

EFICÁCIA E SEGURANÇA DE PREGABALINA, GABAPENTINA, MEMANTINA, AMITRIPTILINA, TREINAMENTO FÍSICO COM EXERCÍCIOS EM SOLO OU AQUÁTICOS PARA TRATAMENTO DE FIBROMIALGIA: REVISÃO RÁPIDA DE EVIDÊNCIAS

EFFECTIVENESS AND SAFETY OF PREGABALIN, GABAPENTIN, MEMANTINE, AMITRIPTYLINE, EXERCISES ON LAND OR AQUATIC EXERCISES FOR FIBROMYALGIA TREATMENT: RAPID EVIDENCE REVIEW

BARBOSA, Aurélio de Melo¹
HÉRCULES, Adib José²

1. Fisioterapeuta, mestre, sanitarista, docente na Universidade Estadual de Goiás (UEG), analista técnico na Escola de Saúde de Goiás/Secretaria de Estado da Saúde-GO, aurelio.barbosa@goias.gov.br.

2. Médico, especialista em traumatologia e ortopedia, analista técnico na Escola de Saúde de Goiás/Secretaria de Estado da Saúde-GO, adib.hercules@goias.gov.br.

RESUMO

Tecnologia: Pregabalina, drogas não-opioides disponíveis no SUS, treinamento físico no solo ou em meio aquático. **Indicação:** Tratamento da fibromialgia. **Pergunta:** Há diferenças de eficácia e segurança entre a Pregabalina e as outras drogas não opioides ou terapias disponíveis no SUS para tratamento da dor crônica relacionada à fibromialgia? **Métodos:** Levantamento bibliográfico foi realizado nas bases eletrônicas PUBMED e Cochrane Database, seguindo estratégias de buscas predefinidas, com busca adicional na página eletrônica da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias em Saúde. Avaliou-se a qualidade metodológica das revisões sistemáticas com *Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews* versão 2 (AMSTAR-II). **Resultados:** Foram selecionadas e incluídas 6 revisões sistemáticas. **Conclusão:** A afirmação de eficácia da Gabapentina, Amitriptilina e Memantina para tratamento da fibromialgia é pouco confiável, pois as evidências são de nível 3, provenientes de ensaios clínicos de baixa qualidade metodológica. Pregabalina é eficaz para reduzir a dor em curto prazo (risco absoluto é 50%, nível 1 de evidência), mas não em longo prazo. O treinamento físico, relatado como única estratégia eficaz para tratamento da fibromialgia nas diretrizes do SUS, não tem efeito clinicamente importante sobre a dor.

Palavras-chave: Revisão Sistemática; Fibromialgia; Pregabalina; Gabapentin; Amitriptilina; Memantina; Exercício Físico.

ABSTRACT

Technology: Pregabalin, non-opioid drugs available in Brazilian Public Health System, aquatic exercise or exercise on land. **Indication:** Treatment of fibromyalgia. **Question:** Are there differences in efficacy and safety between Pregabalin and other non-opioid drugs or therapies available in the SUS for the treatment of chronic pain related to fibromyalgia? **Methods:** A bibliographic survey was carried out in the electronic databases PUBMED and Cochrane Database, following pre-defined search strategies, with an additional search on the website of the National Commission for the Incorporation of Health Technologies. The methodological quality of systematic reviews was evaluated with Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews version 2 (AMSTAR-II). **Results:** Six systematic reviews were selected and included. **Conclusion:** There is not confidence about effectiveness of Gabapentin, Amitriptyline and Memantine for fibromyalgia treatment (level 3 of evidence, from clinical trials of low methodological quality). Pregabalin, in the short term, is effective for reducing pain (absolute risk is 50%, level 1 of evidence), but not in the long term. Physical training, reported as the only effective strategy for treating fibromyalgia in Brazilian Public Health System guidelines, has no clinically important effect on pain. **Keywords:** Systematic Review. Fibromyalgia. Pregabalin. Gabapentin. Amitriptyline. Memantine. Exercise.

GLOSSÁRIO DE ABREVIATURAS E ACRÔNIMOS

AINE: anti-inflamatório(s) não-esteroides.

AISRSN: antidepressivo(s) inibidor(es) seletivo(s) da recaptação de serotonina e noradrenalina.

AMSTAR-2: escala *Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews* versão 2, para avaliação da qualidade de revisões sistemáticas.

ANVISA: Agência Nacional de Vigilância Sanitária.

ATC: antidepressivo(s) tricíclicos, também denominado(s) inibidor(es) não-seletivo(s) da recaptação de monoaminas.

CiNeMa: Método *Confidence In Network Meta-Analysis* de avaliação da qualidade das evidências de desfechos em meta-análises de rede (comparação indireta entre tratamentos).

CONITEC: Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde.

ECR: Ensaio(s) clínico(s) randomizado(s).

EQ-5D: EuroQoL-5 Dimensions (para desfechos sobre qualidade de vida)

ES: *effect size* ou tamanho de efeito.

FIQ: Questionário de Impacto da Fibromialgia (0-100), que avalia como a capacidade funcional, situação profissional, distúrbios psíquicos e sintomas físicos impactam a qualidade de vida e bem-estar do paciente com fibromialgia.

GRADE: *Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations*, sistema que gradua a qualidade das evidências e a força das recomendações em saúde, para desfechos em meta-análise com comparações diretas de tratamentos.

IC95%: intervalo de confiança de 95%.

MCID: *Minimal clinically important difference* ou diferença mínima clinicamente importante.

MD: *mean difference* ou diferença média.

NNH: *Number Needed to Harm* ou número necessário para causar dano, usado para descrever a extensão dos efeitos adversos causados pelo tratamento.

NNT: *Number Needed to Treat* ou número necessário para tratar, usado para descrever o número de paciente que é necessário tratar para prevenir um determinado desfecho.

NNTp: número necessário a tratar para prevenir.

NRS: escala numérica de notas (0 - 10).

OCEBM: *Oxford Centre for Evidence-Based Medicine* ou Centro de Medicina Baseada em Evidência da Universidade de Oxford.

OR: *odds ratio* ou razão de chances.

PCDT: Protocolo(s) Clínico(s) e Diretriz(es) Terapêutica(s).

PGIC: *Patient Global Impression of Change*, escala de impressão global de mudança notada pelo paciente.

PUBMED: versão online e pública do Index Medicus da Biblioteca Nacional de Medicina dos Estados Unidos da América, contém a MEDLINE - *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online*.

RA: risco absoluto.

RD: *ris difference* ou diferença de risco (absoluto), também denominada redução do risco absoluta (redução absoluta de risco).

RENAME: Relação Nacional de Medicamentos Essenciais.

RR: razão de risco ou risco relativo.

RS: revisão(ões) sistemática(s).

SMD: *standardised mean difference* ou diferença média padronizada

SOE: *Strength Of Evidence* ou “Força de Evidência”, um sistema de classificação/graduação da qualidade da evidência da *Agency for Healthcare Research and Quality*, agência dos Estados Unidos da América. É uma alternativa ao GRADE.

SUS: Sistema Único de Saúde.

VAS₀₋₁₀: Escala Analógica Visual (escala de 0-10), geralmente utilizada para mensurar a dor, mas pode ter outros usos.

INTRODUÇÃO

Contexto

A fibromialgia é uma condição clínica de origem heterogênea, de etiologia ainda desconhecida. Sua inclusão na Classificação Internacional de Doenças (CID) ainda permanece controversa. É caracterizada por dor crônica disseminada com várias queixas associadas, por vezes subjetivas, mas que geralmente envolvem alterações cognitivas, fadiga, agripnia (insônia) e disfunções do humor, tais como episódios depressivos¹. Um grupo de reumatologistas categorizou a fibromialgia como síndrome sensitiva central e desordem dolorosa específica, todavia estudos recentes apontam que apenas um pequeno subgrupo das neuropatias de fibras de pequeno calibre é associada à fibromialgia, mas tal associação ainda é especulativa. Já a psiquiatria categoriza os sintomas da fibromialgia como síndromes somáticas funcionais ou desordens somáticas com sintomas físicos (antigo transtorno somatoforme)².

Conforme os critérios do Colégio Americano de Reumatologia, validados para o Brasil, há sensibilidade dolorosa em determinados sítios corporais (*tender points*), cujo número relaciona-se com a gravidade das manifestações clínicas, fadiga, distúrbio do sono, depressão e ansiedade³. Abrange aproximadamente 2% da população geral³, sendo mais prevalente em mulheres, com variações importantes em diferentes grupos de vários países, o que pode estar relacionado com diferentes metodologias de avaliação e diagnóstico².

Diretrizes para o tratamento da fibromialgia recomendam uma abordagem multidisciplinar com ênfase no desenvolvimento de estratégias de enfrentamento psicológico (*coping*) e exercícios físicos, mas as intervenções com drogas podem ser úteis para algumas pessoas, sendo que essas diretrizes apoiam o uso da Pregabalina como prática baseada em evidências⁴. O alvo é ganhar funcionalidade na rotina diária, combatendo os sintomas chave (dor, fadiga e insônia) e demais condições associadas (episódios depressivos, alterações cognitivas). Geralmente não se vê boa resposta com uso de analgésicos convencionais, como na maioria dos pacientes com dor crônica. Nesse grupo de indivíduos, uma gama de medicamentos tem sido empregada ao longo do tempo: antidepressivos tricíclicos, antidepressivos inibidores da

recaptação de serotonina, AISRSN, anticonvulsivantes, entre outros².

A Pregabalina tem mecanismo de ação semelhante à Gabapentina, se ligando aos canais de cálcio e reduzindo a entrada de cálcio, bem como modulando os neurotransmissores GABAérgicos. Esse mecanismo de ação confere à Pregabalina propriedades anticonvulsivantes, analgésicas e ansiolíticas. Apresenta-se mais potente que a Gabapentina, devido à maior afinidade para os canais de cálcio e, por isso, é empregada em doses menores comparativamente, apresentando diferenças relevantes na absorção gastrointestinal⁵.

Registro da tecnologia na ANVISA

Pregabalina possui vários registros na ANVISA, tipicamente com apresentação em cápsula gel dura com doses de 25 mg; 50 mg; 75 mg; 100mg; 150mg; 200mg; 225 mg e 300 mg. O medicamento de referência é Lyrica®, dos laboratórios Pfizer Ltda, com registro 102160155, tendo indicação em bula de tratamento da dor neuropática, epilepsia, transtorno de ansiedade generalizada e fibromialgia⁶.

Estágio de incorporação ao SUS

A Pregabalina foi avaliada pela CONITEC^{7,8} e não foi incorporada a protocolos do SUS para tratamento de fibromialgia.

Inserção da tecnologia em protocolos clínicos nacionais

No PCDT de dor crônica¹, do Ministério da Saúde, como primeira linha terapêutica da fibromialgia, é recomendada a prática de atividade física. O tratamento das comorbidades, como ansiedade e depressão, também é indicada. O PCDT¹ não recomenda tratamento medicamentoso específico para dor em pacientes com fibromialgia, embora as opções de drogas disponíveis no SUS, para tratamento de dor crônica (principalmente dor neuropática), sejam: Ácido Acetilsalicílico, Dipirona, Paracetamol, Ibuprofeno, Amitriptilina, Nortriptilina, Clomipramina, Fenitoína, Carbamazepina, Gabapentina, Ácido valproico, Codeína, Morfina, Metadona¹.

Pergunta clínica ou problema de pesquisa

Há diferenças de eficácia e segurança entre a Pregabalina e as outras drogas não opioides ou terapias disponíveis no SUS para tratamento da dor crônica relacionada à fibromialgia?

P: Pacientes adultos com dor crônica devido à fibromialgia.

I: Pregabalina.

C: Placebo, nenhum tratamento, cuidados usuais, tratamentos disponíveis no SUS (exercício físico, medicamentos não-opioides).

O: Intensidade de dor, medidas funcionais de incapacidade, estresse psicológico, ansiedade, depressão, qualidade de vida, qualidade do sono, distúrbios do sono, eventos adversos e eventos adversos graves.

S: Revisões sistemáticas, ensaios clínicos controlados randomizados.

MATERIAIS E MÉTODOS

Esta é uma revisão rápida de evidências científicas para tomada de decisão informada por evidências em políticas e práticas de saúde. Seguiu o protocolo proposto por Silva *et al*⁹.

Critérios de inclusão e de seleção

Os critérios de inclusão para esta revisão rápida foram: RS ou, na falta delas, ECR, que avaliassem a eficácia e segurança da utilização de Pregabalina, exercício físico ou drogas não opioides, disponíveis no SUS, no tratamento da fibromialgia, comparadas a placebo, nenhum tratamento ou aos cuidados usuais ou comparadas entre si, investigando efeitos da terapia de curto, médio e longo prazo.

A RS, para ser selecionada, deveria: ter sido publicada o mais recente possível; revisar o maior número de ensaios clínicos realizados até 2021; ter meta-análise, sumarizando os dados dos desfechos. Na escolha das RS, foi feita a tentativa de cobrir o máximo das evidências existentes (incluir todos os ECR disponíveis na literatura).

Definição da estratégia e realização da busca

Foram realizadas buscas nas bases de dados PUBMED e *Cochrane Library*, em junho de 2021, conforme o quadro 1. Busca adicional foi realizada na página eletrônica da CONITEC, por relatórios (com pareceres técnico-científicos) produzidos pelo Ministério da Saúde.

Quadro 1. Estratégias de busca e bases utilizadas

Estratégia na base PUBMED	Resultados
systematic[sb] AND (pregabalin fibromyalgia)	25
(Therapy/Broad[filter]) AND (pregabalin fibromyalgia)	270
Estratégia na base COCHRANE LIBRARY	Resultados
fibromyalgia (in Title Abstract Keyword)	49

Seleção das evidências

A pesquisa recuperou 344 registros. Após exclusão dos não elegíveis, pela análise de título e resumo, foram selecionadas 10 publicações. Essas foram inteiramente lidas e analisadas, verificando se cumpriam os critérios de inclusão, sendo selecionadas 6 RS^{2,4,8,10-12} para compor esta revisão rápida.

Avaliação da qualidade das evidências

A qualidade metodológica dos estudos foi avaliada utilizando-se a ferramenta *Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews* (AMSTAR)¹³, versão 2, para revisões sistemáticas. As evidências apresentadas pelas RS incluídas, para cada desfecho, foram classificadas em níveis de evidências pela classificação da tabela de 2011 do OCEBM¹⁴.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Análise das evidências disponíveis

O quadro 2 apresenta os resumos analíticos das RS incluídas. A avaliação da qualidade dos estudos é apresentada no quadro 3.

Quadro 2. Características das revisões sistemáticas incluídas

Estudo	Derry <i>et al.</i> ²
Objetivo	Avaliar a eficácia analgésica e efeitos colaterais da Pregabalina no tratamento da dor de fibromialgia em adultos, comparada ao placebo ou comparadores ativos.
Métodos	RS de 8 ECR (n= 4.147 participantes), com meta-análise e evidências avaliadas através do sistema GRADE, com análise do risco de viés através do RoB da Cochrane.
Conclusões	Em dose fixa (450 mg) e em curto prazo, a Pregabalina comparada ao placebo: é mais eficaz para obter benefício moderado (redução de 30% da intensidade da dor e melhora clínica na PGIC) ou substancial (redução de 50% da intensidade da dor e muita melhora clínica medida pela PGIC) com evidências de alta qualidade pelo GRADE, sendo que 50% dos pacientes tratados não reagem ao tratamento; apresentava menor ocorrência de abandono de tratamento devido à falta de eficácia e maior incidência de abandono devido a eventos adversos (evidências de alta qualidade). Em curto prazo, um tratamento com aumento progressivo da dose em 3 semanas, até atingir efeito máximo e posterior manutenção da dosagem, é mais eficaz que o placebo para obter moderado benefício de redução da dor. Pregabalina é segura, com incidência rara (1-2%) e similar ao placebo de efeitos colaterais graves. Os efeitos colaterais (incidência de 80-90%), frequentes durante a adaptação ao medicamento, eram tontura (25%), sonolência (14,3%), ganho de peso (5,5%) e edema periférico (5,3%) (evidências de alta qualidade).
Limitações	Houve o uso de “imputação da última observação realizada” (LOCF) para dados ausentes em uma situação em que 10% a mais dos participantes desistiram devido a eventos adversos. Isto pode gerar superestimativa dos efeitos do tratamento. Uma meta-análise (de sensibilidade) mostra que, com a eliminação dos dados de LOCF, há uma mesma magnitude de Es, com valores NNT idênticos para resultados específicos. Há objeções em relação às populações estudadas: houve exclusão de pessoas com doença mental, condições médicas / reumáticas concomitantes, homens e pessoas sem a capacidade de participar de ECR. Os participantes eram típicos: mulheres na faixa dos 50 anos, com um diagnóstico confiável de fibromialgia, com dor moderada ou intensa e incapacidade funcional. Não há razão para suspeitar que os resultados desses estudos não seriam aplicáveis à maioria das pessoas com fibromialgia, embora maior incidência de comorbidades seja provável na população em geral. Os estudos incluídos foram de duração insuficiente para determinar os efeitos do uso de longo prazo, mas pelo menos 1 ECR teve uma duração de 26 semanas (seis meses), demonstrando respostas praticamente inalteradas no médio prazo. Além disso, estudos de extensão demonstraram tolerabilidade e eficácia por até um ano.
Evidência	Resultados com confiabilidade alta (conforme AMSTAR-2 ¹³).

Continua na próxima página...

Quadro 2. Continuação...

Estudo	Cooper <i>et al.</i> ⁴	Bidonde <i>et al.</i> ¹¹
Objetivo	Avaliar a eficácia e segurança de Gabapentina para dor em adultos com fibromialgia.	Avaliar os benefícios e malefícios do treinamento de exercícios aquáticos em adultos com fibromialgia.
Métodos	RS de 1 ECR (n= 150 participantes), cujas evidências foram avaliadas através do sistema GRADE e risco de viés através do RoB da Cochrane.	RS de 16 ECR (n= 881 participantes, 866 mulheres e 15 homens), com meta-análise, cujas evidências foram avaliadas através do sistema GRADE e risco de viés através do RoB da Cochrane.
Conclusões	Em curto prazo, há benefício moderado (resultado de 30% ou mais redução da dor) em 49% dos pacientes tratados com Gabapentina e 31% com placebo (qualidade muito baixa das evidências). Benefício moderado na PGIC em 91% com Gabapentina e 47% com placebo (qualidade muito baixa das evidências). Participantes que descontinuaram o tratamento por causa de eventos adversos eram 16% com Gabapentina e 9% com placebo (9%) (qualidade muito baixa). O número de eventos adversos graves não foi relatado, e nenhuma morte foi relatada (qualidade muito baixa). Os efeitos colaterais mais comuns eram tontura, vertigem e sedação.	Treinamento de exercícios aquáticos melhora a pontuação da FIQ (estado global de bem-estar, capacidade funcional e qualidade de vida na fibromialgia) (moderada qualidade da evidência) e da VAS (intensidade de dor) (baixa qualidade da evidência) em curto prazo, porém os valores da MD não são clinicamente importantes (inferiores ao MCID). Evidências de qualidade baixa à moderada sugerem que o treinamento aquático é mais benéfico que o controle para melhorar o bem-estar, os sintomas e a aptidão física. Evidências de qualidade muito baixa à baixa sugerem que há similares benefícios dos exercícios aquáticos e terrestres, exceto na força muscular (evidências de qualidade muito baixa favorecendo exercícios no solo). Nenhum efeito adverso sério foi relatado.
Limitações	Foi incluído 1 ECR (único disponível na literatura) com pequeno número de participantes e eventos, com outros possíveis problemas de qualidade. Não se pode confiar nos resultados para interpretação de eficácia e segurança. É improvável que foram perdidos estudos significativos, pois os revisores pesquisaram extensivamente os principais bancos de dados e registros de ECR usando critérios de pesquisa amplos.	A heterogeneidade entre os protocolos de estudo e as inconsistências no relato dos parâmetros e resultados dos exercícios tornam difícil interpretar os resultados. Não está claro quais protocolos de exercícios (intensidade, duração, frequência, modo, temperatura e salinidade da água) produzem resultados ideais para adultos com fibromialgia. A heterogeneidade dos protocolos leva a especular que os benefícios do treinamento com exercícios aquáticos são bastante robustos, visto que foram alcançados em uma variedade de condições.
Evidência	Resultados com confiabilidade alta (conforme AMSTAR-2 ¹³).	Resultados com confiabilidade alta (conforme AMSTAR-2 ¹³).

Continua na próxima página...

Quadro 2. Continuação...

Estudo	Ministério da Saúde (BR) ⁸
Objetivo	Analisar as evidências científicas sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário da Pregabalina para tratamento de pacientes com dor neuropática ou fibromialgia, visando a avaliar sua incorporação no SUS.
Métodos	RS com meta-análise de rede de 5 ECR (n=2.908 participantes), comparando diversas doses de Pregabalina entre si e com Gabapentina. Utilizou-se: RoB para avaliar o risco de viés de cada ECR; sistema GRADE para avaliar a qualidade das evidências das meta-análises diretas; método CiNeMa para avaliar a qualidade da evidência das meta-análises em rede.
Conclusões	Para redução da dor, comparadas ao placebo, há resultados estatisticamente significantes favorecendo a Pregabalina, nas dosagens de 300, 450 e 600 mg/dia, e Pregabalina 150 mg/dia e a Gabapentina 1.200-2.400 mg/dia não apresentaram diferenças estatisticamente significantes. Na meta-análise de rede, as diferenças entre as cinco intervenções não foram estatisticamente significantes. No desfecho de segurança de descontinuação do tratamento por eventos adversos, comparadas ao placebo, há maior incidência estatisticamente significativa para Pregabalina 300 mg/dia, 450 mg/dia e 600 mg/dia, mas não para Pregabalina 150 mg/dia e a Gabapentina 1.200-2.400 mg/dia. Na meta-análise de rede as diferenças entre as cinco intervenções não foram estatisticamente significativas.
Limitações	A meta-análise conduzida apresenta como limitação o fato dos estudos incluídos apresentarem risco de viés incerto ou alto quando avaliados pela ferramenta RoB 1.0 da Cochrane. Fatores como imprecisão e incoerência associadas à evidência disponível para cada comparação contribuíram para que houvesse certeza baixa ou muito baixa para a maioria delas, tanto para o desfecho de redução da dor, quanto para descontinuação por eventos adversos. Grande parte dos resultados das comparações entre tratamentos ativos foram provenientes das análises indiretas, dada à ausência de estudos <i>head-to-head</i> . Há erro de assunção de hipóteses: as meta-análises de rede de comparação indireta entre Gabapentina e Pregabalina não são confiáveis, pois foi comparada uma tecnologia ineficaz (Gabapentina é assim considerada quando comparada ao placebo) a outra eficaz (Pregabalina).
Evidência	Resultados com confiabilidade muito baixa (conforme AMSTAR-2 ¹³).

Continua na próxima página...

Quadro 2. Continuação...

Estudo	McDonagh <i>et al.</i> ¹⁰
Objetivo	Avaliar a efetividade comparada das drogas não-opioides em pacientes com dor crônica, considerando os efeitos sobre a dor, função, qualidade de vida e eventos adversos.
Métodos	RS de 26 ECR (n= 12.744 participantes), cujas evidências foram avaliadas através do SOE, com análise do risco de viés através do RoB da Cochrane.
Conclusões	Pacientes tratados com Amitriptilina (ECR de qualidade moderada, SOE= pobre qualidade de evidência, curto prazo, n= 87 participantes) tiveram melhor resposta ao tratamento do que com placebo, de acordo com as avaliações globais dos médicos (74% versus 49%, p= 0,017), e menor gravidade da dor no final do tratamento de 12 semanas (VAS0-10= 4,5 versus 5,2). Memantina, comparada a placebo (ECR de boa qualidade, SOE= pobre qualidade de evidência, acompanhamento de 6 meses, n= 63 participantes), promoveu melhora moderada da dor, função e qualidade de vida em curto e médio prazo (3 e 6 meses). Amitriptilina comparada à Ciclobenzaprina e ao placebo (ECR de qualidade razoável, SOE: pobre qualidade de evidência, n= 208 participantes) não teve diferenças em qualquer ponto de tempo para os resultados (dor, função ou uma medida de resposta composta, incluindo dor, sono, fadiga e avaliações globais) entre os diferentes grupos. Nenhuma diferença entre os grupos tratados e o placebo foi observado para depressão, ansiedade ou sono em 3 ou 6 meses.
Limitações	Exclusão de publicações em outros idiomas (foi limitado ao inglês) e os resultados do estudo publicado apenas como resumo. Capacidade limitada para avaliar o viés de publicação (viés de pequeno tamanho da amostra), pois a maioria das meta-análises incluiu menos de 10 estudos. Os revisores não pesquisaram registros de ensaios clínicos para identificar resultados de ensaios não publicados, e restringiram a inclusão a ECR, monoterapia e tempo mínimo de 12 semanas de tratamento. Podem ter perdido os efeitos relatados apenas em estudos de curtíssimo prazo. Os revisores não tiveram acesso aos dados individuais dos pacientes, o que limitou a capacidade de avaliar os efeitos de subgrupos. Algumas meta-análises foram baseadas em dois ou três ECR, cujos achados devem ser interpretados com cautela. Dado que a maioria dos estudos comparou medicamentos ativos com placebo, os revisores poderiam ter realizado meta-análises de rede para fornecer mais informações sobre como os medicamentos se comparam, porém não as realizaram, devido a limitações de tempo e recursos e preocupações sobre a validade de tais análises, levando a uma preferência por comparações diretas.
Evidência	Resultados com confiabilidade alta (conforme AMSTAR-2 ¹³).

Continua na próxima página...

Quadro 2. Continuação...

Estudo	Bidonde <i>et al.</i> ¹²
Objetivo	Avaliar os benefícios e danos de protocolos de treinamento de exercícios mistos (aeróbio, resistência, flexibilidade) para adultos com fibromialgia.
Métodos	RS de 29 ECR (n= 2.088 participantes), com meta-análise, cujas evidências foram avaliadas através do sistema GRADE e risco de viés através do RoB da Cochrane.
Conclusões	O treinamento físico misto, com exercícios aeróbicos, de flexibilidade e resistência muscular, não tem efeito clinicamente importante na redução da dor em curto prazo (moderada qualidade da evidência pelo GRADE); tem apenas efeito de redução mínima da dor, efeito que não se sustenta a longo prazo (muito baixa qualidade da evidência pelo GRADE). O treinamento físico misto provavelmente melhora a qualidade de vida relacionada à saúde, a função física e a fadiga, mas essa melhora pode ser pequena e clinicamente sem importância para alguns participantes, porém a função física mostra melhora em todos os participantes. O abandono do tratamento foi semelhante entre os grupos. Evidências de baixa qualidade sugerem que exercícios mistos podem melhorar ligeiramente a rigidez matinal. Evidências de qualidade muito baixa indicam que não há certeza se os efeitos de longo prazo do exercício misto são mantidos para todos os resultados. Em comparação com outros exercícios ou intervenções sem exercício, não há certeza sobre os efeitos do exercício misto, porque foram encontradas apenas evidências de qualidade muito baixa, obtidas em ensaios pequenos e muito heterogêneos. Embora o exercício misto pareça ser bem tolerado (taxas de abandono semelhantes entre os grupos), as evidências sobre eventos adversos são escassas, portanto, não há certeza sobre sua segurança.
Limitações	Nos ECR, havia descrição incompleta dos protocolos de exercícios, documentação inadequada de adesão às prescrições de exercícios e relatórios inconsistentes de eventos adversos. Nas comparações secundárias, houve poucos estudos para cada comparação para avaliar o viés de publicação por meio da avaliação da assimetria. Apesar dos esforços para reduzir o impacto do viés de publicação na revisão, permanece a possibilidade de que alguns estudos (com resultados positivos ou negativos) possam não ter sido identificados pela pesquisa. A RS fez muitas meta-análises, portanto, algumas das descobertas podem ter resultado ao acaso. Muitos resultados agrupados foram estatística e clinicamente heterogêneos, principalmente devido ao pequeno número de estudos incluídos e à amplitude das intervenções e características dos participantes. Assim, esses resultados devem ser interpretados com cautela. O contato com os autores para obter informações adicionais pode ter melhorado a precisão das informações relatadas na maioria dos casos, mas também pode ter introduzido um “viés de resposta” na avaliação do risco de viés.
Evidência	Resultados com confiabilidade alta (conforme AMSTAR-2 ¹³).

Fonte: os próprios autores.

Quadro 3. Avaliação da qualidade da evidência das revisões sistemáticas incluídas

Revisão sistemática	Item do AMSTAR-2 ¹³																Confiabilidade
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	
Derry et al. ²	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	Alta
Cooper et al. ⁴	S	S	S	S	S	S	S	S	S	N	S	S	S	S	S	S	Alta
Bidonde et al. ¹¹	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	Alta
Ministério da Saúde (BR) ⁸	S	N	S	SP	S	S	S	S	S	N	S	S	S	S	N	S	Muito baixa
McDonagh et al. ¹⁰	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	Alta
Bidonde et al. ¹²	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	Alta

Legenda: N: não; S: sim; SP: sim parcial.

Fonte: os próprios autores.

Síntese dos resultados

O estudo de Derry *et al.*² é uma RS com resultados de confiabilidade alta, conforme avaliação do AMSTAR-2¹³, que incluiu 8 ECR (n= 4.147 participantes) cujas evidências foram avaliadas através do sistema GRADE e, através de meta-análise, avaliou os efeitos de Pregabalina comparada ao placebo. Seus principais resultados estão apresentados na Tabela 1.

Tabela 1 – Pregabalina comparada a placebo no tratamento de fibromialgia

Efeitos de pregabalina 300-600 mg em ECR com aumento progressivo de dose ao longo de 3 semanas de tratamento até obter efeito máximo e manutenção da dosagem por 13-26 semanas						
Desfechos	Provável desfecho com Pregabalina	Provável desfecho com Placebo	RR [IC95%]	NNT ou NNH [IC95%]	Número de participantes (número de ECR)	Qualidade da evidência (GRADE)
Moderado benefício*	400 %	200 %	1,9 [1,5; 2,4]	5,3 [3,9; 8,2]	687 (2 ECR)	Alta qualidade
Participantes com, ao menos, 1 evento adverso	650 %	490 %	1,3 [1,2; 1,5]	6,2 [4,3; 11]	687 (2 ECR)	Alta qualidade
Eventos adversos sérios	23 %	6 %	—	—	687 (2 ECR)	Muito baixa qualidade
Morte	1 morte	1 morte	—	—	687 (2 ECR)	Muito baixa qualidade

Continua na próxima página...

Tabela 1 – Continuação...

Efeitos de Pregabalina 450 mg em ECR de desenho clássico						
Desfechos (Seguimento: 8-14 semanas)	Provável desfecho com Pregabalina	Provável desfecho com Placebo	RR [IC95%]	NNT, NNTp ou NNH [IC95%]	Número de participantes (número de ECR)	Qualidade da evidência (GRADE)
Benefício substancial (ao menos 50% de redução na dor)	240 %	140 %	1,8 [1,4; 2,1]	NNT 9,7 [7,2; 15]	1874 (5 ECR)	Alta qualidade
Benefício substancial (PGIC muito melhorado)	170 %	90 %	1,9 [1,5; 2,4]	NNT 12 [9,0; 20]	1869 (5 ECR)	Alta qualidade
Benefício moderado (ao menos 30% de redução na dor)	430 %	290 %	1,5 [1,3; 1,7]	NNT 7,2 [5,5; 10]	1874 (5 ECR)	Alta qualidade
Benefício moderado (PGIC melhorado ou muito melhorado)	360 %	270 %	1,3 [1,2; 1,5]	NNT 11 [7,8; 22]	1869 (5 ECR)	Alta qualidade
Abandono de tratamento devido à falta de eficácia	40 %	100 %	0,4 [0,2; 0,5]	NNTp 15 [11; 24]	1874 (5 ECR)	Alta qualidade
Abandono de tratamento devido aos eventos adversos	170 %	90 %	2,0 [1,6; 2,6]	NNH 11 [8,4; 17]	1874 (5 ECR)	Alta qualidade
Eventos adversos sérios	21 %	11 %	1,9 [0,8; 4,6]	—	1238 (3 ECR)	Muito baixa qualidade
Mortes	Nenhuma morte relatada no grupo Placebo ou no grupo intervenção em qualquer estudo		—	—	3460 (6 ECR)	Muito baixa qualidade

*Moderado benefício: equivale à manutenção da resposta terapêutica inicial de, ao menos, 30% de redução da intensidade da dor sobre a linha de base e tratamento continuado por 13 ou 26 semanas.

RR: razão de risco; NNT: número necessário a tratar; NNTp: número necessário a tratar para prevenir; NNH: *number needed to harm* ou número necessário para causar dano; ECR: ensaio(s) clínico(s) randomizado(s); GRADE: sistema *Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations*.

Fonte: Adaptado de Derry *et al.*²

Conforme a análise da RS², a dose fixa de Pregabalina com maiores efeitos é a de 450 mg, que demonstrou-se mais eficaz que o placebo, em curto prazo, para obter benefício moderado (redução de 30% da intensidade da dor e melhora clínica na PGIC) ou substancial (redução de 50% da intensidade da dor e muita melhora clínica medida pela PGIC) com evidências de alta qualidade pelo GRADE. É importante notar que 57% (para intensidade da dor) e 44% (para melhora clínica mensurada pela PGIC) dos pacientes tratados nos ECR tinham fraca resposta ou não respondiam à Pregabalina. Isto sugere que metade dos pacientes tratados não reagem à droga.

Em relação à segurança, Pregabalina em doses fixas (principalmente 450 mg), comparada ao placebo, apresentava menor ocorrência de abandono de tratamento devido à falta de eficácia e maior incidência de abandono devido a eventos adversos (evidências de alta qualidade), todavia a taxa de eventos adversos sérios era similar e estes eram raros².

Também, em curto prazo, um tratamento com Pregabalina, com aumento progressivo da dose em 3 semanas até atingir efeito máximo, e posterior manutenção da dosagem, é mais eficaz que o placebo para obter moderado benefício de redução da dor, porém com maior incidência de eventos adversos².

Pregabalina é segura, visto que os efeitos colaterais graves não foram mais comuns com tratamento ativo do que com o placebo, com incidência de 1-2% dos pacientes. Os efeitos colaterais ocorreram em 80-90%, frequentemente durante o ajuste ao medicamento, sendo tontura (afetando 25%), sonolência (14,3%), ganho de peso (5,5%) e edema periférico (5,3%) (evidências de alta qualidade).

De maneira geral, para tratamento de curto prazo da dor em fibromialgia, Pregabalina é mais eficaz que placebo e segura², com nível 1 de evidência, conforme OCEBM¹⁴.

O estudo de Cooper *et al.*⁴ é uma RS com resultados de confiabilidade alta, conforme avaliação do AMSTAR-2¹³, que incluiu apenas um ECR (n= 150 participantes), o único disponível na literatura que analisou os efeitos de Gabapentina comparada ao placebo no tratamento de fibromialgia, cujas evidências foram avaliadas através do sistema GRADE.

No final do ECR, após acompanhamento de 8-14 semanas (tratamento de curto prazo), conforme a RS⁴, houve benefício moderado (resultado de 30% ou mais redução da dor) em 38/75

participantes (49%) com Gabapentina, em comparação com 23/75 (31%) com placebo (qualidade muito baixa das evidências no GRADE). A impressão global do paciente de mudança como “melhora clínica” (benefício moderado na PGIC) foi alcançada por 68/75 (91%) com Gabapentina e 35/75 (47%) com placebo (qualidade muito baixa). Dezenove participantes descontinuaram o estudo por causa de eventos adversos: 12 no grupo da Gabapentina (16%) e 7 no grupo do placebo (9%) (qualidade muito baixa). O número de eventos adversos graves não foi relatado e nenhuma morte foi relatada (qualidade muito baixa). Os efeitos colaterais mais comuns eram tontura, vertigem e sedação.

As conclusões dos revisores⁴ são: há apenas evidências de qualidade muito baixa e existe muita incerteza sobre as estimativas de benefícios e danos, pois está disponível apenas pequena quantidade de dados de um único ECR; portanto, não existe evidências suficientes para apoiar ou refutar a sugestão de que Gabapentina reduza a dor ou promova melhora clínica na fibromialgia⁴.

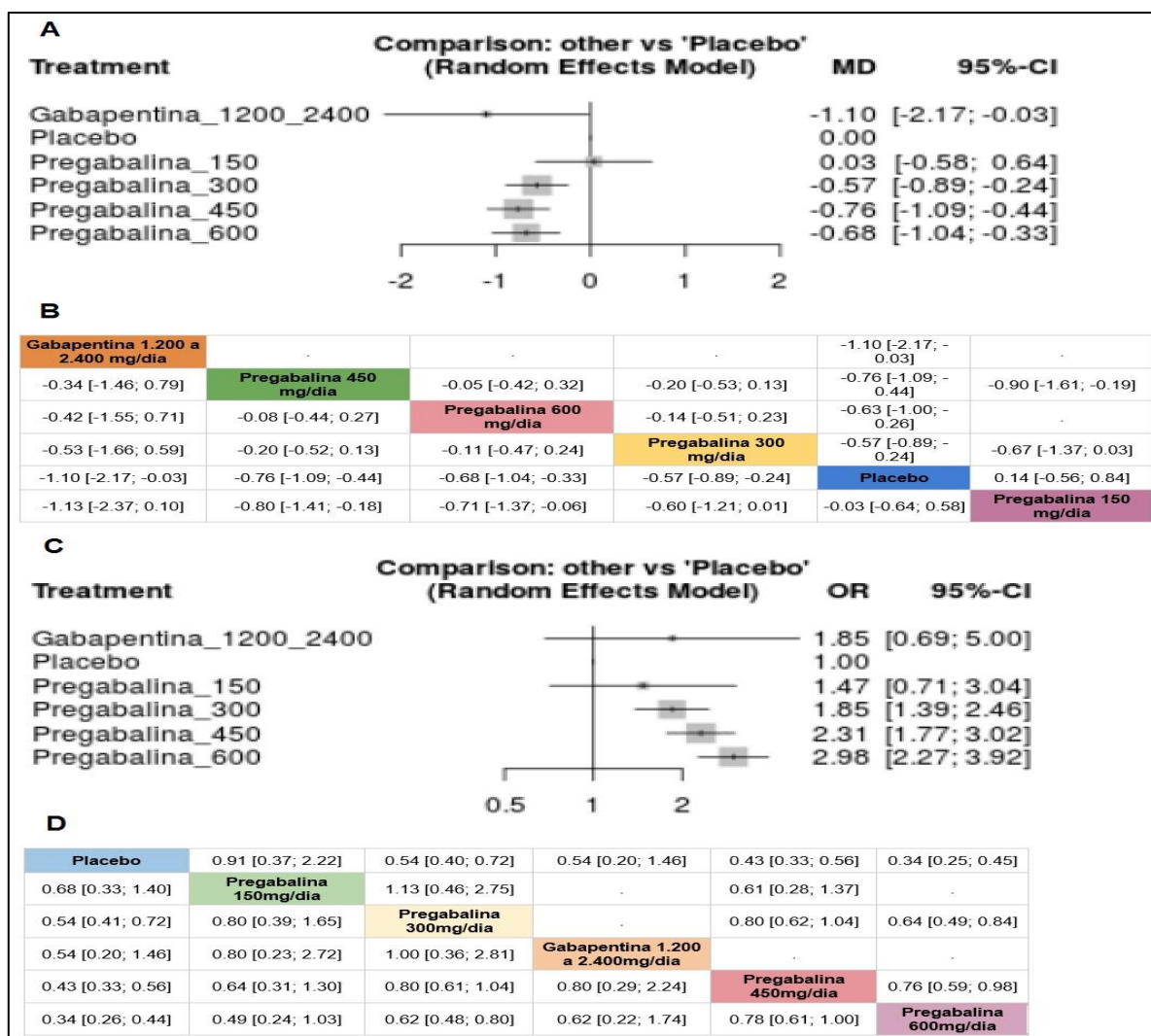
As informações do ECR revisado por Cooper *et al.*⁴ sugerem que Gabapentina é benéfica para tratamento de curto prazo da dor em fibromialgia (superior ao placebo) e segura, porém tem nível 3 de evidência (OCEBM¹⁴).

O relatório da Coordenação de Monitoramento e Avaliação de Tecnologias em Saúde para a CONITEC⁸ contém uma RS com resultados de confiabilidade alta, conforme avaliação do AMSTAR-2¹³. Revisou 28 ECR, sendo 6 ECR (apenas 4 ECR [n=2.758 participantes] incluídos na meta-análise] comparando Pregabalina a placebo e 1 ECR (n= 150 participantes) comparando Gabapentina a placebo no tratamento de fibromialgia. Apresenta uma meta-análise de rede, comparando as diversas doses de Pregabalina entre si e com Gabapentina. Utilizou o RoB para avaliar o risco de viés de cada ECR, utilizou o sistema GRADE para avaliar a qualidade das evidências das meta-análises diretas e o método CiNeMa para avaliar a qualidade da evidência das meta-análises em rede.

Para o desfecho de redução da dor pela escala NRS, as meta-análises diretas da RS⁸ revelaram resultados estatisticamente significantes favorecendo a Pregabalina nas dosagens de 300, 450 e 600 mg/dia em comparação ao tratamento com placebo, enquanto a Pregabalina 150 mg/dia e a Gabapentina 1.200-2.400 mg/dia não apresentaram diferenças estatisticamente significantes em relação ao placebo (veja o item A na figura 1). Na meta-análise de rede, as diferenças entre as

cinco intervenções não foram estatisticamente significantes, uma vez que todos os intervalos de confiança cruzaram a linha de não efeito (veja o item B na figura 1)⁸.

Figura 1 – Resultados das meta-análises do relatório da CONITEC⁸.



Legenda: *Comparison*: comparação, Gabapentina_1200-2400: Gabapentina de 1.200 a 2.400 mg, *Other*: outros, Pregabalina_150: Pregabalina 150 mg, Pregabalina_300: Pregabalina 300 mg, Pregabalina_450: Pregabalina 450 mg, Pregabalina_600: Pregabalina 600 mg, *Random Effects Model*: Modelo de efeitos randômicos, *Treatment*: tratamento, 95%-IC: Intervalo de Confiança de 95%.

Fonte: adaptado de Ministério da Saúde (BR)⁸.

O resultado das meta-análises diretas indica que a Pregabalina 300 mg/dia, 450 mg/dia e 600 mg/dia apresentavam maior incidência, estatisticamente significativa, de descontinuação do tratamento por eventos adversos, mas Pregabalina 150 mg/dia e a Gabapentina 1.200-2.400 mg/dia não eram diferentes do placebo neste desfecho de segurança (veja o item C figura 1).

Na meta-análise de rede para o desfecho de “taxa de descontinuação do tratamento por eventos adversos”, as diferenças entre as cinco intervenções não foram estatisticamente significantes, uma vez que todos os intervalos de confiança cruzaram a linha de não efeito (veja o item D figura 1)⁸.

Salienta-se que o relatório do Ministério da Saúde⁸ comete equívocos metodológicos: comparou, em meta-análise de rede (comparação indireta *head-to-head*), protocolos de tratamento ineficazes com eficazes (veja os itens B e D da figura 1), já que Pregabalina em dose de 150 mg/dia e Gabapentina (em qualquer dose) não foram consideradas mais eficazes que o placebo, não deveriam ter sido comparadas com Pregabalina 300-600 mg/dia, que foram classificadas como mais eficazes que o placebo; também comparou, em sua análise econômica, uma tecnologia eficaz (Pregabalina) com uma ineficaz (Gabapentina), mesmo com a conclusão de ineficácia em sua análise de efetividade. Igualmente, A RS de Cooper *et al.*⁴ conclui que não há evidências suficientes para apoiar ou refutar a afirmação que Gabapentina é eficaz para reduzir a dor na fibromialgia. Portanto, uma comparação econômica entre as duas tecnologias não é apropriada.

A RS de McDonagh *et al.*¹⁰ é uma RS com resultados de confiabilidade alta, conforme avaliação do AMSTAR-2¹³, que incluiu 26 ECR (em 32 publicações, n= 12.744 participantes) cujas evidências foram avaliadas através do sistema SOE e cada ECR foi analisado pelo RoB, sendo classificados como de qualidade boa (3 ECR), moderada (23 ECR) ou pobre (1 ECR).

A RS¹⁰ fez ampla busca na literatura por estudos clínicos que avaliassem, como intervenção para fibromialgia, drogas não-opioides: os AINE (por exemplo, Celecoxib, Diclofenaco, Ibuprofeno), os AISRSN (Venlafaxina, Duloxetina, Milnaciprano), os ATC (Imipramina, Desipramina, Clomipramina, Amitriptilina, Nortriptilina, Doxepina, Maprotilina), os anticonvulsivantes (Carbamazepina, Gabapentina, Oxcarbazepina, Pregabalina), Paracetamol, relaxantes musculares (Ciclobenzaprina, Diazepam), Memantina, agentes tópicos (Diclofenaco, Capsaicina e Lidocaína), Cannabis medicinal em todas as formas (incluindo fitocanabinoides e canabinoides sintéticos). Porém, foram encontrados apenas estudos sobre Duloxetina, Milnaciprano, Ciclobenzaprina e Pregabalina (não disponíveis na

RENAME/SUS), e Amitriptilina, Memantina e Gabapentina (disponíveis na RENAME).

Um estudo apontou que a MCID da escala FIQ era de 8,1 pontos no escore total da escala, indicando uma melhora (ou piora) clinicamente significativa^{15,16}. A MCID para a VAS₀₋₁₀ era de 2 pontos (em escala de 0-100, a MCID era de 20 pontos)¹⁶.

Conforme McDonagh *et al.*¹⁰, um ECR de qualidade moderada, com acompanhamento de curto prazo (n= 87 participantes) randomizou pacientes do sexo feminino com fibromialgia para Amitriptilina ou placebo. Os pacientes tratados com Amitriptilina tiveram melhor resposta ao tratamento do que placebo, de acordo com as avaliações globais dos médicos (74% *versus* 49%, p = 0,017), e menor gravidade da dor no final do tratamento de 12 semanas (VAS₀₋₁₀= 4,5 *versus* 5,2; diferença menor que a MCID¹⁶). Usando a VAS₀₋₁₀, os problemas de sono também foram avaliados como mais baixos no final do tratamento com Amitriptilina do que com placebo (3,6 *versus* 4,8), e a alteração da linha de base foi significativa apenas com Amitriptilina. Estas evidências são insuficientes (SOE= pobre qualidade de evidência), devido ao pequeno tamanho da amostra (imprecisão), limitações do estudo e consistência desconhecida¹⁰, sendo classificadas como nível 3 de evidência (OCEBM¹⁴).

Considerando um ECR de boa qualidade de 6 meses (n= 63 participantes), nível 3 de evidência (OCEBM¹⁴), a RS¹⁰ afirma que dor, função e qualidade de vida melhoraram moderadamente mais com Memantina do que com placebo (SOE: pobre qualidade da evidência). Aos 3 meses (curto prazo), os resultados mostraram pontuações de dor mais baixas (VAS₀₋₁₀= 5,06 *versus* 6,85; p = 0,001; diferença menor que a MCID¹⁶), pontuações mais baixas de incapacidade (FIQ= 49,91 *versus* 59,67; p= 0,011; diferença maior que a MCID^{15,16}) e melhor qualidade de vida (EQ-5D= 58,06 *versus* 43,43; p = 0,003) com Memantina do que com placebo. Melhorias semelhantes de médio prazo foram observadas em 6 meses para dor (VAS₀₋₁₀= 4,87 *versus* 7,01; p = 0,001; diferença maior que a MCID¹⁶) incapacidade (FIQ= 50,02 *versus* 69,57; p <0,001; diferença maior que a MCID^{15,16}) e qualidade de vida (EQ-5D= 60,48 *versus* 43,75, p = 0,001). Memantina não teve efeito sobre a ansiedade em 3 ou 6 meses, mas o tratamento reduziu os sintomas de depressão em ambos os pontos de tempo (HADS-D_{0 a 21}= 7,87 *versus* 10,46 em 6 meses, p= 0,002)¹⁰.

Segundo a RS¹⁰, um ECR de qualidade razoável (n= 208 participantes), nível 3 de evidência (OCEBM¹⁴), comparou Amitriptilina à Ciclobenzaprina e ao placebo por 6 meses. Os resultados de curto prazo (3 meses) e médio prazo (6 meses) foram relatados (o tratamento durou 24 semanas, mas os resultados foram relatados em 6 meses). Não houve diferenças em qualquer ponto de tempo para os resultados (dor, função ou uma medida de resposta composta, incluindo dor, sono, fadiga e avaliações globais) entre os diferentes grupos (SOE: pobre qualidade de evidência). Nenhuma diferença entre os grupos tratados e o placebo foi observada para depressão, ansiedade ou sono em 3 ou 6 meses¹⁰.

A RS¹², produzida pela Cochrane em 2019, foi classificada como tendo resultados de confiabilidade alta, conforme avaliação do AMSTAR-2¹³. Ela incluiu 29 ECR (n= 2.088 participantes), com meta-análise, cujas evidências foram avaliadas através do sistema GRADE e risco de viés através do RoB da Cochrane. A RS¹² avaliou os benefícios e danos de protocolos de treinamento de exercícios mistos (aeróbico, resistência, flexibilidade) realizados em solo (não aquáticos) para adultos com fibromialgia.

Conforme as meta-análises da RS¹²:

- Na pontuação total da FIQ (escala de 0-100 pontos, quanto menor, melhor a qualidade de vida, bem-estar e capacidade funcional da pessoa com fibromialgia), após 12 semanas de tratamento, o grupo controle apresentava um média de 56 pontos e o grupo submetido a exercícios tinha uma MD= -6,95 pontos ([-10,51; -3,38] IC95%; n= 610, 13 ECR; moderada qualidade de evidência pelo GRADE; inclui tanto os pacientes com melhora clínica importante, quanto aqueles sem melhora clínica importante); observa-se que o valor médio (MD) não ultrapassa a MCID para FIQ^{15,16}; o efeito se mantém por até 26 semanas, mas não por 52 semanas (um ano);
- Na VAS₀₋₁₀ (mensuração da dor), após 12 semanas de tratamento (curto prazo), o grupo controle tinha média de 5,9 pontos e o grupo submetido a exercícios tinha uma MD= -0,52 pontos ([-0,89; -0,15] IC95%; valor menor que a MCID¹⁶; n= 832, 15 ECR; moderada qualidade de evidência pelo GRADE); o pequeno efeito obtido não se mantinha a longo prazo (acompanhamento de 13 semanas a dois anos);

- Na taxa de abandono por todas as causas, após 16 semanas de tratamento, o grupo controle tinha RA= 11% e o grupo submetido a exercícios, RA= 12% (RR= 1,02 [0,69; 1,51] IC95%; n= 1.065, 19 ECR; moderada qualidade de evidência pelo GRADE); não foram reportados eventos adversos nos estudos.

Assim, com nível 1 de evidência, conforme OCEBM¹⁴, pode-se afirmar que: o treinamento físico misto não tem efeito clinicamente importante de redução da dor em curto prazo, tem apenas resultado de redução mínima e que não se sustenta a longo prazo (moderada qualidade da evidência); o efeito sobre a qualidade de vida relacionada ao bem-estar e capacidade física também não é clinicamente importante para parte da população fibromiálgica (moderada qualidade da evidência)¹².

A RS¹¹, produzida pela Cochrane em 2014, foi classificada como tendo resultados de confiabilidade alta, conforme avaliação do AMSTAR-2¹³. Ela incluiu 16 ECR (n= 881 participantes, 866 mulheres e 15 homens), com meta-análise, cujas evidências foram avaliadas através do sistema GRADE e risco de viés através do RoB da Cochrane. A RS¹¹ avaliou os benefícios e malefícios do treinamento de exercícios aquáticos em adultos com fibromialgia.

Conforme as meta-análises da RS¹¹:

- Na pontuação total da FIQ (qualidade de vida), acompanhamento de 4-32 semanas, o grupo controle apresentava um média de 63,8 pontos e o grupo submetido a exercícios aquáticos tinha uma MD= -5,97 pontos ([-9,06; -2,88] IC95%; NNT= 5 [3; 9] IC95%; n= 367, 7 ECR; moderada qualidade de evidência pelo GRADE; observa-se que o valor médio (MD) não ultrapassa a MCID^{15,16};
- Na VAS₀₋₁₀ (mensuração da dor), acompanhamento de 4-32 semanas, o grupo controle tinha redução média de -0,19 pontos e o grupo submetido a exercícios tinha uma MD= - 0,66 pontos ([-1,07; -0,25] IC95%; NNT= 5 [3; 8] IC95%; n= 382, 7 ECR; baixa qualidade de evidência pelo GRADE); observa-se que o valor médio (MD) não ultrapassa a MCID¹⁶;
- Na taxa de abandono por todas as causas, após 16 semanas de tratamento, o grupo controle tinha RA= 12,9% e o grupo submetido a exercícios, RA= 15,1% (RR= 1,13 [0,73;

1,77] IC95%; n= 472, 8 ECR; baixa qualidade de evidência pelo GRADE); não foram relatados efeitos colaterais nos estudos revisados.

Assim, com nível 2 de evidência, conforme OCEBM¹⁴, pode-se afirmar que o treinamento físico com exercícios aquáticos (como hidroterapia, hidroginástica etc) melhora a qualidade de vida (moderada qualidade da evidência) e a intensidade da dor (baixa qualidade da evidência) em curto prazo, porém a melhora não é clinicamente importante para a maioria da população tratada.

Conforme os estudos incluídos^{4,8,10}, a assunção de eficácia (ou ineficácia) da Gabapentina, Amitriptilina e Memantina para tratamento da fibromialgia é pouco confiável, visto que as informações são provenientes de evidências de nível 3 de evidência da OCEBM¹⁴ (ECR de baixa qualidade). Apenas Pregabalina apresenta evidências² confiáveis (nível 1 de evidência da OCEBM¹⁴) para tratamento da dor em curto prazo da fibromialgia, entretanto sem indicação para uso em longo prazo.

Sugere-se que Pregabalina poderia ter sido incorporada pelo SUS para o tratamento de curto prazo da dor em fibromialgia, porém isto não aconteceu, conforme o extrato⁷ da pauta de decisão final da CONITEC. A atividade física regular, que é apontada como única estratégia eficaz para tratamento da fibromialgia no PCDT¹ do SUS, não tem efeito adequado sobre a dor.

CONCLUSÃO

Evidências de alta qualidade (nível 1 da OCEBM¹⁴) sugerem que, em curto prazo, Pregabalina (comparada ao placebo): é mais eficaz para obter benefício moderado ou substancial de melhora clínica e redução da intensidade da dor, porém metade da população de pacientes tratados não responde adequadamente ao tratamento; é segura, com baixa incidência de eventos adversos graves, mas com eventos adversos (comuns no início do tratamento) em 80-90% dos pacientes, sendo mais comum tontura (25%), sonolência (14,3%), ganho de peso (5,5%) e edema periférico (5,3%).

Evidências de muito baixa qualidade (nível 3 da OCEBM¹⁴) e conflitantes não permitem

classificar Gabapentina como eficaz ou ineficaz para melhorar a dor em fibromialgia, em tratamento de curto prazo.

Evidências de pobre qualidade (nível 3 da OCEBM¹⁴) sugerem que Amitriptilina em tratamento de curto prazo parece melhorar a dor e outros sintomas em fibromialgia, mas o efeito não é clinicamente significativo.

Evidências de pobre qualidade (nível 3 da OCEBM¹⁴) indicam que Memantina em tratamento de médio prazo (6 meses) talvez seja eficaz para melhorar a dor, a incapacidade e a qualidade de vida em pacientes fibromiálgicos.

Evidências de moderada qualidade (nível 1 da OCEBM¹⁴) apontam que o treinamento físico, com exercícios aeróbicos e de flexibilidade e resistência muscular, tem efeito clinicamente importante sobre a qualidade de vida apenas para parte dos pacientes tratados e não tem efeito clinicamente importante de redução da dor em curto prazo, tem apenas resultado de redução mínima da dor, efeito esse que não se sustenta a longo prazo (muito baixa qualidade da evidência).

Evidências de baixa a moderada qualidade (nível 2 da OCEBM¹⁴) demonstram que, em tratamento de curto prazo (4-32 semanas), o treinamento com exercícios aquáticos promove melhora da qualidade de vida e da dor da fibromialgia, porém a melhora não é clinicamente importante para a maioria da população tratada.

A conclusão de eficácia da Gabapentina, Amitriptilina e Memantina como farmacoterapia da fibromialgia é pouco confiável, pois as evidências são de nível 3 da classificação da OCEBM¹⁴ (ECR de baixa qualidade). Já a Pregabalina tem evidências² confiáveis de eficácia, de nível 1 de evidência da OCEBM¹⁴, para tratamento da dor em curto prazo, mas não em longo prazo. O treinamento físico (em solo ou aquático), relatado como única estratégia eficaz para tratamento da fibromialgia nas diretrizes¹ do SUS, não tem efeito clinicamente importante sobre a dor.

DECLARAÇÃO DE POTENCIAIS CONFLITOS DE INTERESSES

Aurélio não tem vínculo com a indústria farmacêutica ou com empresas privadas de serviços de saúde. Não participa de projetos de pesquisa de ensaios clínicos de medicamentos.

Adib não tem vínculo com a indústria farmacêutica. Não participa de projetos de pesquisa de ensaios clínicos de medicamentos.

REFERÊNCIAS

1. Picon PD, Gadelha MIP, Alexandre RF, Santos LMM dos, Krug BC, Gonçalves CBT, et al. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Dor crônica: Portaria SAS/MS n. 1.083 de 02/10/2012 [Internet]. Brasília; 2012 Oct [cited 2020 Oct 23]. Available from: <http://conitec.gov.br/images/Protocolos/DorCronica.pdf>
2. Derry S, Cording M, Wiffen PJ, Law S, Phillips T, Moore RA. Pregabalin for pain in fibromyalgia in adults. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2016 Sep 29 [cited 2020 Oct 23];(9). Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD011790.pub2>
3. Provenza J, Pollak D, Paiva E, Helfenstein M, Heymann R, Matos J, et al. Fibromialgia. *Rev Bras Reumatol* [Internet]. 2004;44(6):443–9. Available from: <https://www.scielo.br/j/rbr/a/xKmJCGfP8SQnPqngfQ9CS7w/?lang=pt#>
4. Cooper TE, Derry S, Wiffen PJ, Moore RA. Gabapentin for fibromyalgia pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2017 Jan 3 [cited 2021 Jul 14];1(CD012188). Available from: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012188.pub2>
5. Chagury AA, Tavares KRC, Camargo RM, Martins DV, Marques LH de S, Mahmoud A. Tratamento com pregabalina em paciente grávida com neuralgia glossofaríngea. *Braz J Otorhinolaryngol* [Internet]. 2020 Jan 8 [cited 2021 Jul 22];86(S1):s17–9. Available from: <http://www.scielo.br/bjorl/a/3RmPVJFCQ9Ht9KzRwCzcQHd/?lang=pt>
6. Pfizer. Lyrica® pregabalina [Internet]. Itapevi: Pfizer; 2020. p. 22. Available from: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351015995200496/?nomeProduto=lyrica&substancia=22756>
7. CONITEC Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. Extrato de decisões da 99ª Reunião da CONITEC [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde (BR); 2020. p. 7–10. Available from: http://www.conitec.gov.br/images/Reuniao_Conitec/2021/20210701_Pauta_99_pos.pdf
8. Ministério da Saúde (BR), Coordenação de Monitoramento e Avaliação de Tecnologias em Saúde. Pregabalina para o tratamento de dor neuropática e fibromialgia [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde (BR); 2015. Available from: http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2021/20210526_Relatorio_Pregabalina_Dor_Cronica_CP_42.pdf
9. Silva MT, Silva EN da, Barreto JOM. Rapid response in health technology assessment: a Delphi study for a Brazilian guideline. *BMC Med Res Methodol* [Internet]. 2018 Jun 8 [cited 2020 Apr 20];18(1):51. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29884121>
10. McDonagh MS, Selph SS, Buckley DI, Holmes RS, Mauer K, Ramirez S, et al. Nonopioid

- Pharmacologic Treatments for Chronic Pain [Internet]. Comparative Effectiveness Review. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2020 [cited 2020 Oct 22]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK556277/>
11. Bidonde J, Busch AJ, Webber SC, Schachter CL, Danyliw A, Overend TJ, et al. Aquatic exercise training for fibromyalgia. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2014 Oct 28 [cited 2021 Jul 16];2014(10):CD011336. Available from: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011336>
 12. Bidonde J, Busch AJ, Schachter CL, Webber SC, Musselman KE, Overend TJ, et al. Mixed exercise training for adults with fibromyalgia. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2019 May 24 [cited 2021 Jul 16];2019(5):CD013340. Available from: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013340>
 13. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ* [Internet]. 2017 [cited 2020 Nov 17];358:4008. Available from: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.j4008><http://www.bmj.com/>
 14. OCEBM Levels of Evidence Working Group. The Oxford 2011 Levels of Evidence [Internet]. Oxford: Oxford Centre for Evidence-Based Medicine; 2011. p. 1. Available from: <https://www.cebm.ox.ac.uk/resources/levels-of-evidence/ocebm-levels-of-evidence>
 15. Bennett RM, Bushmakina AG, Cappelleri JC, Zlateva G, Sadosky AB. Minimal Clinically Important Difference in the Fibromyalgia Impact Questionnaire. *J Rheumatol* [Internet]. 2009 Jun 1 [cited 2021 Jul 22];36(6):1304–11. Available from: <https://doi.org/10.3899/jrheum.081090>
 16. Yuan SLK, Couto LA, Marques AP. Effects of a six-week mobile app versus paper book intervention on quality of life, symptoms, and self-care in patients with fibromyalgia: a randomized parallel trial. *Brazilian J Phys Ther* [Internet]. 2020 Nov 11 [cited 2021 Jul 22];in press. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bjpt.2020.10.003>