos Proso e Buprenorfina não estão incorporados ao SUS não sendo disponibilizados pelo seus componentes assistenciais.**

A osteoporose é uma doença osteometabólica multifatorial, progressiva e silenciosa do esqueleto, de origem primária ou secundária, caracterizada por diminuição da massa óssea, quantificada em DMO e deterioração da micro-arquitetura do tecido ósseo com consequente aumento da fragilidade óssea e susceptibilidade a fraturas. A doença afeta todos os ossos do corpo; entretanto, as fraturas ocorrem mais comumente nas vértebras (espinha dorsal), nos pulsos e no quadril. Também são comuns fraturas osteoporóticas da pélvis, braço e porção inferior das pernas. Estima-se que cerca de 50% das mulheres e 20% dos homens com idade \geq 50 anos sofrerão uma fratura osteoporótica ao longo da vida. Para os homens, o risco é maior que o de câncer da próstata.

Além disso, **fraturas de quadril e de coluna estão associadas a um risco mais alto de morte. Seu tratamento deve ter como meta a prevenção das fraturas e consiste de medidas não medicamentosas e medicamentosas. As medidas não medicamentosas incluem abandono do tabaco e álcool; dieta equilibrada com adequada ingestão de hidratos de carbono, gorduras, proteínas, minerais e vitaminas, principalmente o cálcio e vitamina D essenciais para a formação óssea; vida saudável e prática regular de exercícios com carga, importantes fatores para a obtenção do pico de massa óssea e manutenção da mesma devendo ser mantidos por toda a vida. Atualmente não existe nenhum tratamento, disponível para osteoporose que possa abolir o risco de fraturas. O aumento da massa óssea, avaliado pela densitometria, pode não significar diminuição do risco de fraturas, visto que o osso formado pode ser de qualidade ruim e quebrar-se com mais facilidade.**

O SUS no **PCDT da Ostoporose e a SBR** além de **citar a importância da suplementação do cálcio e vitamina D** relacionados com a formação e manutenção de massa óssea, **preconiza o uso de medicamentos inscritos na RENAME, como o raloxifeno, calcitriol, carbonato de cálcio, carbonato de cálcio + colecalciferol, calcitonina, estrógenos e os bifosfonados (alendronato, pamidronato e risedronato de sódio), disponíveis por meio do CBAF CEAF, de competência dos Estados e Municípios. Efeitos adversos gastrointestinais observados com as formulações orais dos bifosfonados indicam sua restrição ou contra-indicação nas doenças gastrointestinais e esofageanas graves. Nessa situação o SUS oferece, como alternativa, a forma injetável: o pamidronato. De acordo com o PCDT da Osteoporose vigente, não há recomendação explícita para o tratamento de pessoas não idosas, com osteoporose grave e que apresentaram falha aos tratamentos preconizados em primeira e segunda linha, que se constituem de agentes inibidores da reabsorção óssea. Mais recentemente, teriparatida foi incorporada para suprir essa lacuna, de acordo com**

critérios estabelecidos em PCDT. Em dezembro de 2022, a Conitec, após consulta pública a sociedade recomendou a incorporação no âmbito do SUS, do romosozumabe para mulheres com osteoporose na pós menopausa, a partir de 70 anos, que apresentam risco muito alto de fratura por fragilidade e que falharam (apresentaram 2 ou mais fraturas) com o padrão de tratamento medicamentoso, não estando esta paciente dentro das especificações deste PCDT. Considerou-se para esta incorporação além dos dados já apresentados, a eficácia do medicamento quando comparado às opções disponíveis no SUS; à comodidade posológica quando comparado à teriparatida; às necessidades médicas não atendidas desse grupo de pacientes; ao seu alto custo e dificuldade de acesso; à potencial economia de recursos com a prevenção de fraturas; e à economia de recursos quando comparado à teriparatida uma vez que a empresa Eli Lilly reforçou seu compromisso em manter o preço proposto para incorporação apresentado na avaliação da teriparatida e a empresa Amgen esclareceu os pontos questionados em consulta pública e apresentou nova proposta de preço. Com os preços propostos, a análise de custo-minimização resultaria em uma economia com o uso de romosozumabe comparado à teriparatida. Em uma análise de custo-efetividade comparando estes dois medicamentos com base no desfecho de DMO, romosozumabe foi dominante, sendo mais efetivo e menos custoso. Na nova análise de impacto orçamentário que considerou somente teriparatida e romosozumabe, a uma taxa de difusão de 10% a 50%, haveria economia de cerca de dois milhões de reais em cinco anos. A evidência clínica sugere que romosozumabe reduz o risco de fraturas vertebrais e clínicas em um quando comparado ao placebo, ao alendronato e ao risedronato, com efeitos sustentados com uso de inibidor de reabsorção óssea; e reduz o risco de fraturas vertebrais e não vertebrais quando comparado ao raloxifeno. **Adicionalmente, o uso de romosozumabe resultou em aumento significativo da DMO quando comparado ao alendronato, à teriparatida e ao placebo. No que diz respeito à segurança,**

o perfil de eventos adversos gerais e graves, bem como a proporção de descontinuação por eventos adversos foi semelhante entre os grupos, tanto nas comparações diretas quanto indiretas. **A qualidade da evidência, avaliada pela metodologia GRADE, foi moderada para fraturas na comparação romosozumabe vs. placebo e alendronato; alta para desfechos de segurança e aumento de DMO nas comparações entre romosozumabe vs. placebo, alendronato e teriparatida; e muito baixa para todos os desfechos quando se comparou romosozumabe a ácido zoledrônico, risedronato ou raloxifeno; e para redução de fraturas na comparação entre romosozumabe e teriparatida. Agências internacionais recomendam romosozumabe no tratamento de osteoporose grave em pessoas na pós-menopausa com alto risco de fratura que tenham apresentado uma fratura osteoporótica em risco iminente para nova fratura ou não, em uso ou não de terapia antiabsortiva, conforme cada país.**

Conforme as determinações do PCDT da osteoporose esta paciente não se enquadra nos critérios elegíveis para receber o romosozumabe, idade menor que 70 anos. Quanto ao suplemento Proso, não sendo considerado medicamento, não está disponível no SUS. Entretanto, existem como alternativas terapêuticas no Componente da Atenção Básica preparações de vitamina D e cálcio na fórmula de fosfato de cálcio tribásico e colecalciferol, que podem ser usados sem prejuízo ao paciente, uma vez que a mesma teve intolerância as formulações a base de carbonato de cálcio..

A FM é uma condição marcada por dor crônica disseminada e sintomas múltiplos, como fadiga, distúrbio do sono, disfunção cognitiva, e episódios depressivos, que ocorre principalmente em mulheres entre 20 e 50 anos. Seu diagnóstico é de exclusão e obedece a critérios revisados pelo CAR. Dor crônica difusa tipo axial, nas quatro extremidades com predomínio no pescoço, ombros, bacia, lombar; e/ou informação de **distúrbios do sono, fadiga**; e/ou sensação de edema ou

rigidez nas mãos, pés ou face nos últimos três meses, associada a dor e rigidez na pressão de pelo menos 11/18 pontos dolorosos elencados pelo CAR; na ausência de achados objetivos e de alterações laboratoriais, é fundamental para o diagnóstico de pacientes com suspeita de FM.

No **PCDT do tratamento da dor crônica os antidepressivos tricíclicos, a gabapentina e opióides** (tramadol, morfina, metadona, codeína), **estão disponíveis podendo ser utilizados em caso de dor crônica, não havendo diferença em termos de eficácia entre os representantes do grupo, podendo ser associados aos demais grupos. Conforme a literatura, inexistem tratamentos medicamentosos significativamente eficazes para FM. O tratamento dessa doença deve ser multidisciplinar e as drogas empregadas visam aliviar a dor crônica, não havendo diferença em termos de eficácia entre as representantes de cada grupo.**

A buprenorfina é um agonista parcial morfínico Inicialmente produzida como **analgésico**, passou a ser **utilizada no tratamento substitutivo da dependência de opiáceos**, assim como a metadona, Vale ressaltar que a metadona está disponível no SUS e sendo análoga a bupronorfina pode ser usada em substituição da mesma, como alternativa farmacêutica sem prejuízo a paciente.

IV - REFERÊNCIAS:

1. Ministério da Saúde Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria SAS/MS nº 451, de 18 de Junho de 2014. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Osteoporose. Brasília, 2014. 22p. Disponível em: <http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2014/abril/02/pcdt-osteoporose-2014.pdf>.
2. Radominski SC, Bernardo W, Paula AP, Albergariad BH, Moreira C, Fernandes CE, Castro CHM, Zerbini CAF, Domiciano DS, Mendonça LMC, Pompei LM, Bezerra MC, Loures MAR, Wender MCO, Lazaretti-Castro M, Pereira RMR, Maeda SS, Szejnfeld VL, Borba VZC. Diretrizes Brasileiras para o diagnóstico e tratamento da osteoporose em mulheres na pós-menopausa. **Rev. Bras. Reumatol.** 2017; 57(S2): S452-66. Disponível em:

http://www.scielo.br/pdf/rbr/v57s2/pt_0482-5004-rbr-57-s2-s452.pdf.

3. Khajuria DK, Razdan R, Mahapatra DR. Medicamentos para o tratamento da osteoporose: revisão. **Rev Bras Reumatol** 2011;51(4):365-8. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rbr/v51n4/v51n4a08.pdf>.

4. Cairesa ELP, Bezerra MC, Junqueira AFTA, Fontenele SMA, Andrade SCA, Brasil d'Alva C. Tratamento da osteoporose pós-menopáusia: um algoritmo baseado na literatura para uso no sistema público de saúde. **Rev Bras Reumatol** 2017;57(3):254-63. Disponível em: http://www.scielo.br/pdf/rbr/v57n3/pt_0482-5004-rbr-57-03-0254.pdf.

5. Secretaria do Estado de Saúde do Mato. Comissão Permanente de Farmácia e Terapêutica do Estado de Mato Grosso. **Parecer técnico 01/2015**. Eficácia e segurança no tratamento da osteoporose em mulheres na pós menopausa utilizando-se de novos fármacos em comparação com aqueles já disponíveis no Mato Grosso, 2015. 53p. Disponível em: www.saude.mt.gov.br/arquivo/4910.

6. Bersusa AAS. Teriparatida (Hormônio da paratireóide recombinante humano - rc PTH 1-34) no tratamento da osteoporose em mulheres pós-menopausa atendidas pelo Sistema Único de Saúde - SUS. **Trabalho de conclusão do Curso de Avaliação de Tecnologias em Saúde MS/HAOC/IECS**. São Paulo, Janeiro de 2012. 46p. Disponível em: http://www.saude.sp.gov.br/resources/institucional/tuto-de-saude/homepage/nucleos/nucleo-de-analise-e-projetos-de-avaliacao-de-tecnologias-de-saude/ptc_teriparatida_jan2012.pdf.

7. Trevisani VFM, Riera R, Imoto AM, Saconato H, Atallah AN. Teriparatide (recombinant human parathyroid hormone 1-34) in postmenopausal women with osteoporosis: systematic review. **Sao Paulo Med J**. 2008;126(5): 279-84. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/spmj/v126n5/07.pdf>.

8. Faculdade de Farmácia – UFMG Departamento de Farmácia Social. Centro de Colaboradores do SU. Avaliação de Tecnologia de Excelência em Saúde Parecer técnico-científico 09/2015. Eficácia, segurança e custo-efetividade de teriparatida para o tratamento de osteoporose. Belo Horizonte, 2015. 47p.

Disponível em: www.cates.org.br/content/_pdf/PUB_1_4444094800.pdf.

9. Instituto de Saúde. **Parecer técnico científico** / Coordenação de Sonia Isoyama Venancio. Denosumabe para tratamento de osteoporose pós-menopausa. São Paulo, 2015. 38p. Disponível em: <http://conitec.gov.br/images/Protocolos/Osteoporose.pdf>.

10. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde. Coordenação-Geral de Gestão de Tecnologias em Saúde. Coordenação de Monitoramento e Avaliação de Tecnologias em Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias do SUS - CONITEC. Relatório de Recomendação nº 742 Junho de 2022. Denosumabe e teriparatida para o tratamento de indivíduos com osteoporose grave e falha terapêutica aos medicamentos disponíveis no Sistema Único de Saúde. Brasília, 2022. Disponível em: http://antigo-conitec.saude.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2022/20220722_Relatorio_Denosumabe_Teriparatida_Osteoporose_742_2022-1.pdf

11. Ministério da Saúde. Coordenação de Incorporação de Tecnologias Consulta Pública Conitec/SCTIE nº 06/2023 Relatório de Recomendação PCDT - Osteoporose. Brasília, Março de 2023. Disponível em: <https://www.gov.br/participamaisbrasil/consulta-publica-conitec-sctie-n-06-2023-pcdt-osteoporose>.

12. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde. Coordenação-Geral de Gestão de Tecnologias em Saúde. Coordenação de Monitoramento e Avaliação de Tecnologias em Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias do SUS - CONITEC. Relatório de recomendação nº 788 Novembro de 2022. Romosozumabe para o tratamento da osteoporose grave em mulheres na pós-menopausa, acima de 70 anos, em falha terapêutica ao padrão de tratamento atualmente disponível no SUS e em muito alto risco de fratura por fragilidade. Brasília, 2022. 97p. Disponível em: <https://www.gov.br/conitec/pt->

br/midias/relatorios/2022/20221206_relatorio_romosozumabe_osteoporose_grave_falha.pdf

13. Ministério da Saúde Portaria SAS/MS nº 1.083, de 02 de outubro de 2012. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Dor Crônica. Brasília 2012. 25p. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2012/anexo/anexo_prt1083_02_10_2012.pdf.

14. Wiffen PJ, Derry S, Bell RF, Rice ASC, Tölle TR, Phillips T, Moore RA. Gabapentin for chronic neuropathic pain in adults. **Cochrane Database of Systematic Reviews**. 2017, Issue 6. Art. No.:CD007938. Disponível em: [DOI: 10.1002/14651858.CD007938.pub4](https://doi.org/10.1002/14651858.CD007938.pub4).

15. Derry S, Cording M, Wiffen PJ, Law S, Phillips T, Moore RA. Pregabalin for pain in fibromyalgia in adults. **Cochrane Database of Systematic Reviews**. 2016; 9. Art. No.:CD011790. Disponível em: [DOI:10.1002/14651858.CD011790.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD011790.pub2).

16. Lunn MPT, Hughes RAC, Wiffen PJ. Duloxetine for treating painful neuropathy, chronic pain or fibromyalgia. **Cochrane Database of Systematic Reviews** 2014, Issue 1. Art. No.:CD007115. Disponível em: [DOI:10.1002/14651858.CD007115.pub3](https://doi.org/10.1002/14651858.CD007115.pub3).

17. Welsch P, Üçeyler N, Klose P, Walitt B, Häuser W. Serotonin and noradrenaline reuptake inhibitors (SNRIs) for fibromyalgia. **Cochrane Database of Systematic Reviews** 2018, Issue 2. Art. No.:CD010292. Disponível em: [DOI: 10.1002/14651858.CD010292.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD010292.pub2).

18. Heymann RE, Paiva ES, Junior MH, Pollak DF, Martinez JE, Provenza JR, Paula AP, Althoff AC, Souza EJR, Neubarth F, Lage LV, Rezende MC, Assis MR, Lopes MLL, Fabio Jennings F, Araújo RLCC, Cristo VV, Costa EDG, Kaziyama HHS, Yeng LT, Yamamura M, Saron TRP, Nascimento OJM, Kimura LK, Leite VM, Oliveira J, Araújo GTB, Fonseca MCM. Consenso brasileiro do tratamento da fibromialgia. **Rev Bras Reumatol** 2010;50(1): 56-66. Disponível em: https://www.researchgate.net/profile/Eduardo_Paiva2/publication/24077484_

[Consenso_brasileiro_do_tratamento_da_fibromialgia/
links/0c960530b25e59e13a000000/Consenso-brasileiro-do-tratamento-da-
fibromialgia.pdf?origin=publicacao_n_detail](https://consensus.br/links/0c960530b25e59e13a000000/Consenso-brasileiro-do-tratamento-da-fibromialgia.pdf?origin=publicacao_n_detail).

19. Moore RA, Derry S, Aldington D, Cole P, Wiffen PJ. Amitriptyline for fibromyalgia in adults. **Cochrane Database of Systematic Reviews**. 2015, Issue 7. Art. No.:CD011824.Disponível em: [DOI:10.1002/14651858.CD011824](https://doi.org/10.1002/14651858.CD011824).

20. Tofferi JK, Jackson JL, O'Malley P. Treatment of Fibromyalgia With Cyclobenzaprine: A Meta-Analysis. **Arthritis & Rheumatism. Arthritis Care & Research**. 2004; 51(1):9-13. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/art.20076>.

V - DATA:

19/08/2024 NATJUS - TJMG