

# Evidências de revisões sistemáticas Cochrane sobre o tratamento da fibromialgia

Stefano Alvarenga Galliano<sup>I</sup>, Beatriz Palma Soengas Campelo<sup>I</sup>, Rafael Leite Pacheco<sup>I</sup>, Carolina de Oliveira Cruz Latorraca<sup>II</sup>, Virgínia Fernandes Moça Trevisan<sup>III</sup>, Rachel Riera<sup>IV</sup>

Disciplina de Medicina Baseada em Evidências da Universidade Federal de São Paulo - Escola Paulista de Medicina (Unifesp-EPM)

## RESUMO

**Contexto:** A fibromialgia é uma doença crônica reumática não articular, multifatorial, caracterizada por dor musculoesquelética difusa, fadiga física e mental, alterações de comportamento, concentração, memória e/ou alterações de sono. Estima-se que afete de 2% a 4% da população mundial, sendo mais prevalente em mulheres entre 35 e 60 anos, e está associada a incapacidade e prejuízo nas atividades de vida diária. **Objetivo:** Avaliar evidências de revisões sistemáticas (RSs) Cochrane sobre efetividade e segurança de intervenções para fibromialgia. **Métodos:** Revisão de revisões sistemáticas com busca sistematizada na Biblioteca Cochrane. Três pesquisadores avaliaram os critérios de elegibilidade das revisões encontradas e fizeram uma síntese qualitativa dos resultados. **Resultados:** Foram incluídas 27 revisões sistemáticas Cochrane avaliando o uso de intervenções farmacológicas (20) e não farmacológicas (7). As RSs incluídas demonstraram evidência de alta qualidade no uso de inibidores da recaptção da serotonina e da noradrenalina (redução de dor e fadiga e melhora da qualidade de vida) e de pregabalina (redução da dor e aumento do bem-estar global). Para todas as outras intervenções consideradas, a qualidade da evidência é insuficiente ou baixa. **Conclusão:** Baseadas em evidências de alta qualidade, as revisões sistemáticas Cochrane incluídas nesta revisão demonstram que inibidores da recaptção da serotonina e da noradrenalina e pregabalina demonstram algum benefício para pacientes com fibromialgia.

**PALAVRAS-CHAVE:** Revisão, fibromialgia, medicina baseada em evidências, prática clínica baseada em evidências, tomada de decisão clínica

## INTRODUÇÃO

A fibromialgia é uma doença crônica reumática não articular, multifatorial, caracterizada por dor musculoesquelética difusa, fadiga física e mental, alterações de comportamento, concentração, memória e/ou alterações de sono.<sup>1</sup> Estima-se que afete de 2% a 4% da população

mundial, sendo mais prevalente em mulheres entre 35 e 60 anos, e está associada a incapacidade e prejuízo nas atividades de vida diária.<sup>2</sup>

Os critérios diagnósticos de fibromialgia formulados pelo American College of Rheumatology (ACR) em 2010 incluem questionários validados para avaliar a extensão da dor (índice de dor generalizada, WPI) e alterações cognitivas (índice de gravidade dos sintomas, SS). Seu diagnóstico é clínico e

<sup>I</sup>Alunos de graduação em Medicina da Escola Paulista de Medicina — Universidade Federal de São Paulo (EPM-Unifesp).

<sup>II</sup>Psicóloga, mestre e aluna de pós-graduação do Programa de Pós-Graduação em Saúde Baseada em Evidências da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp). Assistente de pesquisa do Cochrane Brazil.

<sup>III</sup>Reumatologista, professora adjunta da Disciplina de Medicina Baseada em Evidências da Escola Paulista de Medicina (EPM), Universidade Federal de São Paulo (Unifesp) e professora titular da Disciplina de Reumatologia da Universidade de Santo Amaro (UNISA).

<sup>IV</sup>Reumatologista, professora adjunta da Disciplina de Medicina Baseada em Evidências da Escola Paulista de Medicina (EPM), Universidade Federal de São Paulo (Unifesp) e coordenadora assistente do Cochrane Brazil.

Endereço para correspondência:

Rafael Leite Pacheco

Escola Paulista de Medicina — Universidade Federal de São Paulo (EPM-Unifesp)

Rua Botucatu, 740 — 3º andar — Vila Clementino — São Paulo (SP) — CEP 04023-900

Tel. (11) 5576-4203 — E-mail: rleitepacheco@hotmail.com

Fonte de fomento: nenhuma declarada — Conflito de interesses: nenhum declarado

Entrada: 8 de maio de 2017 — Última modificação — 23 de agosto de 2017 — Aceite: 31 de agosto de 2017

ocorre na presença de WPI  $\geq 7$  e SSRI  $\geq 5$  (ou WPI 3-6 e SS  $\geq 9$ ), persistência dos sintomas por três meses e ausência de outra doença que os expliquem.<sup>3</sup>

Apesar de sua patogênese não ser completamente entendida, estudos apontam para alterações metabólicas e imunológicas nesses indivíduos, embasando o fato de que a fibromialgia não pode ser considerada uma condição de dor subjetiva. Atualmente é entendida como desordem neurossensorial, caracterizada por alterações no processamento central dos estímulos dolorosos.<sup>4,5</sup>

O manejo atual da fibromialgia na prática clínica é multimodal (incluindo exercício, mudança de hábitos, e medicamentos) e individualizada.<sup>6-8</sup> No entanto, ainda há incertezas sobre os efeitos (benéficos e danos) de muitas intervenções atualmente em uso para o controle dos sinais e sintomas de pacientes com fibromialgia.

## OBJETIVOS

Buscar e sintetizar as evidências (sobre efetividade e segurança) de revisões sistemáticas (RSs) Cochrane sobre intervenções terapêuticas para pessoas com fibromialgia.

## MÉTODOS

### Desenho e local do estudo

Revisão de revisões sistemáticas Cochrane realizada na Disciplina de Medicina Baseada em Evidências, Escola Paulista de Medicina (EPM), Universidade Federal de São Paulo (Unifesp).

### Critérios para incluir revisões

#### *Tipos de estudos*

Consideramos apenas a última versão de revisões sistemáticas (RSs) Cochrane, sem limite quanto à data de publicação. Protocolos de RSs (revisões em andamento) ou revisões marcadas como retiradas (“*withdrawn*”) não foram incluídas.

#### *Tipos de participantes*

Foram incluídos pacientes com diagnóstico de fibromialgia, de ambos os sexos, de qualquer idade e com ou sem outras doenças associadas.

#### *Tipos de intervenções*

Qualquer intervenção farmacológica ou não farmacológica, considerada ou não como complementar ou alternativa, incluindo, entre outras: exercícios físicos, fisioterapia, hipnose, massagem, intervenções educacionais e psicoterapia.

#### *Tipos de desfechos*

Quaisquer desfechos clínicos avaliados pelas RSs incluídas serão apresentados.

### Busca por estudos

Em 10 de maio de 2017, realizamos busca sistematizada na Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR) via Wiley. A estratégia de busca utilizada está apresentada na **Tabela 1**.

### Seleção dos estudos

Três pesquisadores (SAG, BPSC, RLP) selecionaram e avaliaram os títulos e resumos das RSs quanto à sua adequação aos critérios de elegibilidade deste estudo. Divergências foram resolvidas por um quarto pesquisador (RR ou COCL).

### Apresentação dos resultados

Os resultados obtidos pelas revisões sistemáticas incluídas foram traduzidos, resumidos e apresentados de modo narrativo.

## RESULTADOS

### Resultados da busca

Com a busca inicial, foram obtidas 226 revisões sistemáticas Cochrane, das quais 27 preencheram os critérios de inclusão deste estudo.<sup>9-35</sup>

### Resultados dos estudos incluídos

Entre as RSs incluídas, 20 avaliaram intervenções farmacológicas e 7 intervenções não farmacológicas, envolvendo

**Tabela 1.** Estratégia de busca para a Biblioteca Cochrane

#1 MeSH descriptor: [Fibromyalgia] explode all trees
#2: (Fibromyalgias) or (Fibromyalgia-Fibromyositis Syndrome) or (Fibromyalgia Fibromyositis Syndrome) or (Fibromyalgia-Fibromyositis Syndromes) or (Syndrome, Fibromyalgia-Fibromyositis) or (Syndromes, Fibromyalgia-Fibromyositis) or (Rheumatism, Muscular) or (Muscular Rheumatism) or (Fibrositis) or (Fibrositides) or (Myofascial Pain Syndrome, Diffuse) or (Diffuse Myofascial Pain Syndrome) or (Fibromyositis-Fibromyalgia Syndrome) or (Fibromyositis Fibromyalgia Syndrome) or (Fibromyositis-Fibromyalgia Syndromes) or (Syndrome, Fibromyositis-Fibromyalgia) or (Syndromes, Fibromyositis-Fibromyalgia) or (Fibromyalgia, Secondary) or (Fibromyalgias, Secondary) or (Secondary Fibromyalgia) or (Secondary Fibromyalgias) or (Fibromyalgia, Primary) or (Fibromyalgias, Primary) or (Primary Fibromyalgia) or (Primary Fibromyalgias) or (Chronic Fatigue-Fibromyalgia Syndrome) or (Chronic Fatigue Fibromyalgia Syndrome) or (Chronic Fatigue-Fibromyalgia Syndromes) or (Fatigue-Fibromyalgia Syndrome, Chronic) or (Fatigue-Fibromyalgia Syndromes, Chronic) or (Syndrome, Chronic Fatigue-Fibromyalgia) or (Syndromes, Chronic Fatigue-Fibromyalgia)
#3 #2 OR #1

Filter: in Cochrane Reviews

Tabela 2. Principais características, resultados e qualidade das evidências das revisões sistemáticas incluídas<sup>15-36</sup>

Intervenção	Comparações	Resultados	Qualidade da evidência (GRADE*)
Acupuntura <sup>15</sup>	<p>Eletroacupuntura/ acupuntura convencional <i>versus</i> placebo/<i>sham</i>.</p> <p>Eletroacupuntura/ acupuntura convencional <i>versus</i> amitriptilina 25-50 mg/dia).</p>	<p>Redução da dor, favorecendo eletroacupuntura.</p> <p>Melhora do bem-estar global, favorecendo eletroacupuntura.</p> <p>Melhora da qualidade de vida, favorecendo o grupo placebo/<i>sham</i> quando comparado com acupuntura convencional.</p> <p>Melhora da rigidez, favorecendo eletroacupuntura.</p> <p>Redução da fadiga, favorecendo eletroacupuntura.</p> <p>Melhora da qualidade do sono favorecendo eletroacupuntura.</p>	Moderada
Amitriptilina <sup>16</sup>	Amitriptilina, 25-50 mg/dia, <i>versus</i> placebo.	<p>Redução da dor em pelo menos 50%, favorecendo o grupo intervenção.</p> <p>Maior número de eventos adversos no grupo que recebeu amitriptilina.</p> <p>Sem diferença estatística entre os grupos para os desfechos qualidade de vida, fadiga, alterações do sono e número de <i>tender points</i>.</p>	Muito baixa
Anticonvulsivantes (levetiracetam) <sup>17</sup>	Levetiracetam na dose máxima de 3.000 mg/dia <i>versus</i> placebo (dose mínima não foi relatada).	<p>Sem diferença estatística entre os grupos para os desfechos que avaliaram dor, alterações de sono.</p> <p>Não houve diferença na quantidade de pacientes que saíram do estudo por eventos adversos.</p> <p>Maior número de pacientes referindo tontura no grupo que recebeu levetiracetam.</p>	Não avaliada
Anti-inflamatórios não esteroidais orais <sup>18</sup>	Etoricoxib (90 mg/dia)/ ibuprofeno (2.400 mg/dia)/naproxeno (1.000 mg/dia)/tenoxicam (20 mg/dia) <i>versus</i> placebo	Sem diferença estatística entre os grupos para os desfechos que avaliaram dor ou no número de eventos adversos.	Muito baixa
Antipsicóticos <sup>19</sup>	<p>Quetiapina 50-300 mg/dia <i>versus</i> placebo.</p> <p>Quetiapina 50-300 mg/dia <i>versus</i> amitriptilina 10-75 mg/dia.</p>	<p>Melhora da qualidade do sono e menor pontuação em uma escala de depressão, favorecendo o grupo que recebeu quetiapina quando comparado ao placebo.</p> <p>Sem diferença entre os grupos para os desfechos que avaliaram dor, tolerância e segurança.</p> <p>Sem diferença estatística entre quetiapina e amitriptilina para os desfechos que avaliaram dor, fadiga, alterações de sono, depressão, ansiedade, qualidade de vida, sonolência, tontura e ganho de peso.</p>	Muito baixa
Canabinóides <sup>20</sup>	Nabilone, 0,5-1 mg/dia, <i>versus</i> placebo/ amitriptilina.	Sem evidências suficientes para avaliar benefícios e segurança.	Não avaliada
Exercícios aquáticos <sup>22</sup>	<p>Exercícios na água <i>versus</i> atividades usuais.</p> <p>Exercícios na água <i>versus</i> no solo.</p> <p>Diferentes tipos de exercícios na água comparados entre si.</p>	<p>Diferença estatisticamente significante, favorecendo o grupo exercícios na água <i>versus</i> atividades usuais para os desfechos bem-estar global, capacidade física auto relatada, dor, rigidez e força muscular.</p> <p>Diferença estatisticamente significante, favorecendo o grupo exercícios na água <i>versus</i> exercícios no solo para o desfecho força muscular.</p>	Não avaliada
Exercícios físicos <sup>23</sup>	Exercícios aeróbicos/ fortalecimento/ alongamento <i>versus</i> controle (sem intervenção).	<p>Diferença estatisticamente significante, favorecendo o grupo exercícios aeróbicos para desfechos que avaliaram dor, bem-estar global, capacidade física e depressão.</p> <p>Diferença estatisticamente significante, favorecendo o grupo exercícios de fortalecimento para os desfechos que avaliaram dor, bem-estar global e depressão.</p>	Não avaliada

Continua...

Tabela 2. Continuação.

Intervenção	Comparações	Resultados	Qualidade da evidência (GRADE*)
Exercícios de resistência <sup>24</sup>	Exercícios de alta intensidade <i>versus</i> controle (sem intervenção). Exercícios progressivos de resistência <i>versus</i> treino aeróbico. Exercícios de baixa intensidade <i>versus</i> alongamento.	Diferença estatisticamente significativa, favorecendo o grupo exercícios de alta intensidade para os desfechos que avaliaram bem-estar global, capacidade física auto relatada, número de <i>tender points</i> e força muscular. Também foi constatado maior número de perdas no grupo intervenção para esta comparação. Melhora da dor após oito semanas, favorecendo o grupo que recebeu treino aeróbico quando comparado a exercícios progressivos. Não houve diferença entre os grupos desta comparação para os desfechos bem-estar global, capacidade física autorrelatada, número de <i>tender points</i> e taxa de perdas. Diferença estatisticamente significativa, favorecendo o grupo exercícios de baixa intensidade quando comparados a alongamento para os desfechos que avaliaram dor e bem-estar global. Não houve diferença significativa entre os grupos para os desfechos <i>tender points</i> e força muscular.	Baixa
Gabapentina <sup>25</sup>	Gabapentina, 1.200-2.400 mg/dia <i>versus</i> placebo.	Sem evidências relevantes para avaliar benefícios e segurança.	Não avaliada
Inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRS) <sup>26</sup>	Citalopram (20-40 mg/dia)/ fluoxetina (20-80 mg/dia)/ paroxetina (20-50 mg/dia) <i>versus</i> placebo.	Maior número de pacientes com melhora de 30% da dor, melhora global clinicamente importante e melhora em uma escala de depressão, favorecendo grupo que recebeu ISRS. Sem diferença estatisticamente significativa para os desfechos que avaliaram fadiga, alterações de sono, desistências e eventos adversos.	Muito baixa
Inibidores da monoamino-oxidase (IMAOs) <sup>27</sup>	Pirlindole (150 mg/dia)/ moclobemida (450-600 mg/dia) <i>versus</i> placebo.	Diferença estatisticamente significativa, favorecendo o grupo que recebeu IMAOs para redução da dor. Houve maior número de participantes relatando náuseas ou vômitos no grupo que recebeu IMAOs. Não houve diferença estatística entre os grupos para os desfechos <i>tender points</i> , melhora global, ou descontinuação do uso.	Baixa
Inibidores da recaptação da serotonina e da noradrenalina (IRSNs) <sup>21,28,30</sup>	Milnacipran, 100-200 mg/dia, <i>versus</i> placebo.	Redução estatisticamente significativa, favorecendo o grupo intervenção para os desfechos que avaliaram dor. Maior número de abandonos no grupo que recebeu milnacipran.	Alta
	Duloxetina (60-120 mg/dia)/ milnacipran 100-200 mg/dia <i>versus</i> placebo.	Diferença estatisticamente significativa, favorecendo o grupo que recebeu IRSNs para os desfechos que avaliaram dor, fadiga e qualidade de vida. Houve um maior número de abandonos relacionados a eventos adversos no grupo intervenção. Não houve diferença estatística para o desfecho que avaliou alterações do sono.	Alta
	Duloxetina, 20-120 mg/dia, <i>versus</i> placebo.	Melhora estatisticamente significativa dos desfechos que avaliaram dor e bem-estar global, favorecendo o grupo que recebeu duloxetina.	Baixa
Lacosamida <sup>29</sup>	Lacosamida, 400 mg/dia, <i>versus</i> placebo.	Sem evidências relevantes para avaliar benefícios e segurança.	Não avaliada
Pregabalina <sup>31</sup>	Pregabalina, 150-600 mg/dia, <i>versus</i> placebo.	Diferença estatisticamente significativa favorecendo o grupo que recebeu pregabalina para os desfechos que avaliaram dor e bem-estar global. Houve menor número de pessoas que abandonaram o tratamento por falta de eficácia no grupo que recebeu pregabalina, porém houve maior número de pessoas que abandonaram o estudo devido a eventos adversos no grupo pregabalina.	Alta

Continua...

Tabela 2. Continuação.

Intervenção	Comparações	Resultados	Qualidade da evidência (GRADE*)
Terapia cognitivo-comportamental (TCC) <sup>32</sup>	Terapia cognitivo-comportamental (vários tipos) versus tratamento usual/outros tipos de terapia/lista de espera.	Redução estatisticamente significativa, favorecendo o grupo que recebeu TCC para os desfechos que avaliaram dor, depressão e funcionalidade. Não houve diferença entre o número de abandonos entre os grupos.	Baixa
Terapia de corpo e mente <sup>33</sup>	Psicoterapia versus tratamento usual. Terapia baseada em <i>biofeedback</i> versus tratamento usual. <i>Mindfulness</i> versus tratamento usual. Terapia de movimento versus tratamento usual	Melhora estatisticamente significativa da funcionalidade e da dor, favorecendo os grupos que receberam psicoterapia e relaxamento quando comparados à terapia usual.	Muito baixa a moderada
Topiramato <sup>34</sup>	-	Sem evidências suficientes para avaliar benefícios e segurança.	Não avaliada
Reabilitação multidisciplinar <sup>35</sup>	-	Sem evidências suficientes para avaliar benefícios e segurança.	Não avaliada

\*GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation)<sup>36</sup> é uma ferramenta para avaliar a qualidade das evidências e a força das recomendações. A qualidade da evidência é classificada em quatro níveis: alto (forte confiança de que o verdadeiro efeito esteja próximo daquele estimado), moderado (há confiança moderada no efeito estimado), baixo (a confiança no efeito é baixa) e muito baixo (a confiança na estimativa de efeito é muito limitada; há importante grau de incerteza nos achados).

acupuntura, exercícios e psicoterapia. Seis revisões<sup>9-14</sup> foram consideradas “vazias” (não encontraram ensaios clínicos que preenchessem os critérios de inclusão) e se propuseram a avaliar os efeitos dos seguintes medicamentos: ácido valproico/valproato de sódio,<sup>9</sup> carbamazepina,<sup>10</sup> clonazepam,<sup>11</sup> fenitoína,<sup>12</sup> lamotrigina<sup>13</sup> e oxicodona.<sup>14</sup>

A seguir, apresentamos os resumos das revisões encontradas e que incluíram pelo menos um ensaio clínico. A **Tabela 2**<sup>15-36</sup> apresenta as principais características, resultados e qualidade das evidências obtidas por estas revisões.

### Acupuntura

Uma revisão<sup>15</sup> avaliou os benefícios e a segurança da acupuntura para fibromialgia e incluiu nove estudos clínicos randomizados (ECRs) e um ensaio clínico *quasi*-randomizado (395 participantes). Os seguintes resultados foram observados para as comparações apresentadas:

Eletoacupuntura/acupuntura convencional *versus* placebo/*sham*:

- Redução da dor (escala de 0 a 100) após um mês do tratamento: quando comparadas a placebo/*sham*, houve diferença estatística a favor da eletroacupuntura (diferença de média padronizada [DMP] -0,63; intervalo de confiança [IC] de 95% -1,02 a -0,23; dois ECRs; 104 participantes), mas não da acupuntura convencional (DMP 0,14; IC 95% -0,17 a 0,45; quatro ECRs; 182 participantes).

- Melhora do bem-estar global após um mês de tratamento (escala de 0 a 100): quando comparadas a placebo/*sham*, houve diferença estatística a favor da eletroacupuntura (DMP 0,65; IC 95% 0,26 a 1,05; dois ECRs; 104 participantes), mas não da acupuntura convencional (DMP -0,40; IC 95% -0,86 a 0,06; um ECR; 96 participantes).
- Qualidade de vida após um mês de tratamento (escala SF-36): houve diferença estatística a favor do placebo/*sham* quando comparada a acupuntura (DMP -5,80; IC 95% -10,91 a -0,69; um ECR; 56 participantes).
- Melhora da rigidez após um mês de tratamento (escala de 0 a 100): quando comparada ao grupo placebo/*sham* houve diferença estatística a favor da eletroacupuntura (DMP -0,45; IC 95% -0,84 a -0,06; dois ECR; 104 participantes; evidência de qualidade moderada).
- Redução da fadiga após um mês de tratamento (escala de 0 a 100): quando comparada ao grupo placebo/*sham* houve diferença estatística a favor da eletroacupuntura (DMP -0,85; IC 95% -1,44 a -0,27; um ECR; 49 participantes), mas não da acupuntura convencional (DMP 0,26; IC 95% -0,08 a 0,61; dois ECR; 152 participantes).
- Qualidade do sono após um mês de tratamento (escala de 0 a 100): quando comparada ao grupo placebo/*sham* houve diferença estatística a favor da eletroacupuntura (DMP 0,40; IC 95% 0,01 a 0,79; dois ECR; 104 participantes), mas

não da acupuntura convencional (DMP -0,25; IC 95% -0,71 a 0,21; um ECR; 96 participantes).

- Eventos adversos: nenhum evento adverso importante foi observado.

Eletroacupuntura/acupuntura convencional *versus* amitriptilina (25 mg/dia a 50 mg/dia): houve diferença estatística a favor da acupuntura convencional quando comparada com amitriptilina na redução da dor após um mês de tratamento conforme a escala visual analógica (diferença de médias [DM] -17,30; IC 95% -24,13 a -10,47; um ECR; 38 participantes; evidência de baixa qualidade).

Para informações adicionais, acesse o artigo original em: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD007070.pub2/full>.

### Amitriptilina

A revisão<sup>16</sup> avaliou os efeitos da amitriptilina para pacientes com fibromialgia e incluiu nove ECR (649 participantes) que receberam amitriptilina 25-50 mg ou placebo durante seis a 24 semanas. A metanálise mostrou benefício com o uso da amitriptilina na redução da dor (redução de pelo menos 50%) (risco relativo [RR] = 3, IC 95% = 1,7 a 4,9; número necessário para tratar [NNT] = 4,1, IC 95% = 2,9 a 6,7; evidência de qualidade muito baixa). No entanto, os eventos adversos foram mais frequentes no grupo amitriptilina (78% *versus* 47%; RR = 1,5, IC 95% = 1,3 a 1,8; número necessário para causar dano NND = 3,3, IC 95% = 2,5 a 4,9; evidência de qualidade muito baixa). Não houve diferença entre os grupos comparados para os desfechos: qualidade de vida, fadiga, alterações de sono, e número de *tender points*. Para informações adicionais, acesse o artigo original em: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD011824/full>.

### Anticonvulsivantes

A revisão<sup>17</sup> avaliou os benefícios e segurança no uso de anticonvulsivantes em fibromialgia. Foram incluídos oito ECR que avaliaram o uso de pregabalina, gabapentina, lacosamida e levetiracetam. No entanto, três revisões foram publicadas posteriormente, considerando pregabalina, gabapentina e lacosamida para fibromialgia. Um ECR incluído avaliou o levetiracetam (66 participantes), que não demonstrou benefícios quanto aos desfechos:

- Redução média da dor (DMP -0,21; IC 95% -0,77 a 0,36; um ECR; 50 participantes);
- Redução de 50% da dor (RR 1,52; IC 95% 0,43 a 5,34; um ECR; 66 participantes);
- Redução de alterações do sono (DMP -0,16; IC 95% -0,72 a 0,40; um ECR; 50 participantes);

- Retirada dos estudos devido a eventos adversos (RR 0,87; IC 95% 0,21 a 3,56; um ECR; 66 participantes);
- Redução de 30% da dor (RR 1,23; IC 95% 0,65 a 2,33; um ECR; 66 participantes);

O grupo levetiracetam apresentou aumento no risco de tontura (RR 1,30; IC 95% 1,02 a 1,66; P = 0,04; um ECR; 66 participantes). Muitos dados dessas análises não foram reportados pelos autores do ECR e foram imputados pelos autores da revisão, o que reduz a confiabilidade dos achados. Para informações adicionais, acesse o artigo original em: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD010782/full>.

### Anti-inflamatórios não esteroidais (AINES) orais

A revisão<sup>18</sup> avaliou o uso oral de anti-inflamatórios não esteroidais orais (AINES) para pacientes com fibromialgia e incluiu seis ECRs (292 participantes), avaliando o uso de etoricoxib, ibuprofeno, naproxeno ou tenoxicam comparados com placebo em pacientes com fibromialgia. Não houve diferença entre os grupos nos desfechos: redução da dor em pelo menos 50% (diferença de risco [DR] -0,07; IC 95% -0,18 a 0,04; dois ECRs; 146 participantes; evidência de qualidade muito baixa), redução de pelo menos 30% da dor (DR -0,04; 95% IC -0,16 a 0,08; três ECRs; 192 participantes; evidência de qualidade muito baixa), presença de qualquer evento adverso (DR 0,08; IC 95% -0,03 a 0,19; quatro ECRs; 230 participantes; evidência de qualidade muito baixa). Considerando o pequeno número de estudo e a sua baixa qualidade metodológica os autores concluíram que não há evidências suficientes para recomendar o uso de AINES para o tratamento de fibromialgia. Para informações adicionais, acesse o artigo original em: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD012332.pub2/full>.

### Antipsicóticos

A revisão<sup>19</sup> buscou avaliar a eficácia, tolerância e segurança dos antipsicóticos para o tratamento da fibromialgia. Quatro ECRs (296 participantes) foram incluídos: três comparando quetiapina 50-300 mg/dia *versus* placebo e um, quetiapina 50-300 mg/dia *versus* amitriptilina 10-75 mg/dia. Houve diferença estatística a favor da quetiapina quando comparada ao placebo para os desfechos:

- Alterações do sono (escala 0-21, quanto maior, pior as alterações do sono) (DMP -0,67; IC 95% -1,1 a -0,23; dois ECRs; 87 participantes; evidência de qualidade muito baixa).
- Depressão (escala 0-50) (DMP -0,39; IC 95% -0,74 a -0,04; três ECRs; 207 participantes; evidência de qualidade muito baixa).

No entanto, a relevância clínica destas diferenças é questionável. Não houve diferença entre os grupos quanto

ao número de participantes com melhora de pelo menos 50% da dor no grupo (diferença de risco [DR] 0,12; IC 95% -0,02 a 0,1; dois ECRs; 155 participantes; evidência de qualidade muito baixa), à tolerância e à segurança. No grupo em uso de quetiapina, foi observado ganho de peso substancial (DR 0,08; IC 95% 0,02 a 0,15; 2 ECRs; 155 participantes; evidência de qualidade muito baixa). Não houve diferença entre quetiapina e amitriptilina quanto aos desfechos dor, fadiga, alterações de sono, depressão, ansiedade, qualidade de vida, sonolência, tontura, e ganho de peso. Para informações adicionais, acesse o artigo original em: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD011804.pub2/abstract>.

### Canabinoides

A revisão<sup>20</sup> avaliou os efeitos dos canabinoides para sintomas de fibromialgia em adultos. Foram incluídos dois ECR (72 participantes), comparando nabilone (canabinoide sintético) 0,5 mg-1 mg/dia *versus* placebo ou amitriptilina. Nenhum estudo relatou os desfechos considerados primários pelos autores da RS (redução maior que 50% de dor, melhora do bem-estado global, efeitos adversos importantes). Os desfechos avaliados pelos dois estudos foram relatados de modo incompleto, sem dados numéricos suficientes para qualquer tipo de análise. Para informações adicionais, acesse o artigo original em: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD011694.pub2/full>.

### Duloxetina

A revisão<sup>21</sup> avaliou os benefícios e a segurança da duloxetina para pacientes com dor crônica, incluindo aqueles com diagnóstico de fibromialgia. Foram incluídos 18 ensaios clínicos controlados, mas apenas seis (2.249 participantes) avaliaram a duloxetina *versus* placebo para pacientes com fibromialgia. Os principais resultados foram:

- Melhora de pelo menos 50% da dor (até 12 semanas de tratamento): benefício com o uso de duloxetina (20-120 mg/dia) (RR 1,50; IC 95% 1,29 a 1,75; cinco ECR; 1.187 participantes).
- Intensidade média da dor: diferença estatística a favor da duloxetina (120 mg/dia) (DM -0,80; IC 95% -1,35 a -0,25; um ECR; 507 participantes).
- Bem-estar global (Patient Global Impression of Change Score, PGIC) diferença estatística a favor da duloxetina 20 mg/dia (DM -0,54; IC 95% -0,96 a -0,12; um ECR; 223 participantes), 30 mg/dia (DM -0,71; IC 95% -0,71 a -0,05; um ECR; 308 participantes), 60 mg/dia (DM -0,45; IC 95% -0,73 a -0,18; dois ECR; 519 participantes) e 120 mg/dia (DM -0,44; IC 95% -0,66 a -0,23; três ECR; 826 participantes).

Os eventos adversos foram analisados em conjunto para todas as condições clínicas incluídas e houve aumento significativamente do número de interrupções de tratamento nos grupos recebendo duloxetina (RR 1,95; IC 95% 1,6 a 2,37; 14 ECR; 4.837 participantes; evidência de baixa qualidade). Os autores concluíram que, apesar da diferença estatística encontrada nos desfechos avaliados, a relevância clínica associada a esta diferença é questionável. Para informações adicionais, acesse o artigo original em: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD007115.pub3/full>.

Atenção: Outra revisão sistemática Cochrane<sup>28</sup> avaliou o efeito deste e demais inibidores seletivos da recaptação da noradrenalina e da serotonina para outros desfechos em pacientes com fibromialgia.

### Exercícios aquáticos

A revisão<sup>22</sup> avaliou os efeitos dos exercícios realizados dentro da água (em uma piscina até o nível do tórax, ombros ou cintura) em pacientes com fibromialgia. Foram incluídos 16 ECRs (881 participantes): exercícios aquáticos *versus* “controle” (atividades usuais) (9 ECRs), exercícios aquáticos *versus* terrestres (5 ECRs), e diferentes tipos de exercícios aquáticos comparados entre si (2 ECRs). Quando comparados com o “controle”, os exercícios aquáticos mostraram benefícios estatisticamente significativos para os desfechos:

- Bem-estar global (FIQ, Fibromyalgia Impact Questionnaire – questionário de 0-100, notas mais baixas referem a um estado melhor) (DM -5,97; IC 95% -9,06 a -2,88; sete ECR; 367 participantes).
- Capacidade física autorrelatada (escala 0-100, notas altas significam melhor capacidade física) (DM -4,35; IC 95% -7,77 a -0,94; cinco ECR; 285 participantes).
- Dor (escala 0-100, notas baixas significam menor intensidade de dor referida) (DM -6,59; IC 95% -10,71 a -2,48; sete ECR; 384 participantes).
- Rigidez muscular (DM -18,34; IC 95% -35,75 a -0,93; quatro ECR; 230 participantes).
- Força muscular (extensão joelho e preensão manual) (DMP 0,63; IC 95% 0,20 a 1,05; quatro ECR; 157 participantes).

Os autores consideraram apenas os desfechos rigidez e força muscular como sendo clinicamente significantes a favor dos exercícios aquáticos, pois os resultados numéricos atingiriam 15% de limite para a relevância clínica.

Quanto à comparação de exercícios aquáticos *versus* terrestres, a única diferença estatisticamente significativa foi com relação à força muscular (DM -2,4; IC 95% -0,20 a -1,05; um ECR; 34 participantes), que foi melhor com os exercícios aquáticos. No entanto, a relevância clínica associada é questionável.

Quanto à comparação de diferentes exercícios aquáticos, um ECR avaliou *ai chi versus* alongamento e o outro, exercícios em piscina *versus* no mar. O único desfecho primário com significância estatística foi rigidez muscular, que foi menor no grupo de intervenção *ai chi* (DM 1,0; IC 95% 0,31 a 1,69; um ECR; 81 participantes).

Para informações adicionais, acesse o artigo original em: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD011336/full>.

### Exercícios físicos

O objetivo da revisão<sup>23</sup> foi avaliar os efeitos do treinamento físico em indivíduos com fibromialgia. Foram incluídos 34 ECR (2.276 participantes) que avaliaram os efeitos de 47 intervenções focadas em exercícios aeróbicos, de fortalecimento ou de alongamento. Os seguintes resultados foram observados:

- Exercícios aeróbicos *versus* controle (nenhuma intervenção): diferença estatística significativa a favor dos exercícios para os desfechos dor (DMP 0,81; IC 95% 0,15 a 1,47; quatro ECR; 223 participantes), bem-estar global (FIQ – questionário de 0-100, notas mais baixas referem a um estado melhor) (DMP 0,49; IC 95% 0,23 a 0,75; quatro ECR; 269 participantes), função física (DMP 0,66; IC 95% 0,41 a 0,92; quatro ECR; 253 participantes) e escala de depressão (DMP 0,54; IC 95% 0,14 a 0,94; cinco ECR; 273 participantes).
- Exercícios de fortalecimento *versus* controle: diferença estatística significativa a favor dos exercícios para os desfechos dor (DM 3,0; IC 95% 1,68 a 4,32; um ECR; 21 participantes), bem-estar global (DMP 1,43; IC 95% 0,76 a 2,1; dois ECR; 47 participantes), escala de depressão (DM 1,14; 95% IC 0,20 a 2,08; um ECR; 21 participantes).

A relevância clínica associada à diferença estatística encontrada é questionável para a maioria dos desfechos avaliados. Para mais informações acesse o artigo original em: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD003786.pub2/full>.

### Exercícios de resistência

A revisão sistemática<sup>24</sup> analisou os potenciais benefícios e riscos de exercícios de resistência em pacientes com fibromialgia. Foram incluídos cinco ECR (219 participantes) que compararam:

- Exercícios de alta intensidade *versus* controle (sem intervenção): diferença estatística significativa a favor dos exercícios para os desfechos bem-estar global (FIQ; DMP -1,27; IC 95% -1,83 a -0,72; um ECR; 60 participantes; evidência de baixa qualidade), capacidade física auto relatada (escala SF-36; DMP -0,5; IC 95% -0,89 a -0,11; três ECR;

107 participantes; evidência de baixa qualidade); número de *tender points* (escala de 0-18) (DMP -0,73; IC 95% -1,12 a -0,33; três ECR; 107 participantes; evidência de baixa qualidade); força muscular (DMP 1,67; IC 95% 0,98 a 2,35; dois ECR; 47 participantes; evidência de baixa qualidade). No entanto, as perdas foram mais frequentes no grupo dos exercícios (RR 3,50; IC 95% 0,79 a 15,49; três ECR; 107 participantes; evidência de baixa qualidade).

- Exercícios progressivos de resistência *versus* treino aeróbico: redução estatisticamente significativa da dor (visual analogue scale, VAS) após oito semanas de acompanhamento favorecendo o grupo de treino aeróbico (DMP 0,53; IC 95% 0,10 a 0,97; dois ECR; 86 participantes; baixa qualidade da evidência). Não houve diferença entre os grupos para os desfechos bem-estar global (DMP 0,43; IC 95% -0,08 a 0,94; um ECR; 60 participantes; evidência de baixa qualidade), capacidade física autorrelatada (DMP -0,11; IC 95% -0,53 a 0,31; dois ECR; 86 participantes; evidência de baixa qualidade), número de *tender points* (DMP -0,13; 95% IC -0,55 a 0,3; dois ECR; 86 participantes; evidência de baixa qualidade), e taxa de perdas (OR 1; 95% IC 0,24 a 4,23; dois ECR; 86 participantes; evidência de baixa qualidade). Nenhum ECR incluído relatou eventos adversos.
- Exercícios de baixa intensidade foram superiores aos exercícios de alongamento nos desfechos bem-estar global (FIQ; DMP -0,55; IC 95% -1,09 a -0,02; um ECR; 56 participantes; evidência de baixa qualidade) e dor (VAS) (DMP -0,66; IC 95% -1,2 a -0,12; um ECR; 56 participantes; evidência de baixa qualidade). Porém não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos no número de *tender points* (DMP -0,22; IC 95% -0,74 a 0,31; um ECR; 56 participantes; evidência de baixa qualidade), força muscular (DMP 0,34; IC 95% -0,18 a 0,87; um ECR; 56 participantes; evidência de baixa qualidade) ou na taxa de perdas (RR 1; IC 95% 0,37 a 2,73; um ECR; 56 participantes; evidência de baixa qualidade). Não houve eventos adversos importantes em nenhum dos grupos.

Apesar dos resultados estatisticamente significantes para alguns dos desfechos avaliados pelos autores dessa RS, a relevância clínica dos exercícios de resistência ainda é questionável. Para informações adicionais, acesse o artigo original em: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD010884/full>.

### Gabapentina

A revisão<sup>25</sup> avaliou a eficácia da gabapentina para o tratamento da dor em pacientes com fibromialgia e incluiu apenas

um ECR (150 participantes), que comparou gabapentina na dose máxima de 2400 mg/dia *versus* placebo por 12 semanas. Nenhuma análise estatística foi realizada, os únicos dados de efetividade e segurança disponíveis foram:

- Redução de 30% ou mais na dor: observada em 49% dos participantes no grupo gabapentina (38/75) *versus* 31% (23/75) no grupo placebo (valor de P não fornecido)
- Descontinuação do uso: observada em 16% dos participantes no grupo gabapentina (12/75) *versus* 9% (7/75) no grupo placebo (valor de P não fornecido).

Não houve relato de eventos adversos graves. Os autores concluíram não haver evidências suficientes para apoiar ou refutar o uso de gabapentina para pacientes com fibromialgia. Informações adicionais, acesse o artigo original em: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD012188.pub2/full>.

### Inibidores seletivos da recaptção de serotonina (ISRSs)

A revisão<sup>26</sup> avaliou os benefícios e a segurança do uso de ISRSs para fibromialgia. Sete ECRs (383 participantes), avaliando o uso de citalopram, fluoxetina e paroxetina, foram incluídos. As análises combinando os três tipos de ISRSs incluídos mostraram benefício dos medicamentos para os desfechos:

- Maior número de pacientes com melhora de pelo menos 30% da dor (DR 0,10; IC 95% 0,01 a 0,20; NNT 10; IC 95% 5 a 100; seis ECR; 343 participantes; evidência de muito baixa qualidade).
- Maior número de pacientes com melhora global clinicamente importante (proporção de pacientes que responderam ter melhora importante ou muito importante) (DR 0,14; IC 95% 0,06 a 0,23; NNT 7; IC 95% 4 a 17; seis ECR; 330 participantes; evidência de qualidade muito baixa).
- Melhora em uma escala (0-100) de depressão (DMP -0,39; IC 95% -0,65 a -0,14; NNT 13; IC 95% 7 a 37; seis ECR; 244 participantes; evidência de qualidade muito baixa).

Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos para os desfechos fadiga (DMP -0,26; IC 95% -0,55 a 0,03; cinco ECR; 192 participantes; evidência de qualidade muito baixa), alterações de sono (DMP 0,03; IC 95% -0,26 a 0,31; cinco ECR; 193 participantes; evidência de qualidade muito baixa), descontinuidade do tratamento devido à eventos adversos (DR 0,04; 95% IC -0,06 a 0,14; cinco ECR; 284 participantes; evidência de qualidade muito baixa) e eventos adversos importantes (DR -0,01; IC 95% -0,07 a 0,05; dois ECR; 168 participantes; evidência de qualidade muito baixa).

Para informações adicionais, acesse o artigo original em: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD011735/abstract>.

### Inibidores da monoamino oxidase (IMAOs)

O objetivo da RS<sup>27</sup> foi avaliar a eficácia e a segurança dos inibidores da monoamina oxidase (IMAOs) no tratamento da fibromialgia. Foram incluídos dois ECR (230 participantes), avaliando o uso de pirlindole 150 mg/dia e moclobemida 450 a 600 mg/dia comparados com placebo. Os resultados dos estudos foram combinados em metanálises pelos autores da RS quando possível. Os resultados encontrados foram:

- Melhora estatisticamente significativa da dor (VAS) favorecendo o grupo que recebeu IMAOs (DM -1,45; IC 95% -2,71 a -0,2; dois ECR; 121 participantes; evidência de qualidade baixa).
- Maior número de participantes apresentando náuseas ou vômitos no grupo que recebeu IMAOs (RR 7,82; IC 95% 1,02 a 59,97; um ECR; 89 participantes; evidência de qualidade baixa).

Não houve diferença estatística para os desfechos número de *tender points* (SMD -0,36, IC 95% -0,72 a 0; dois ECR; dois ECR; 121 participantes; evidência de qualidade baixa), melhora global (escala visual de 0-10, avaliada pelo paciente) (DM -0,82; IC 95% -2,39 a 0,75; dois ECR; 121 participantes; evidência de qualidade baixa) ou descontinuação do uso (RR 1,72; IC 95% 0,53 a 5,59; dois ECR; 149 participantes; evidência de qualidade baixa).

Para mais informações acesse o artigo original em: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD009807/full>.

### Inibidores da recaptção da serotonina e da noradrenalina (IRSNs)

A RS<sup>28</sup> teve como objetivo avaliar a efetividade dos IRSNs para o tratamento de pacientes com fibromialgia. Foram incluídos 10 ECR (6.038 participantes). Cinco ECR avaliaram o uso de duloxetine 60-120 mg/dia e cinco o uso de milnacipran 100-200 mg/dia. As metanálises foram realizadas combinando dados destes dois medicamentos *versus* placebo.

- Redução da dor favorecendo o grupo que recebeu IRSNs (escala de 0 a 100, quanto maior a pontuação maior a dor) (SMD: -0,23; IC 95%: -0,29 a -0,18; NNT 11; IC 95% 9 a 15; 10 ECR; 6.038 participantes; evidência de qualidade alta).
- Aumento do número de participantes que referiram 50% de redução da dor favorecendo o grupo que recebeu IRSNs (RR 1,49; IC 95% 1,35 a 1,64; NNT 11; IC 95% 9 a 15; 10 ECR; 5.994 participantes; evidência de qualidade alta).
- Redução da fadiga favorecendo o grupo que recebeu IRSNs (escala 20-100, maior pontuação significando maior fadiga) (SMD -0,14; IC 95% -0,19 a -0,08; nove ECR; 5.656 participantes; evidência de qualidade alta).
- Melhor qualidade de vida relacionada à doença favorecendo o grupo que recebeu IRSNs (escala de 0-100, quanto maior a pontuação menor a qualidade de vida referida)

(SMD -0,19; -0,24 a -0,14; NNT 12; IC 95% 9 a 17; 10 ECR; 5.987 participantes; evidência de qualidade alta).

- Maior quantidade de abandonos devido a efeitos adversos no grupo intervenção (RR 1,83, IC 95% 1,53 a 2,18; 10 ECR; 6.179 participantes; evidência de qualidade alta).

Não houve diferença estatística para o desfecho alterações de sono (SMD 0,07; IC 95% -0,16 a 0,03; 10 ECR; 5.987 participantes; evidência de qualidade alta).

Para informações adicionais, acesse o artigo original em: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD010292/full>.

### Lacosamida

A RS<sup>29</sup> teve como objetivo avaliar o uso da lacosamida em pacientes com dor neuropática. Foram incluídos seis ECR, mas apenas um (159 participantes) incluiu participantes com fibromialgia. Este ECR avaliou o uso de lacosamida 400 mg/dia comparado a um grupo placebo, porém os resultados (redução da dor e melhora global) foram relatados sem nenhuma análise estatística. Deste modo, qualquer conclusão sobre a efetividade da lacosamida em pacientes com fibromialgia é dependente de trabalhos futuros.

Para mais informações acesse o artigo original em: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD009318.pub2/full>.

### Milnacipran

A revisão sistemática<sup>30</sup> avaliou a eficácia do milnacipran especificamente para dor em pacientes com fibromialgia e incluiu seis ECR (4.238 participantes) comparando milnacipran 100-200 mg *versus* placebo. Os resultados encontrados foram:

- Redução de pelo menos 50% da dor favorecendo o grupo milnacipran na dose 100 mg/dia (RR 1,6; IC 95% 1,3 a 2,0; NNT 10; IC 95% 7 a 20; dois ECR; 1.250 participantes; evidência de qualidade moderada).
- Redução de pelo menos 30% da dor favorecendo o grupo milnacipran nas doses 100 mg/dia (RR 1,4; IC 95% 1,2 a 1,6; NNT 9; IC 95% 6,5 a 15; três ECR; 1.925 participantes; evidência de qualidade alta) e 200 mg/dia (RR 1,4; IC 95% 1,2 a 1,5; NNT 10; IC 95% 7 a 18; três ECR; 1.798 participantes; evidência de qualidade alta).
- Maior número de abandonos devido a efeito adversos nas doses 100 mg/dia (RR 1,6; IC 95% 1,3 a 2,0; quatro ECR; 2.378 participantes; evidência de alta qualidade) e 200 mg/dia (RR 2,5; IC 95% 2,0 a 3,1; quatro ECR; 2.470 participantes; evidência de alta qualidade).

Para informações adicionais, acesse o artigo original em: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858>.

CD008244.pub3/abstract. Atenção: Outra revisão sistemática Cochrane<sup>28</sup> avaliou o efeito deste e demais inibidores seletivos da recaptação da noradrenalina e da serotonina para outros desfechos em pacientes com fibromialgia.

### Pregabalina

A revisão sistemática<sup>31</sup> avaliou a efetividade da pregabalina para pacientes com fibromialgia. Oito estudos foram incluídos. Cinco estudos eram ECR (3.283 participantes) e tiveram como objetivo avaliar o uso da pregabalina 150-600 mg/dia comparada ao placebo. Houve significância estatística favorecendo o grupo que recebeu pregabalina para os seguintes desfechos:

- Redução de 50% da dor (RR 1,8; IC 95% 1,4 a 2,1; NNT 9,7; IC 95% 7,2 a 15; cinco ECR; 1.874 participantes; evidência de alta qualidade).
- Redução de 30% da dor (RR 1,5; IC 95% 1,3 a 1,7; NNT 7,2; IC 95% 5,5 a 10; cinco ECR; 1.874 participantes; evidência de alta qualidade).
- Melhora substancial do estado global referida pelo paciente (RR 1,9; IC 95% 1,5 a 2,4; NNT 12; IC 95% 9 a 20; cinco ECR; 1.869 participantes; evidência de alta qualidade).
- Menor número de pessoas que abandonaram o estudo devido à falta de eficácia (RR 0,4; IC 95% 0,2 a 0,5; cinco ECR; 1.874 participantes; evidência de alta qualidade).

O número de participantes que abandonaram o estudo devido a eventos adversos foi maior no grupo pregabalina do que no grupo placebo (RR 2,0; IC 95% 1,6 a 2,6; cinco ECR; 1.874 participantes; evidência de alta qualidade). Não houve diferença no número de eventos adversos importantes entre os grupos (RR 1,9; IC 95% 0,8 a 4,6; três ECR; 1.238 participantes; evidência de muito baixa qualidade). Não houve morte em nenhum dos dois grupos durante o período do estudo.

Para informações adicionais, acesse o artigo original em: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD011790.pub2/abstract>.

### Terapia cognitivo-comportamental (TCC)

A revisão<sup>32</sup> avaliou a efetividade da terapia cognitivo-comportamental (TCC) em pacientes com fibromialgia. Foram incluídos 23 ECR (2.031 participantes). Foram avaliados vários tipos de TCC, com diferentes períodos de duração do tratamento. Os ECR também se utilizaram de vários tipos de comparadores: tratamento usual, lista de espera e outros tipos de terapia. Os resultados dos 23 ECR foram combinados em metanálises e mostraram:

- Redução estatisticamente significativa da dor (VAS 0-10) favorecendo o grupo que recebeu TCC (DMP -0,29; IC 95% -0,47 a -0,11; 20 ECR; 1.382 participantes; evidência de baixa qualidade).

- Redução estatisticamente significativa de uma escala (0-10) de depressão favorecendo o grupo que recebeu TCC (DMP -0,33; IC 95 % -0,49 a -0,17; 18 ECR; 1.578 participantes; evidência de baixa qualidade).
- Redução estatisticamente significativa em uma escala de funcionalidade (0-10, quanto maior a pontuação, menor a funcionalidade) favorecendo o grupo que recebeu TCC (DMP -0,52; IC 95% -0,86 a -0,18; nove ECR; 664 participantes; evidência de baixa qualidade).

Não houve diferença entre o número de abandonos entre o grupo que recebeu TCC e o grupo controle (RR 0,94; IC 95% 0,65 a 1,35; 21 ECR; 1.914 participantes, evidência de baixa qualidade). Os resultados devem ser interpretados com cautela devido a heterogeneidade clínica entre as intervenções combinadas e ao questionamento quanto à relevância clínica associada à significância estatística. Para informações adicionais, acesse o artigo original em: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD009796.pub2/full>.

### Terapia de corpo e mente

O objetivo da RS<sup>33</sup> foi avaliar os possíveis benefícios de terapias de corpo e mente (TCM) em pacientes com fibromialgia. Foram incluídos 61 ECR (4.234 participantes). As seguintes modalidades de TCM foram comparadas com o tratamento usual: psicoterapia, terapia baseada em *biofeedback*, *mindfulness*, terapias de movimento (incluindo terapia do espelho) e relaxamento. Os principais desfechos considerados pelos autores da RS foram funcionalidade (escala 0-100, quanto menor a pontuação melhor a funcionalidade), dor (escala 0-100, quanto maior a pontuação, maior a dor) e perdas após a administração da intervenção.

Para o desfecho funcionalidade, os seguintes resultados foram obtidos:

- Melhora estatisticamente significativa da funcionalidade favorecendo o grupo que recebeu psicoterapia quando comparado à terapia usual (DMP -0,4; IC 95% -0,6 a -0,3; dez ECR; 733 participantes; evidência de qualidade baixa).
- Melhora estatisticamente significativa da funcionalidade favorecendo o grupo que recebeu relaxamento quando comparado à terapia usual (DM -8,3; IC 95% -10,1 a -6,5; dois ECR; 67 participantes; evidência de qualidade muito baixa).
- Sem diferença estatística entre os grupos que receberam terapia de *biofeedback* (DMP -0,1; IC 95% -0,4 a 0,3; dois ECR; 106 participantes; evidência de qualidade muito baixa), *mindfulness* (DMP -0,3; IC 95% -0,6 a 0,1; 2 ECR; 128 participantes; evidência de qualidade baixa) ou terapias de movimento (DMP -0,19; IC 95% -0,5 a 0,2; quatro ECR; 143 participantes; evidência de qualidade muito baixa).

Para o desfecho dor, os seguintes resultados foram obtidos:

- Redução estatisticamente significativa da dor favorecendo o grupo que recebeu psicoterapia quando comparado à terapia usual (DMP -0,3; IC 95% -0,5 a -0,2; nove ECR; 453 participantes; evidência de qualidade baixa).
- Redução estatisticamente significativa da dor favorecendo o grupo que recebeu terapias de movimento (DM -2,3; IC 95% -4,2 a -0,4; um ECR; 28 participantes; evidência de qualidade muito baixa).
- Redução estatisticamente significativa da dor favorecendo o grupo que recebeu relaxamento (DMP -1,0; IC 95% -1,6 a -0,5; dois ECR; 67 participantes; evidência de qualidade muito baixa).
- Sem diferença estatística entre os grupos que receberam terapia de *biofeedback* (DM -2,6; IC 95% -91,3 a 86,1; um ECR; 65 participantes; evidência de qualidade baixa) ou *mindfulness* (DMP -0,09; IC 95% -0,4 a 0,3; dois ECR; 128 participantes; evidência de qualidade baixa).

Houve maior número de pacientes que abandonaram o estudo após o início da intervenção nos grupos que receberam psicoterapia (RR 1,38; IC 95% 1,12 a 1,69; 22 ECR; 1.687 participantes; evidência de qualidade muito baixa), terapia de *biofeedback* (RR 4,08; IC 95% 1,43 a 11,62; três ECR; 125 participantes; evidência de qualidade muito baixa) e terapias de movimento (RR 1,95; IC 95% 1,13 a 3,38; cinco ECR; 240 participantes; evidência de qualidade muito baixa). Não houve diferença na taxa de perdas para as intervenções *mindfulness* (RR 1,07; IC 95% 0,67 a 1,72; três ECR; 195 participantes; evidência de qualidade moderada) e relaxamento (RR 4,4; IC 95% 0,59 a 33,07; um ECR; 21 participantes; evidência de qualidade muito baixa).

Para informações adicionais, acesse o artigo original em: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD001980.pub3/full>.

### Topiramato

A revisão<sup>34</sup> avaliou o uso do topiramato em pacientes com dor neuropática e fibromialgia. Foram incluídos quatro ECR (1.684 participantes), mas nenhum deles avaliou pacientes com fibromialgia. Desta forma, nenhuma conclusão sobre a efetividade e a segurança desta droga pode ser tirada enquanto ECR com boa qualidade metodológica sejam desenvolvidos.

Para informações adicionais, acesse o artigo original em: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD008314.pub3/full>.

### Reabilitação multidisciplinar

O objetivo principal desta RS<sup>35</sup> foi determinar a efetividade da reabilitação multidisciplinar para pacientes com

fibromialgia ou dor musculoesquelética generalizada. Foram incluídos sete ECR, porém apenas quatro (376 participantes) em pacientes com fibromialgia. Os autores da RS se propuseram a avaliar os desfechos dor, avaliação global, funcionalidade, qualidade de vida, custos em saúde e satisfação com o tratamento. Os quatro estudos incluídos apresentaram dados escassos e foram mal relatados, além de terem sido considerados com pobre qualidade metodológica. Desta forma, não foi realizada nenhuma análise numérica dos resultados obtidos pelos ECR. Nenhuma conclusão sobre a efetividade da reabilitação multidisciplinar em pacientes com fibromialgia pode ser feita enquanto ECR com boa qualidade metodológica e bem relatados sejam desenvolvidos.

Para mais informações acesse o artigo original em: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD001984/full>.

## DISCUSSÃO

Este estudo incluiu 27 RSs que avaliaram o uso de diferentes intervenções (20 farmacológicas e 7 não farmacológicas) em pacientes com fibromialgia. Seis revisões<sup>9-14</sup> foram consideradas “vazias” pois não incluíram nenhum ECR. Consequentemente, nenhuma conclusão de efetividade ou segurança sobre as intervenções avaliadas por estas seis revisões pôde ser feita. Outras quatro RSs<sup>20,25,29,35</sup> incluíram poucos ECR, apresentando importantes inadequações do relato dos desfechos (viés de relato) e, portanto, também não forneceram dados suficientes para qualquer análise significativa sobre as intervenções consideradas.

A maior parte dos desfechos considerados pelos autores das RSs incluídas são subjetivos e avaliados geralmente por meio de escalas. Vale lembrar que mesmo uma significância estatística entre os grupos comparados pode não significar benefício clínico para o paciente em termos práticos. Como exemplo, podemos tomar o resultado do desfecho “rigidez” avaliado na comparação eletroacupuntura *versus* placebo/*sham*.<sup>15</sup> Este desfecho foi avaliado em uma escala padronizada de

0-100 pontos, sendo que quanto maior a pontuação relatada, maior foi considerada a “rigidez”. A diferença de média padronizada entre os grupos foi de -0,45 favorecendo o grupo intervenção e o IC de 95% foi de -0,84 a -0,06. Ou seja, houve diferença de 0,45 pontos (variando de 0,84 pontos a 0,06 pontos) numa escala de 0-100 entre os grupos. Este resultado provavelmente tem pouca ou nenhuma importância clínica. Desta forma, a avaliação crítica das evidências encontradas pelas RSs incluídas neste estudo (mesmo que de alta qualidade) deve considerar não apenas a relevância estatística dos resultados, mas também sua relevância clínica.

Para possíveis implicações para a prática, as RSs incluídas demonstraram evidência de alta qualidade do uso de inibidores da recaptção da serotonina e da noradrenalina (redução de dor e fadiga e melhora da qualidade de vida) e de pregabalina (redução da dor e aumento do bem-estar global).

Para implicações para futuras pesquisas, os resultados deste estudo demonstram que muitos estudos primários ainda devem ser realizados para o esclarecimento dos efeitos que algumas das intervenções utilizadas na prática têm sobre pacientes com fibromialgia. É importante garantir que tais estudos sejam preferencialmente ensaios clínicos randomizados com boa qualidade metodológica e, de preferência, relatados de acordo com as recomendações do CONSORT *statement*.<sup>37</sup>

## CONCLUSÃO

Este estudo incluiu 27 revisões sistemáticas Cochrane que demonstraram evidências de qualidade desconhecida a alta para diversas intervenções em pacientes com fibromialgia. Foram relatadas evidências de alta qualidade, demonstrando alguns benefícios no uso de inibidores da recaptção da serotonina e da noradrenalina e de pregabalina para pacientes com fibromialgia. Para todas as outras intervenções consideradas pelas revisões incluídas, os resultados são insuficientes ou de baixa qualidade para qualquer conclusão prática.

## REFERÊNCIAS

1. Borchers AT, Gershwin ME. Fibromyalgia: A Critical and Comprehensive Review. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2015;49(2):100-51.
2. Wolfe F, Ross K, Anderson J, Russell IJ, Hebert L. The prevalence and characteristics of fibromyalgia in the general population. *Arthritis Rheum*. 1995;38(1):19-28.
3. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, et al. The American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010;62(5):600-10.
4. Burgmer M, Pogatzki-Zahn E, Gaubitz M, et al. Altered brain activity during pain processing in fibromyalgia. *Neuroimage*. 2009;44(2):502-8.
5. Gracely RH, Petzke F, Wolf JM, Clauw DJ. Functional magnetic resonance imaging evidence of augmented pain processing in fibromyalgia. *Arthritis Rheum*. 2002;46(5):1333-43.

6. Macfarlane GJ, Kronisch C, Dean LE, et al. EULAR revised recommendations for the management of fibromyalgia. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(2):318-28.
7. Turk DC, Vierck CJ, Scarbrough E, Crofford LJ, Rudin NJ. Fibromyalgia: combining pharmacological and nonpharmacological approaches to treating the person, not just the pain. *J Pain.* 2008;9(2):99-104.
8. Sarzi-Puttini P, Buskila D, Carrabba M, Doria A, Atzeni F. Treatment strategy in fibromyalgia syndrome: where are we now? *Semin Arthritis Rheum.* 2008;37(6):353-65.
9. Gill D, Derry S, Wiffen PJ, Moore RA. Valproic acid and sodium valproate for neuropathic pain and fibromyalgia in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;(10):CD009183.
10. Wiffen PJ, Derry S, Moore RA, Kalso EA. Carbamazepine for chronic neuropathic pain and fibromyalgia in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(4):CD005451.
11. Corrigan R, Derry S, Wiffen PJ, Moore RA. Clonazepam for neuropathic pain and fibromyalgia in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;(5):CD009486.
12. Birse F, Derry S, Moore RA. Phenytoin for neuropathic pain and fibromyalgia in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;(5):CD009485.
13. Wiffen PJ, Derry S, Moore RA. Lamotrigine for chronic neuropathic pain and fibromyalgia in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(12):CD006044.
14. Gaskell H, Moore RA, Derry S, Stannard C. Oxycodone for pain in fibromyalgia in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;9:CD012329.
15. Deare JC, Zheng Z, Xue CC, et al. Acupuncture for treating fibromyalgia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(5):CD007070.
16. Moore RA, Derry S, Aldington D, Cole P, Wiffen PJ. Amitriptyline for fibromyalgia in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2015;(7):CD011824. Disponível em: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD011824/pdf/abstract>. Acessado em 2017 (15 ago).
17. Üçeyler N, Sommer C, Walitt B, Häuser W. Anticonvulsants for fibromyalgia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(10):CD010782.
18. Derry S, Wiffen PJ, Häuser W, et al. Oral nonsteroidal anti-inflammatory drugs for fibromyalgia in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;3:CD012332.
19. Walitt B, Klose P, Üçeyler N, Phillips T, Häuser W. Antipsychotics for fibromyalgia in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;(6):CD011804.
20. Walitt B, Klose P, Fitzcharles MA, Phillips T, Häuser W. Cannabinoids for fibromyalgia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;7:CD011694.
21. Lunn MP, Hughes RA, Wiffen PJ. Duloxetine for treating painful neuropathy, chronic pain or fibromyalgia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(1):CD007115.
22. Bidonde J, Busch AJ, Webber SC, et al. Aquatic exercise training for fibromyalgia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(10):CD011336.
23. Busch AJ, Barber KA, Overend TJ, Peloso PM, Schachter CL. Exercise for treating fibromyalgia syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;(4):CD003786.
24. Busch AJ, Webber SC, Richards RS, et al. Resistance exercise training for fibromyalgia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(12):CD010884.
25. Cooper TE, Derry S, Wiffen PJ, Moore RA. Gabapentin for fibromyalgia pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;1:CD012188.
26. Walitt B, Urrútia G, Nishishinya MB, Cantrell SE, Häuser W. Selective serotonin reuptake inhibitors for fibromyalgia syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(6):CD011735.
27. Tort S, Urrútia G, Nishishinya MB, Walitt B. Monoamine oxidase inhibitors (MAOIs) for fibromyalgia syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;(4):CD009807.
28. Häuser W, Urrútia G, Tort S, Üçeyler N, Walitt B. Serotonin and noradrenaline reuptake inhibitors (SNRIs) for fibromyalgia syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(1):CD010292.
29. Hearn L, Derry S, Moore RA. Lacosamide for neuropathic pain and fibromyalgia in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;(2):CD009318.
30. Cording M, Derry S, Phillips T, Moore RA, Wiffen PJ. Milnacipran for pain in fibromyalgia in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(10):CD008244.
31. Derry S, Cording M, Wiffen PJ, et al. Pregabalin for pain in fibromyalgia in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;9:CD011790.
32. Bernardy K, Klose P, Busch AJ, Choy EH, Häuser W. Cognitive behavioural therapies for fibromyalgia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(9):CD009796.
33. Theadom A, Cropley M, Smith HE, Feigin VL, McPherson K. Mind and body therapy for fibromyalgia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(4):CD001980.
34. Wiffen PJ, Derry S, Lunn MP, Moore RA. Topiramate for neuropathic pain and fibromyalgia in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(8):CD008314.
35. Karjalainen KA, Malmivaara A, van Tulder MW, et al. Multidisciplinary rehabilitation for fibromyalgia and musculoskeletal pain in working age adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;(2):CD001984.
36. Atkins D, Best D, Briss PA, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ.* 2004;328(7454):1490.
37. Schulz KF, Altman DG, Moher D; CONSORT Group. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ.* 2010;340:c332.