

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

FACULDADE DE FARMÁCIA

TRABALHO DE CONCLUSÃO DO CURSO DE FARMÁCIA

**MANEJO TERAPÊUTICO DA FIBROMIALGIA: UMA REVISÃO DE DIRETRIZES E
RECOMENDAÇÕES**

Rosane Gomes da Rocha

Porto Alegre, dezembro de 2019

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

FACULDADE DE FARMÁCIA

DISCIPLINA DE TRABALHO DE CONCLUSÃO DO CURSO DE FARMÁCIA

**PANORAMA DO MANEJO TERAPÊUTICO DA FIBROMIALGIA: UMA REVISÃO
BIBLIOGRÁFICA DE DIRETRIZES E RECOMENDAÇÕES**

Rosane Gomes da Rocha

Orientador: Prof. Dr. Diogo Pilger

Co-orientadora: Ma. Fernanda Fávero Alberti

Porto Alegre, dezembro de 2019

Apresentação

Este artigo foi elaborado de acordo com as normas da “Revista Brasileira de Reumatologia” (Anexo) na qualidade de “Artigo de Revisão”.

PANORAMA DO MANEJO TERAPÊUTICO DA FIBROMIALGIA: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA DE DIRETRIZES E RECOMENDAÇÕES

Rosane Gomes¹, Fernanda Fávero Alberti², Diogo Pilger³

¹Acadêmica da Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Rio Grande do Sul, RS, Brasil.

²Mestranda do Programa de Pós-Graduação em Assistência Farmacêutica, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Rio Grande do Sul, RS, Brasil.

³Professor da Faculdade de Farmácia e do Programa de Pós-Graduação em Assistência Farmacêutica, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Rio Grande do Sul, RS, Brasil.

Autor Correspondente:

Prof. Dr. Diogo Pilger

Programa de Pós-Graduação em Assistência Farmacêutica, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Rio Grande do Sul, RS, Brasil.

Avenida Ipiranga 2752, Porto Alegre, RS 90610-000, Brasil.

E-mail: diogopharma@gmail.com

Sumário

Resumo	6
Abstract	7
Metodologia	10
Resultados.....	11
Discussão	21
Conclusões.....	24
Referências	25
Anexo 1: Níveis de Evidência Científica	30
Anexo 2: Normas da Revista	35

RESUMO

A fibromialgia (FM) é uma síndrome caracterizada dor crônica generalizada de etiologia desconhecida, dificultando a padronização de um tratamento efetivo e seguro. As diretrizes são úteis para orientar sobre o seu manejo, porém há desafios na implementação destas na prática clínica. Este trabalho teve como objetivo realizar uma revisão da literatura das diretrizes mundiais sobre o manejo farmacológico da FM para identificar os tratamentos utilizados, a dose recomendada, a duração do tratamento e o nível de evidência de cada estudo. Foi realizada uma pesquisa na base de dados *Pubmed* de artigos publicados no período de 01/01/2014 a 31/07/2019. A seleção dos artigos apresentou os seguintes critérios de inclusão: tratamento farmacológico, diretrizes e recomendações para o manejo da FM. Além disso, realizou-se uma busca manual das diretrizes e documentos oficiais nas sociedades científicas relacionadas, no ministério da saúde e no buscador Google®. Foram encontrados 12 artigos de revisão e 08 documentos oficiais, totalizando 20 estudos/documentos para análise. Quanto as características dos estudos, percebeu-se que o continente europeu foi o que mais apresentou publicações sobre o seu manejo farmacológico. Os artigos e documentos oficiais indicam o predomínio do tratamento da FM com os medicamentos amitriptilina, duloxetina, pregabalina, analgésicos e opioides. Em relação às recomendações e indicações das diretrizes, a amitriptilina foi amplamente recomendada para o tratamento da FM na faixa de dose de 10 a 60 mg/dia. Na classe dos Inibidores da Recaptação da Serotonina e da Noradrenalina, a duloxetina foi indicada em todos os estudos na faixa de dose de 60 a 120 mg/dia. Em relação a duração de tratamento preconizada, observou-se que na classe dos antidepressivos, a amitriptilina foi o único medicamento com recomendação de duração de tratamento que poderia variar de 08 a 24 semanas. Este estudo contribuiu para uma visualização do panorama de tratamento da FM no mundo, identificando a complexidade existente no manejo do paciente e os principais desafios encontrados na escolha de um tratamento padrão e que seja efetivo e seguro para esta condição clínica.

Palavras-chaves: fibromialgia, diretriz, tratamento farmacológico, protocolo clínico.

ABSTRACT

Fibromyalgia (FM) is a syndrome characterized by generalized chronic pain of unknown etiology, making it difficult to standardize effective and safe treatment. Guidelines are useful for orient their management, but there are challenges in implementing them in clinical practice. This study aimed to perform a literature review of worldwide guidelines on FM pharmacological management to identify the treatments used, the recommended dose, the duration of treatment and the level of evidence of each study. A search was performed on the database *Pubmed* about articles published from 01/01/2014 to 31/07/2019. The selection of articles had the following inclusion criteria: pharmacological treatment, guidelines and recommendations for FM management. Moreover, a manual search of guidelines and official documents was conducted in related scientific societies, the ministry of health, and the Google® search engine. Were found 12 review articles and 08 official documents, totaling 20 studies / documents for analysis. Regarding the characteristics of the studies, it was noticed that the european continent presented the most publications about its pharmacological management. Official articles and documents indicate the predominance of FM treatment with amitriptyline, duloxetine, pregabalin, analgesics and opioids. About the guidelines recommendations and indications, amitriptyline was widely recommended for the treatment of FM in the dose range of 10 to 60 mg/day. In the Serotonin and Noradrenaline Reuptake Inhibitor class, duloxetine was indicated in all studies in the dose range 60 to 120 mg/day. Regarding the recommended treatment duration, it was observed that in the antidepressant class, amitriptyline was the only drug with recommended treatment duration that could vary from 08 to 24 weeks. This study contributed to an panoramic view of the FM in the world, identifying the complexity of patient management and the main challenges encountered in choosing a standard treatment that is effective and safe for this clinical condition.

Keywords: fibromyalgia, guideline, pharmacological treatment, clinical protocol.

Introdução

A fibromialgia (FM) é uma síndrome caracterizada por uma dor crônica generalizada de etiologia desconhecida.¹⁻⁴ As principais causas para o seu surgimento incluem fatores genéticos, neurológicos, psicológicos, do sono e imunológicos. A fisiopatologia da doença não está completamente entendida, porém apresenta como fatores contribuintes as irregularidades no processamento da dor em nível periférico e central, problemas em relação ao sono, desregulação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal e irregularidade do sistema nervoso autônomo.¹

O principal sintoma da FM é uma dor difusa por mais de 3 meses^{1,5-7}, porém, também são frequentes outros sintomas como fadiga, sono não reparador, distúrbios de humor e comprometimento cognitivo que afetam a qualidade de vida e enfatizam que é uma condição heterogênea e complexa⁸, levando à incapacidade funcional e perda da produtividade.⁹ Outros sintomas podem estar presentes como parestesias, rigidez articular, dores de cabeça, inchaço nas mãos, problemas de concentração e memória.¹⁰

O diagnóstico é frequentemente realizado pela exclusão de outras doenças, como as síndromes neurológicas e a depressão¹, pois não existe um marcador clínico para confirmar se o paciente é portador da FM.^{4,7} É uma síndrome que afeta principalmente as mulheres^{9,11} e geralmente, é diagnosticada entre 20 e 50 anos, apresentando prevalência mais significativa na meia idade.⁹ A prevalência global da FM é na faixa de 0,2 e 6,6% e nas mulheres é entre 2,4 e 6,8%¹², apresentando uma proporção de mulheres para homens de 3:1 em estudos epidemiológicos e de 8:1 a 10:1 em contextos clínicos.¹¹ No Brasil, a prevalência da FM é de 2% da população.¹²

Existe uma variabilidade nos sintomas e na intensidade em que eles se apresentam, nas respostas psicofisiológicas ao estresse, na maneira que o paciente enfrenta a doença e nas respostas ao tratamento¹³ e o seu diagnóstico e manejo continuam sendo um desafio para profissionais da saúde e pacientes.⁸

Para o manejo ideal da FM é necessária uma abordagem multimodal, incluindo educação do paciente, terapia cognitivo-comportamental, exercício, higiene do sono, farmacoterapêutica e gerenciamento das comorbidades. A terapia farmacológica é um complemento importante ao tratamento, mas o seu benefício é variável e os efeitos adversos são comuns.¹⁴

As diretrizes são úteis para orientar sobre o manejo da FM, porém há desafios na implementação destas na prática clínica. A aplicação das orientações deve ser avaliada para cada paciente com a finalidade de adaptar as estratégias de tratamento. Entre os medicamentos utilizados para o tratamento da FM estão os antidepressivos tricíclicos, antiepiléticos, inibidores seletivos da recaptção de serotonina, inibidores da recaptção de noradrenalina serotonina, analgésicos e opioides.¹⁵

Até o momento não há cura para a FM e, geralmente, os sintomas da doença melhoram de forma muito gradual. Entretanto, o manejo adequado desta síndrome pode melhorar a qualidade de vida do paciente.¹⁴

Esta revisão da literatura teve como objetivo apresentar um panorama das diretrizes sobre o manejo da FM para identificar os tratamentos farmacológicos utilizados, a dose recomendada, a duração do tratamento e o nível de evidência de cada intervenção recomendado pelas diretrizes.

Metodologia

Trata-se de uma revisão bibliográfica realizada na base de dados *Pubmed* com as palavras chaves: “*fibromyalgia*”, “*guideline*”, “*clinical practice*”, “*clinical guideline*” e na pesquisa foi estabelecido o período de publicação dos artigos (01/01/2014 a 31/07/2019). Além dessa busca, foi realizada uma busca manual das diretrizes sobre o manejo farmacológico da FM nos sites das sociedades científicas relacionadas e nos sites dos ministérios de saúde dos seguintes países: Brasil, Argentina, Estados Unidos, Canadá, Colômbia, Alemanha, Portugal, Espanha, Inglaterra, Austrália e Nova Zelândia. Por fim, também foi pesquisado no buscador Google® documentos oficiais destes países que apresentavam o tratamento farmacológico da FM.

Os critérios de inclusão dos documentos eram: abordagem do tratamento farmacológico sobre o manejo da FM, apresentando dados de escolha do tratamento, dose, posologia e nível de evidência. Foram excluídos estudos experimentais, ensaios clínicos e estudos observacionais.

A seleção dos estudos obtidos do *Pubmed* foi realizada por dois revisores, a partir da leitura do título e resumo, e no caso de divergência, um terceiro revisor decidia sobre a sua inclusão ou exclusão. Após, foi realizada a leitura na íntegra dos estudos selecionados para verificar se estavam de acordo com os critérios de inclusão.

A coleta dos dados inclui os medicamentos utilizados, a dose, a duração do tratamento e o nível de evidência. Os dados coletados são apresentados na forma descritiva e também no formato de tabelas.

Resultados

A partir da revisão bibliográfica realizada foram encontrados 145 estudos no *Pubmed* dos quais 20 foram selecionados para a leitura na íntegra. Após esta etapa, foram excluídos 9 estudos nesta revisão da literatura. Além disso, na busca manual foram encontradas 8 publicações, totalizando 19 estudos.

A figura 1 apresenta as etapas de seleção dos estudos incluídos nesta revisão da literatura.

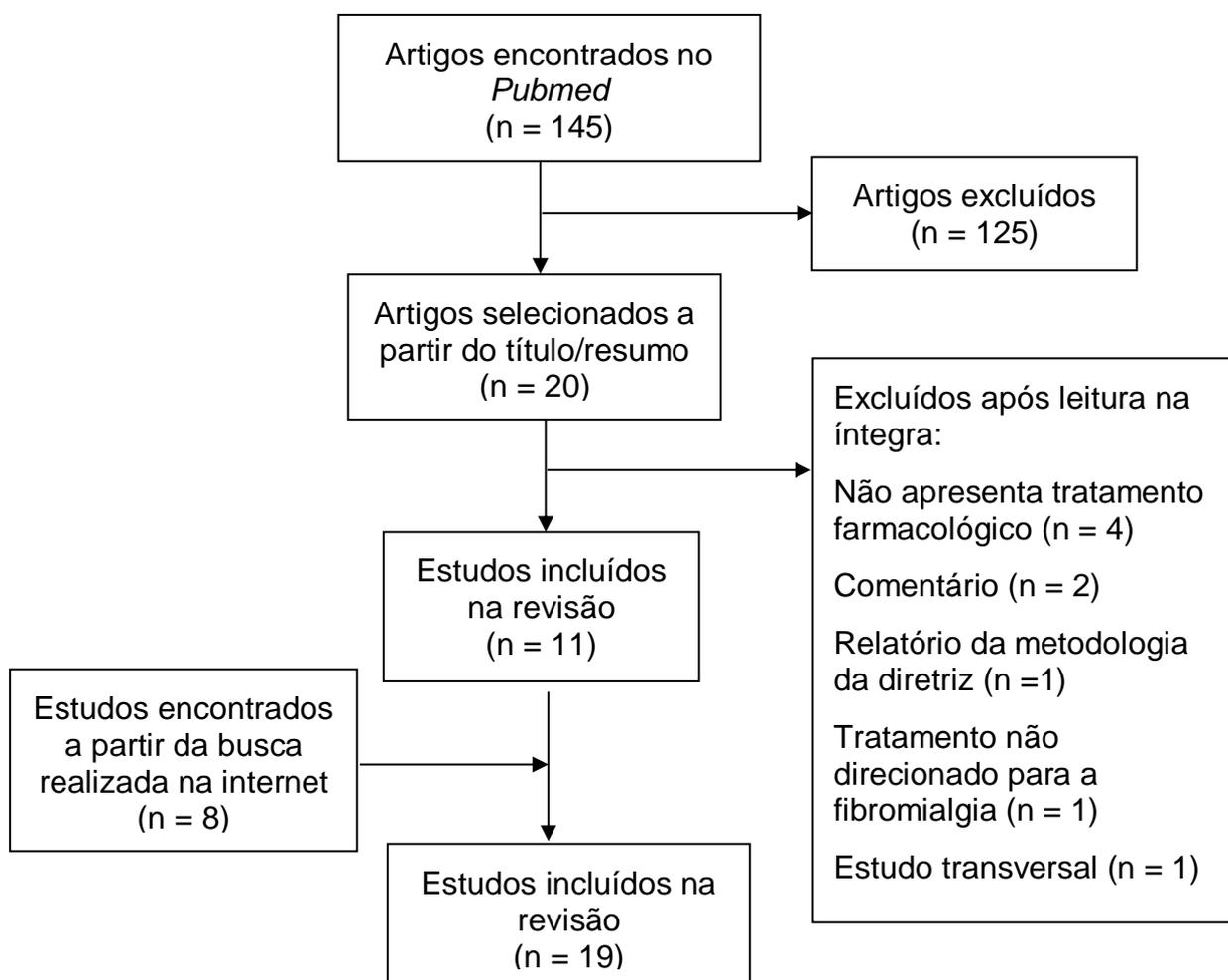


Figura 1. Fluxograma da seleção dos estudos sobre as diretrizes do tratamento farmacológico da fibromialgia.

A partir da pesquisa realizada nos sites das sociedades relacionadas, Ministério da Saúde e buscador Google®, foram encontradas 8 diretrizes dos seguintes países: Brasil (n = 2), Argentina, Estados Unidos, Canadá, Alemanha e Espanha (n = 2).

Destes 19 resultados, 9 foram elaborados de forma independente, 2 estavam vinculados com a colaboração de Sociedades Científicas e 8 foram elaboradas por Sociedades Científicas.

O nível de evidência das intervenções nos documentos foi apresentado nas categorias, *Advancing Guideline Development, Reporting, and Evaluation in Health Care (AGREE)*, *Advancing Guideline Development, Reporting, and Evaluation in Health Care II (AGREE II)*, *Grading Recommendations Assessment, Development and Evaluation system (GRADE)*, *Oxford*, *Sistema unificado de Gradación de la Evidencia* e *Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)*.

A tabela 1 apresenta as principais características dos documentos oficiais.

Tabela 1. Características gerais dos documentos selecionados

Referência	Tipo de publicação	Elaboração	País de Publicação	Categorização do nível de evidência para elaboração da diretriz/estudo
Heymann RE <i>et al.</i> ¹⁶ , 2010	Diretriz	Conjunto de associações	Brasil	AGREE
Martins AM <i>et al.</i> ¹⁷ , 2014	Diretriz e Protocolo	Ministério da Saúde	Brasil	AGREE
Agarwal A <i>et al.</i> ¹⁸ , 2018	Avaliação crítica da diretriz	Independente	Canadá	AGREE II
Arnold LM <i>et al.</i> ⁵ , 2017	Diretriz	Independente	EUA	Centre for Evidence-Based Medicine, Oxford

Krasselt M <i>et al.</i> ¹⁹ , 2018	Diretriz	Independente	Alemanha	Centre for Evidence-Based Medicine, Oxford
Fitzcharles MA <i>et al.</i> ²⁰ , 2012	Diretriz	Sociedade de Reumatologia e Sociedade da Dor	Canadá	Centre for Evidence-Based Medicine, Oxford
Sommer C <i>et al.</i> ²¹ , 2017	Diretriz	Vinculada à AWMF	Alemanha	Centre for Evidence-Based Medicine, Oxford
Evcik D <i>et al.</i> ²² , 2019	Diretriz	Independente	Turquia	GRADE
Kia S <i>et al.</i> ¹ , 2017	Diretriz	Independente	Reino Unido	GRADE
Häuser W <i>et al.</i> ¹¹ , 2017	Atualização de diretriz	Independente	Alemanha	GRADE
Macfarlane GJ <i>et al.</i> ⁸ , 2017	Diretriz	Vinculada à EULAR	América Latina	GRADE
Crow C <i>et al.</i> ²³ , 2016	Diretriz	Sociedade de Reumatologia	Argentina	SIGN
Díaz TP <i>et al.</i> ²⁴ , 2011	Diretriz	Ministério da Saúde	Espanha	SIGN
Thieme K <i>et al.</i> ²⁵ , 2017	Diretriz	Independente	Alemanha	NR
Rivera J. <i>et al.</i> ²⁶ , 2006	Diretriz	Conjunto de associações	Espanha	NR
Schmerzgesellschaft D. <i>et al.</i> ²⁷ , 2017	Diretriz	Conjunto de associações	Alemanha	NR
Singh VM <i>et al.</i> ²⁸ , 2019	Diretriz	Ministério da Saúde	EUA	NR
Ángel García D <i>et al.</i> ⁴ , 2016	Revisão sistemática	Independente	Revisão sistemática	Sistema unificado de Gradación de la Evidencia
Jay GW <i>et al.</i> ⁷ , 2015	Revisão da literatura	Independente	NR	NR

Nota: EUA: Estados Unidos da América. NR: Não Relatado. EULAR: European League Against Rheumatism, AWMF: The Association of the Scientific Medical Societies in Germany. GRADE: *Grading*

Recommendations Assessment, Development and Evaluation system. AGREE: Advancing Guideline Development, Reporting, and Evaluation in Health Care. AGREE II: Advancing Guideline Development, Reporting, and Evaluation in Health Care II. SIGN: Scottish Intercollegiate Guidelines Network.

Foram encontrados diferentes tratamentos farmacológicos para a FM nos documentos incluídos. Desse modo, os medicamentos apresentados para o manejo da FM foram divididos de acordo com a classe terapêutica.

A tabela 2 apresenta as informações sobre o tratamento farmacológico com os antidepressivos indicados.

Tabela 2. Orientação para o tratamento farmacológico da FM de acordo com o medicamento, duração de tratamento e nível de evidência - Antidepressivos

Medicamento	Dose (mg/dia)	Duração do tratamento	Nível de evidência	Referência
Amitriptilina Nortriptilina	NR NR	NR NR	1b 1b	Heymann RE ¹⁶ , 2010
Amitriptilina	NR	NR	1a ^a / 1 ^c	Arnold LM ⁵ , 2017
Amitriptilina	10 a 50	NR	1a	Krasselt M ¹⁹ , 2018
Amitriptilina Nortriptilina	NR NR	Até 8 semanas NR	5 5	Fitzcharles MA ²⁰ , 2012
Amitriptilina	10 a 50	NR	1a	Sommer C ²¹ , 2017
Amitriptilina	10 a 25	NR	1a	Evcik ²² , 2019
Amitriptilina Amitriptilina Amitriptilina	25 a 50 ^a 10 a 50 ^b NR ^c	Até 8 semanas ^a NR NR	NR 2a 1	Kia S ¹ , 2017
Amitriptilina	NR	NR	NR	Häuser W ¹¹ , 2017
Amitriptilina	10 a 50	8 a 24 semanas	1a	Macfarlane GJ ⁸ , 2017
Amitriptilina Esreboxetina	10 a 25 2	NR NR	4 2++	Crow C ²³ , 2016

Amitriptilina	12,5 a 50	NR	NR	Díaz TP ²⁴ , 2011
Amitriptilina	NR	NR	NR	Thieme K ²⁵ , 2017
Amitriptilina	25 a 50	NR	NR	Rivera J. ²⁶ , 2006
Amitriptilina	10 a 50	NR	NR	Schmerzgesellschaft D ²⁸ , 2017
Amitriptilina	NR	NR	A2 ^{a,b,c,e} , A1 ^{d,f}	Ángel García D ⁴ , 2016
Amitriptilina	25	8 semanas ou menos	NR	
Nortriptilina	NR	NR	NR	Jay GW ⁷ , 2015
Doxepina	NR	NR	NR	
Mirtazapina	NR	NR	NR	

NR: Não Relatado. De acordo com EULAR^a (2016)¹ (2008)⁴, AWMF^b, CPS (2012)^c, UoT 2009^d, MSE 2011^e, MCIC 2011^f. EULAR: European League Against Rheumatism. AWMF: The Association of the Scientific Medical Societies in Germany. CPS: Canadian Pain Society. UoT: University of Texas. MSE: Ministerio de Sanidad de España. MCIC: Ministerio de Ciencia e Innovación Cataluna, España.

Na revisão de Agarwal A *et al.* (2018), os antidepressivos tricíclicos podem ser utilizados no tratamento da dor e de outros sintomas da FM (nível de evidência 1).¹⁸

A tabela 3 apresenta o tratamento farmacológico com os inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS) e inibidores seletivos da recaptação de noradrenalina e serotonina (ISRNS).

Tabela 3. Orientação para o tratamento farmacológico da FM de acordo com o medicamento, duração de tratamento e nível de evidência - ISRS e ISRNS

Medicamento	Dose (mg/dia)	Duração do tratamento	Nível de evidência	Referência
Fluoxetina	mais de 40	NR	Ib	Heymann RE ¹⁶ , 2010
Duloxetina	NR	NR	Ib	
Milnaciprano	NR	NR	Ib	
Duloxetina	NR	NR	5	Agarwal A ¹⁸ , 2018
Duloxetina	NR	NR	Ia ^a / 1 ^c	Arnold LM ⁵ , 2017

Milnaciprano	NR	NR	1a ^a / 1 ^c	Arnold LM ⁵ , 2017
Fluoxetina	NR	NR	1 ^c	
Duloxetina	60	NR	1a	Krasselt M ¹⁹ , 2018
Fluoxetina	20 a 40	NR	2a	
Paroxetina	NR	NR	5	Fitzcharles MA ²⁰ , 2012
Fluoxetina	NR	NR	5	
Citalopram	NR	NR	5	
Sertralina	NR	NR	5	
Duloxetina	60 ou 120	12 a 28 semanas	5	
Milnaciprano	NR	NR	5	
Duloxetina	60	NR	1a	Sommer C ²¹ , 2017
Fluoxetina	20 a 40	NR	2a	
Paroxetina	20 a 40	NR	2a	
Duloxetina	60	NR	1a	Evcik D ²² , 2019
Milnaciprano	100 a 200	NR	1a	
Milnaciprano	100 a 200 ^a	NR	1A	
Milnaciprano	25 a 500 ^c	NR	1	Kia S ¹ , 2017
Duloxetina	60 a 120 ^a	NR	1A	
Duloxetina*	60 a 120 ^b	3 meses	1a	
Fluoxetina	20 a 40 ^a	NR	NR	
Sertralina	50 ^a	NR	NR	
Paroxetina	20 ^a	NR	NR	
Fluoxetina	20 a 40 ^b	CP	2a	
Paroxetina	20 a 40 ^b	CP	2a	
Duloxetina	NR	NR	NR	Häuser W ¹¹ , 2017
Milnaciprano	NR	NR	NR	
Duloxetina	20 a 120	8 a 24 semanas	1a	Macfarlane GJ ⁸ , 2017
Milnaciprano	100 ou 200	12 a 27 semanas	1a	
Citalopram	20 a 40	6 a 16 semanas	NR	
Fluoxetina	20 a 80	6 a 16 semanas	NR	
Paroxetina	20 a 60	6 a 16 semanas	NR	
Milnaciprano	100 a 200	NR	1+	Crow C ²³ , 2016
Duloxetina	20 a 100	6 meses	1+	

Duloxetina	60	NR	NR	Díaz TP ²⁴ , 2011
Fluoxetina	20	NR	NR	
Fluoxetina	20 a 40	NR	NR	Rivera J ²⁶ , 2006
Duloxetina	60	NR	NR	Schmerzgesellschaft D ²⁷ , 2017
Fluoxetina	20 a 40	NR	NR	
Paroxetina	20 a 40	NR	NR	
Venlafaxina	NR	NR	NR	Singh VM ²⁵ , 2019
Duloxetina	NR	NR	NR	
Fluoxetina	NR	NR	NR	
Sertralina	NR	NR	NR	
Citalopram	NR	NR	NR	
Paroxetina	NR	NR	NR	
Duloxetina	NR	NR	A2 ^d , A1 ^{b,e,f}	Ángel García D ⁴ , 2016
Milnaciprano	NR	NR	A2 ^{b,d} , A3 ^e	
Citalopram	NR	NR	C2 ^d	
Fluoxetina	NR	NR	A2 ^{b,d} , C2 ^e , A1 ^f	
Paroxetina	NR	NR	A2 ^{b,d}	
Duloxetina	20 a 60	2 semanas	NR	Jay GW ⁷ , 2015
Milnaciprano	100 a 200	NR	NR	
Fluoxetina	NR	NR	NR	
Citalopram	NR	NR	NR	
Sertralina	NR	NR	NR	
Venlafaxina	NR	NR	NR	
Nefazodona	NR	NR	NR	

CP: Curto Período. NR: Não Relatado. De acordo com EULAR^a (2016)¹ (2008)⁴, AWMF^b, CPS^c, UoT 2009^d, MSE 2011^e, MCIC 2011^f. EULAR: European League Against Rheumatism. AWMF: The Association of the Scientific Medical Societies in Germany. CPS: Canadian Pain Society. UoT: University of Texas. MSE: Ministerio de Sanidad de España. MCIC: Ministerio de Ciencia e Innovación Cataluna, España.

De acordo com o estudo realizado por Evcik *et al.* (2019), os ISRS não estão recomendados para o tratamento da FM, porém pode ser utilizada para as comorbidades associadas à FM, como a depressão e a ansiedade.¹⁶

A tabela 4 apresenta analgésicos, opioides e outras classes de fármacos indicados.

Tabela 4. Orientação para o tratamento farmacológico da FM de acordo com o medicamento, duração de tratamento e nível de evidência - Analgésicos, Opioides e outras classes de fármacos

Medicamento	Dose (mg/dia)	Duração do tratamento	Nível de evidência	Referência
Tramadol	NR	NR	Ib	Heymann RE ¹⁶ , 2010
Tramadol + paracetamol	NR	NR	NR	
Ciclobenzaprina	NR	NR	Ib	
Moclobemida	NR	NR	Ib	
Pramipexol	NR	NR	Ib	
Tropisetrona	NR	NR	Ib	
Gabapentina	NR	NR	NR	
Pregabalina	NR	NR	Ib	
Zopiclona	NR	NR	NR	
Zolpidem	NR	NR	NR	
Acetaminofeno	NR	NR	5	Agarwal A ¹⁸ , 2018
Tramadol	NR	NR	2	
Pregabalina	NR	NR	5	
AINES	NR	NR	5	
Canabinoides	NR	NR	3	
Tramadol	NR	NR	Ib ^a / 2 ^c	Arnold LM ⁵ , 2017
Pregabalina	NR	NR	Ia ^a / 1 ^c	
Ciclobenzaprina	NR	NR	Ia ¹	
Tramadol	50 a 400	4 a 12 semanas	2a	Krasselt M ¹⁹ , 2018
Acetaminofeno	NR	NR	5	Fitzcharles MA ²⁰ , 2012
AINES	NR	NR	5	
Tramadol	NR	NR	2	
Canabinoides	NR	NR	3	
Ciclobenzaprina	NR	NR	5	
Gabapentina	NR	NR	1	
Pregabalina**	300 a 600	NR	1	
Pramipexol	4,5	NR	5	
Oxibato de sódio	NR	NR	5	
Hormônio do crescimento	NR	NR	5	
Zopiclona	NR	NR	5	
Ciclobenzaprina	NR	NR	5	
Quetiapina	NR	NR	5	
Melatonina	NR	NR	5	
	NR	NR	5	
Tramadol	50 a 400	CP	2a	Sommer C ²¹ , 2017

Pregabalina	150 a 450	NR	1a	Sommer C ²¹ , 2017
Quetiapina	50 a 300	NR	2a	
Tramadol	Até 150	CP	1a	Evcik D ²² , 2019
Pregabalina	300 a 450	NR	1a	
Gabapentina	NR	NR	1b	
Capsaicina (uso tópico)	NR	NR	1b	
Tramadol	50 a 400 ^a	NR	NR	Kia S ¹ , 2017
Tramadol	NR ^b	CP	NR	
Tramadol	NR ^c	NR	2	
Canabinoides ^c	NR	NR	NR	
Pregabalina	300 a 600 ^a	NR	NR	
Pregabalina	150 a 450 ^b	NR	1a	
Gabapentina ^a	NR	NR	NR	
Ciclobenzaprina ^a	NR	NR	NR	
Pregabalina	NR	NR	NR	Häuser W ¹¹ , 2017
Pregabalina	300 a 600	8 a 14 semanas	1a	Macfarlane GJ ⁸ , 2017
Ciclobenzaprina	10 a 40	2 a 24 semanas	1a	
Ibuprofeno	600 (4 x/dia)	6 a 8 semanas	NR	
Tenoxicam			NR	
Tramadol + paracetamol	20 37,5 + 325, (4 x/dia)	6 a 8 semanas 3 meses	1b	
Tramadol	NR	NR	2++	Crow C ²³ , 2016
Tramadol + paracetamol	37,5 + 325	NR	2++	
Pregabalina	75 a 600	NR	2+	
Gabapentina	1200 a 2400	NR	1++	
Quetiapina	NR	NR	2+	
Ciclobenzaprina	10 a 40	12 semanas	2+	
Ciclobenzaprina	1 a 4*	8 semanas	2+	
Pramipexol	0,25 a 4,5	14 semanas	2+	
Ciclobenzaprina	10 a 40	NR	NR	Díaz TP ²⁴ , 2011
Pregabalina	300 a 450	NR	NR	
Tramadol + paracetamol	37,5 + 325	NR	NR	
Paracetamol	NR	NR	NR	
Tramadol	NR	NR	NR	Thieme K ²⁵ , 2017
Pregabalina	NR	NR	NR	

Ciclobenzaprina	NR	NR	NR	Thieme K ²⁵ , 2017
Paracetamol	1 g	NR	NR	
Tramadol	50	NR	NR	
Paracetamol + tramadol	350 + 12,5	NR	NR	
Ciclobenzaprina	10 a 30	CP	NR	Rivera J ²⁶ , 2006
Zolpidem	10	CP	NR	
Zopiclona	7,5	CP	NR	
Alprazolam	1 mg	NR	NR	
Pregabalina	150 a 450	NR	NR	Schmerzgesellschaft
Quetiapina	50 a 300	NR	NR	D ²⁷ , 2017
Opioides leves	NR	NR	B1 ^{a,b} , C2 ^{d,c}	
Tramadol	NR	NR	A2 ^a , A3 ^{e,f} , C2 ^{b,c}	
Paracetamol	NR	NR	D ^{b,e}	
AINES	NR	NR	D ^{b,c,d} , C2 ^e	Ángel García D ⁴ , 2016
Gabapentina	NR	NR	A3 ^d , C2 ^{b,f}	
Ciclobenzaprina	NR	NR	A1 ^{d,e,f} , A2 ^b , A3 ^c	
Glicocorticoides	NR	NR	A3 ^e	
Tramadol	NR	NR	NR	
Acetaminofeno	NR	NR	NR	
Codeína	NR	NR	NR	
Oxicodona	NR	NR	NR	
Fentanil	NR	NR	NR	
Morfina	NR	NR	NR	
Tizanidina	0,5 a 3	NR	NR	
Ciclobenzaprina	NR	NR	NR	
Bupropiona	NR	NR	NR	Jay GW ⁷ , 2015
Tropisetrona	NR	NR	NR	
Ondansetrona	NR	NR	NR	
Alprazolam	NR	NR	NR	
Temazepam	NR	NR	NR	
Clonazepam	NR	NR	NR	
Olanzapina	NR	NR	NR	
Zolpidem	NR	NR	NR	
Zopiclona	NR	NR	NR	
Pramipexol	NR	NR	NR	
Ropinirol	NR	NR	NR	

CP: Curto período. NR: Não Relatado. AINES: Anti-inflamatórios não esteroides. De acordo com EULAR^a (2016)¹ (2008)⁴, AWMF^b, Canadense^c, UoT 2009^d, MSE 2011^e, MCIC 2011^f. EULAR: European League Against Rheumatism. AWMF: The Association of the Scientific Medical Societies in Germany. CPS: Canadian Pain Society. UoT: University of Texas. MSE: Ministerio de Sanidad de España. MCIC: Ministerio de Ciencia e & Innovación Cataluna, España. *O tratamento noturno com baixas doses de Ciclobenzaprina (1 a 4 mg/dia) melhorou os principais sintomas da fibromialgia, apresentando efeito na falta de sono não reparador, na fadiga e no humor. **As altas doses de pregabalina usadas em ensaios

clínicos e recomendadas em formulários raramente são utilizadas na prática clínica. Quando administrada em monoterapia, a pregabalina na dose de 450 mg/dia melhorou a dor e o sono.

O Ministério da Saúde brasileiro não recomenda o uso da pregabalina por causa dos efeitos adversos que o fármaco apresenta, porém considera seu uso eficaz para o tratamento da FM.²³

A revisão da literatura de Kia S *et al.* apresenta que, de acordo com a diretriz AWMF, a pregabalina pode ser utilizada (150 a 450 mg/dia) por um período limitado se o tratamento com a amitriptilina não for possível.¹

Discussão

Esta revisão bibliográfica identificou 19 estudos sobre o manejo da FM e foi possível observar distintas abordagens sobre o tratamento farmacológico da doença. Quanto as características dos estudos, percebeu-se que o continente europeu foi o que mais apresentou publicações sobre o seu manejo farmacológico, dado provavelmente relacionado a prevalência da doença em alguns países, como Alemanha (de 0,5 a 5,8%) e Espanha (de 2,3 - 2,4%)¹², justificando o maior interesse por investigar de forma aprofundada a FM. As diretrizes identificadas utilizaram, basicamente, de métodos de revisão da literatura para sintetizar as recomendações e classificar quanto ao seu nível de evidência. Foi identificado que as principais ferramentas para mensuração do nível de evidência foram o GRADE, AGREE e o Centre for Evidence-Based Medicine (Oxford).

Em relação às recomendações e indicações das diretrizes, na maioria dos documentos selecionados, a amitriptilina foi amplamente recomendada para o tratamento da FM na faixa de dose de 10 a 60 mg/dia, embora a maioria da

classificação dos níveis de evidência foram considerados fracos. A amitriptilina é um medicamento da classe dos antidepressivos tricíclicos utilizado para o controle da dor crônica, neuropática e da FM. Em uma revisão sistemática foi identificado que ela pode produzir uma resposta benéfica de alívio da dor em uma proporção de 1:4 pacientes em comparação com placebo e uma proporção de 1:3 de efeitos adversos. Desse modo, os efeitos adversos da amitriptilina podem fazer com que o paciente interrompa o tratamento.²⁹

Na classe dos IRSN, a duloxetina foi indicada em todos os estudos na faixa de dose de 60 a 120 mg/dia. Além dela, milnaciprano também é amplamente recomendado e possui indicação para o tratamento. A duloxetina apresenta um maior número de ensaios clínicos atuais, com amostras representativas e melhor qualidade e rigor metodológico, justificando o porquê de o nível de evidência destes medicamentos ser considerado de alta qualidade.³⁰ Em uma revisão sistemática, foi identificado que a duloxetina reduz e alivia a dor em até 30% (RR: 1,31, IC 95% 1,19 até 1,44) e em até 50% (RR:1,46, IC 95% 1,28 até 1,67).³¹

Foram identificados ainda os analgésicos, opioides e outras classes de medicamentos para o manejo da FM. Alguns estudos sugerem que os pacientes com FM consomem de 60 a 90% de medicamentos sujeitos a prescrição médica e mais de 66% dos pacientes consomem medicamentos de venda livre.^{32,33} A literatura sinaliza que para certos tipos de dor, como a da FM, o uso de opioides não é a primeira escolha de tratamento.³⁴

Para o manejo da FM, os medicamentos pregabalina, duloxetina e milnaciprano são aprovados pela *Food and Drug Administration* (FDA) com base em seu efeito clinicamente significativo e prolongado para o alívio da dor em ensaios de

monoterapia. O tratamento da FM deve ser avaliado de maneira integral, além do sintoma da dor, considerando o efeito de outras comorbidades, condição geral do paciente e a sua qualidade de vida.⁵

De acordo com os resultados encontrados nesta revisão, percebeu-se o predomínio do tratamento da FM com os medicamentos amitriptilina, duloxetina, pregabalina, analgésicos e opioides. Atualmente, considera-se a amitriptilina como primeira escolha para o tratamento da FM, mas novas pesquisas sugerem que a duloxetina e a pregabalina têm uma resposta melhor no alívio da dor.^{29,30}

Em relação a duração de tratamento preconizada por estes documentos, observou-se que na classe dos antidepressivos, a amitriptilina foi o único medicamento com recomendação de duração de tratamento que poderia variar de 2 a 6 meses. De fato, alguns ensaios clínicos realizados comparando amitriptilina *versus* placebo identificaram melhora na intensidade da dor em até 50% em um período de 8 a 14 semanas, no entanto, não foram encontrados estudos observacionais que tenham avaliado a duração de tratamento. Na classe dos ISRS e dos ISRNS, a duloxetina foi sinalizada com uma duração de tratamento que poderia variar de 2 semanas até 6 meses.³¹

Este trabalho apresentou como limitações a utilização de uma única fonte de base de dados para a extração dos estudos e também não foi realizada a análise das referências utilizadas nos artigos incluídos nesta revisão da literatura. Considerando que foi realizada uma busca manual por documentos oficiais e o número limitado de diretrizes dos países selecionados, pode ser que algum estudo relevante para o objetivo da pesquisa não esteja incluído.

Conclusões

Este estudo contribuiu para uma visualização do panorama de tratamento da FM no mundo, identificando a complexidade existente no manejo do paciente e os principais desafios encontrados na escolha de um tratamento padrão e que seja efetivo e seguro para esta condição clínica. Nossos achados mostram que existem distintas abordagens que são recomendadas, a exemplo da amitriptilina como tratamento de primeira escolha em muitas diretrizes. No entanto, essas recomendações são embasadas com níveis de classificação de evidência baixos, indicando que estas necessitam de mais estudos. Além disso, a maioria das diretrizes não apresenta uma duração de tratamento estabelecida, o que direciona a prática clínica a tratar de maneira distinta os pacientes com FM. Desse modo, tanto estudos clínicos quanto de revisões são importantes para dar base nas decisões na área da saúde e sintetizar o panorama global dos tratamentos que podem ser utilizados na prática clínica.

Referências

- 1) Kia S, Choe E. Update on Treatment Guideline in Fibromyalgia with Focus on Pharmacology. *Biomedicines*. 2017;8;5(2):1-24.
- 2) Häuser W, Alblin J, Fitzcharles MA, Littlejohn G, Luciano JV, Usui C, Walitti B. Fibromyalgia. *Nat Rev Dis Primers*. 2015;13;1:15022:1-16.
- 3) Häuser W. Fibromyalgia syndrome: Basic knowledge, diagnosis and treatment. *Med Monatsschr Pharm*. 2016;39(12):504-11.
- 4) Ángel García D, Martínez Nicolás I, Saturno Hernández PJ. Clinical approach to fibromyalgia: Synthesis of Evidence-based recommendations, a systematic review. *Reumatol Clin*. 2016;12(2):65-71.
- 5) Arnold LM, Clauw DJ. Challenges of implement fibromyalgia treatment guidelines in current clinical practice. *Postgrad Med*. 2017;129(7):709-714.
- 6) Laroche F. Fibromialgia. *Rev Prat*. 2019;69(6):649-651.
- 7) Jay GW, Barkin RL. Fibromyalgia. *Dis Mon*. 2015;61(3):66-111.
- 8) Macfarlane GJ, Kronisch C, Dean LE, Atzeni F, Häuser W, Fluß E, et al. EULAR revised recommendations for the management of fibromyalgia. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(2):318-328.
- 9) Halpern R, Shah SN, Cappelleri JC, Masters ET, Clair A. Evaluating Guideline-recommended Pain Medication Use Among Patients with Newly Diagnosed Fibromyalgia. *Pain Pract*. 2016;16(8):1027-1039.
- 10) Cabo-Meseguer A, Cerdá-Olmedo G, Trillo Mata JL. Fibromyalgia: Prevalence, epidemiologic, profiles and economic costs. *Med Clin (Barc)*. 2017;22;149(10):441-448.

- 11) Häuser W, Ablin J, Perrot S, Fitzcharles MA. Management of fibromyalgia: practical guides from recent evidence-based guidelines. *Pol Arch Intern Med.* 2017;4;127(1):47-56.
- 12) Marques AP, Espírito Santo AS, Berssaneti AA, LA Matsutani, SL King Yuan. A prevalência de fibromialgia: atualização da revisão de literatura. *Rev Bras Reumatol.* 2017;57(4):356–363.
- 13) Häuser W, Perrot S, Clauw DJ, Fitzcharles MA. Unravelling Fibromyalgia-Steps Toward Individualized Management. *J Pain.* 2018;19(2):125-134.
- 14) Higgs JB. Fibromyalgia in Primary Care. *Prim Care.* 2018;45(2):325-341.
- 15) Chinn S, Caldwell W, Gritsenko K. Fibromyalgia Pathogenesis and Treatment Options Update. *Curr Pain Headache Rep.* 2016;20(4):25.
- 16) Heymann RE, Paiva ES, Junior MH, Pollak DF, Martinez JE, Provenza JR. Consenso brasileiro do tratamento da fibromialgia. *Rev Bras Reumatol* 2010;50(1):56-66.
- 17) Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Atenção à Saúde. Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas. Brasília, DF; 2014.
- 18) Agarwal A, Oparin Y, Glick L, Fitzcharles MA, Adachi JD, Cooper MD *et al.* Attitudes Toward and Management of Fibromyalgia: A National Survey of Canadian Rheumatologists and Critical Appraisal of Guidelines. *J Clin Rheumatol.* 2018;24(5):243-249.
- 19) Krasselt M, Baerwald C. Fibromyalgia: current recommendations for diagnosis and therapy. *Dtsch med Wochenschr* 2018;143(15):1103-1108. Erratum in: *Dtsch Med Wochenschr.* 2018;143(15):e1.

- 20) Fitzcharles, M. A., Ste-Marie, P. A., Goldenberg, D. L., et al. 2012 Canadian Guidelines for the diagnosis and management of fibromyalgia syndrome: executive summary. *Pain Res Manag.* 2013;18(3):119-126.
- 21) Sommer C, Alten R, Bär KJ, Bernateck M, Brückle W, Friedel E. Drug therapy of fibromyalgia syndrome: Updated guidelines 2017 and overview of systematic review articles. *Schmerz.* 2017;31(3):274-284.
- 22) Evcik D, Ketenci A, Sindel D. The Turkish Society of Physical Medicine and Rehabilitation (TSPMR) guideline recommendations for the management of fibromyalgia syndrome. *Turk J Phys Med Rehab.* 2019;65(2):111-123.
- 23) Sociedad Argentina de Reumatología. Guías argentinas de práctica clínica en el diagnóstico y tratamiento de la fibromialgia. 2016 [Acesso em 04 de dez. 2019]. Disponível em: https://www.reumatologia.org.ar/recursos/guia_fibromialgia_2016.pdf
- 24) Ministerio de Sanidad (Espanha), Política Social e Igualdad. Fibromialgia. Barcelona; 2011.
- 25) Thieme K, Turk DC. Recommendations for treatment of fibromyalgia: Where will we stand in 10 years? *Schmerz.* 2017;31(2):170-178.
- 26) J. Rivera, C. Alegre, F.J. Ballina, J. Carbonell, L. Carmona, B. Castel, et al. Documento de consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre la fibromialgia. *Reumatol Clin.* 2006;2 Supl 1: S55-66.
- 27) Deutsche Schmerzgesellschaft. Definition, Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie des Fibromyalgiesyndroms. 2017 [acesso em 04 de dez. 2019]. Disponível em:
https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/145004p_S3_Fibromyalgiesyndrom_2017-03.pdf

- 28) Department of Health and Human Services (United State). Pain Management Best Practices Inter-Agency Task Force Report: Updates, Gaps, Inconsistencies, and Recommendations; 2019.
- 29) Moore AR, Derry S, Dominic Aldington, Cole P, Wiffen PJ. Amitriptyline for fibromyalgia in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015; 2015(7):1-44.
- 30) Häuser W, Petzke F, Üçeyler N, Sommer C. Comparative efficacy and acceptability of amitriptyline, duloxetine and milnacipran in fibromyalgia syndrome: a systematic review with meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50(3):532-43.
- 31) Lian YN, Wang Y, Zhang Y, Yang CX. Duloxetine for pain in fibromyalgia in adults: a systematic review and a meta-analysis. *Int J Neurosci*. 2019;18:1-12.
- 32) Schaefer C, Mann R, Masters ET, Cappelleri JC, Daniel SR, Zlateva G et al. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50(3):532-43.
- 33) Lacasse A, Bourgault P, Choinière M. Fibromyalgia-related costs and loss of productivity: a substantial societal burden. *BMC Musculoskelet Disord*. 2016;16;17:168:1-9.
- 34) Coluzzi F, Taylor R Jr., Pergolizzi JV Jr., Mattia C, Raffa RB. Orientação para boa prática clínica para opioides no tratamento da dor: os três "Ts" – titulação (teste), ajustes (individualização), transição (redução gradual). *Rev Bras Anesthesiol*. 2016;66(3):310-317.
- 35) Manterola D Carlos, Zavando M Daniela. Cómo interpretar los "Niveles de Evidencia" en los diferentes escenarios clínicos. *Rev Chil Cir*. 2009;61(6): 582-595.
- 36) Avaliação de Tecnologias de Saúde & Políticas Informadas por Evidências. 2017 [acesso em 2 de jan. 2020].
- Disponível em: http://www.saude.sp.gov.br/resources/instituto-de-saude/homepage/pdfs/avaliacao_tecnologia_saudepolticas_inf_evidencias.pdf

37) Ministério da Saúde, Departamento de Ciência e Tecnologia, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Diretrizes metodológicas: Sistema GRADE- Manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde. Brasília (DF); 2014 [acesso em 02 de jan. 2020].

Disponível em:

http://conitec.gov.br/images/Artigos_Publicacoes/Diretrizes/GRADE.pdf

Anexo 1: Níveis de Evidência Científica

O Advancing Guideline Development, Reporting, and Evaluation in Health Care (AGREE) é utilizado com o objetivo de identificar a variabilidade na qualidade das diretrizes. É uma forma de avaliar o rigor metodológico e a transparência em relação ao desenvolvimento de uma diretriz clínica. Desse modo, possibilita a análise sobre o método que foi utilizado para a elaboração das diretrizes clínicas, o conteúdo das recomendações finais e os fatores relacionados com a sua aceitação.

O Advancing Guideline Development, Reporting, and Evaluation in Health Care II (AGREE II) possui 23 itens que abrange seis domínios de qualidade com uma escala Likert de 1 a 7 (1: discordo totalmente a 7: concordo totalmente) para pontuação de cada item. Apresenta os seguintes domínios: escopo e finalidade; envolvimento das partes interessadas; rigor do desenvolvimento; clareza e apresentação; aplicabilidade; e independência editorial. O domínio “escopo e finalidade” é relativo ao objetivo geral da diretriz, às questões específicas de saúde e à população-alvo. O “envolvimento das partes interessadas” é avaliação sobre o grau em que a diretriz representa os pontos de vista de seus usuários e se os indivíduos de todos os grupos profissionais relevantes foram representados. O domínio “rigor do desenvolvimento” é específico para a avaliar se os métodos sistemáticos foram usados para a busca de evidências. A “clareza da apresentação” é em relação à linguagem, estrutura e ao formato da diretriz. Já o domínio “aplicabilidade” avalia as questões que são pertinentes à implementação da diretriz, considerando as barreiras organizacionais e os recursos relacionados à sua utilização. A “independência editorial” considera os conflitos de interesse na formulação das recomendações.

Fonte: Avaliação de Tecnologias de Saúde & Políticas Informadas por Evidências, 2017

Tabela 5. Classificação do grau de recomendação e dos níveis de evidência - Centre for Evidence-Based Medicine, Oxford

Grau de Recomendação	Nível de Evidência	Tratamento, Prevenção e Etiologia	Prognóstico
A	1A	Revisão sistemática de ensaios clínicos controlados e randomizados	Revisões sistemáticas de estudos de coorte com homogeneidade ou que seja incluído resultados comparáveis e validados em diferentes populações
	1B	Ensaio clínico individual com nível de confiança estreito	Estudos de coorte individuais com um seguimento maior de 80% de coorte e validados em apenas uma população
	1C	Eficiência demonstrada pela prática clínica	Resultado a partir de sua efetividade e não de sua eficácia demonstrada por meio de um estudo de coorte
B	2A	Revisão sistemática de estudo de coorte com homogeneidade	Revisão sistemática de estudo de coorte retrospectiva ou de grupos controle não tratados em um ensaio clínico com homogeneidade
	2B	Estudo de coorte individual com seguimento inferior a 80% (incluindo ensaios clínicos de baixa qualidade)	Estudo de coorte retrospectivo e o seguimento de controle não tratados em um ensaio clínico
	2C	Observação de resultados terapêuticos	Observação de evoluções clínicas
	3A	Revisão sistemática e estudos de casos controle com homogeneidade	-

B	3B	Estudos individuais de caso-controle	-
C	4	Relato de casos, estudos de coorte e de caso-controle de baixa qualidade	Relatos de casos e estudos de coorte de prognóstico de baixa qualidade
D	5	Opinião de especialistas	Opinião de especialistas

Fonte: Manterola D Carlos *et al.*, 2009

Tabela 6. Classificação dos níveis de evidência - Grading Recommendations Assessment, Development and Evaluation system (GRADE)

Nível de evidência	Significado	Fonte dos Resultados
A	Alta	Ensaio clínico randomizado e estudos observacionais bem conduzidos nos quais os efeitos não podem ser justificados por potenciais vieses
B	Moderada	Ensaio clínico randomizado com problemas na forma como foram conduzidos e estudos observacionais que apresentam benefício forte, com delineamento sem vieses
C	Baixa	Ensaio clínico randomizado que apresentam desfecho substituto e outras limitações significativas, estudos observacionais (estudos de coorte e caso-controle), relato de casos e série de casos

Fonte: Diretrizes metodológicas: Sistema GRADE- Manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde / Ministério da Saúde, 2014

De acordo com o grau de recomendação pelo método Grading Recommendations Assessment, Development and Evaluation system (GRADE), o grau 1 significa uma recomendação forte para a intervenção, já o 2 é uma indicação fraca para o tratamento.

Fonte: Diretrizes metodológicas: Sistema GRADE- Manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde / Ministério da Saúde, 2014

Tabela 7. Classificação dos níveis de evidência - Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)

Nível de Evidência	Interpretação
1++	Meta-análise de alta qualidade, revisão sistemática de ensaio clínico ou ensaio clínico de alta qualidade com mínimo risco de viés
1+	Meta-análise bem realizada, revisão sistemática de ensaio clínico ou ensaio clínico bem realizado com pouco risco de viés
1-	Meta-análise, revisão sistemática de ensaio clínico ou ensaio clínico com alto risco de viés
2++	Revisão sistemática de alta qualidade de estudos de coorte ou de caso- controle. Estudos de coorte ou de caso-controle com risco muito baixo de viés e com alta probabilidade de estabelecer uma relação causal.
2+	Estudos de coorte ou de caso-controle bem realizado com baixo risco de viés e com uma moderada probabilidade de estabelecer uma relação causal
2-	Estudos de coorte ou de caso-controle com alto risco de viés e risco significativo de que a relação não seja causal
3	Estudos não analíticos
4	Opinião de especialistas

Fonte: Manterola D Carlos *et al.*, 2009

Tabela 8. Classificação dos níveis de evidência - Sistema Unificado de Gradación de la Evidencia

Nível de Evidência	Critério
A 1	Vários ensaios aleatorizados com $p < 0,01$ com meta-análise.
2	Vários ensaios aleatorizados com $p < 0,01$ sem meta-análise

A	3	Apenas um método clínico aleatorizado com $p < 0,01$
B	1	Estudos observacionais comparativos com diferenças estatísticas
	2	Estudos observacionais não comparativos
	3	Relato de caso
C	1	Uma meta-análise sem diferenças significativas
	2	Número de estudos insuficiente para uma meta-análise, ensaios clínicos aleatorizados com diferenças significativas, ensaios clínicos aleatorizados com resultados inconsistentes
	3	Não há estudos disponíveis ou a literatura disponível não é útil
D		Não há estudos disponíveis ou a literatura disponível não é útil

Fonte: Angel Garcia D *et al.*, 2016

Tabela 9. Grau de recomendação do Sistema Unificado de Gradación de La Evidencia

Grau de Recomendação	Interpretação
Tipo A (deve ser feito)	Sugere-se aplicar o tratamento nos casos elegíveis. Os benefícios são maiores que os possíveis efeitos adversos.
Tipo B (pode ser feito)	Sugere-se aplicar o tratamento. Os benefícios são maiores que os possíveis efeitos adversos.
Tipo C	Não existe recomendação contra o tratamento. Os benefícios e os efeitos adversos estão em equilíbrio. Não é recomendado na prática clínica diária.
Tipo D	A recomendação é contra o tratamento. A evidência sugere que os efeitos adversos são superiores aos benefícios.
Tipo I	A evidência é fraca ou insuficiente para optar a favor ou contra.

Fonte: Angel Garcia D *et al.*, 2016

Anexo 2: Normas da Revista

Instruções aos Autores

Escopo e política

A **Revista Brasileira de Reumatologia (RBR)** publica artigos sobre temas reumatológicos e correlatos, após análise por seu Conselho Editorial. A RBR é catalogada no Web of Science, PUBMED/MEDLINE, Lilacs (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde), Scopus, Index Copernicus e Scielo (Scientific Electronic Library Online).

Ao submeter o manuscrito, os autores assumem a responsabilidade de o trabalho não ter sido previamente publicado nem estar sendo analisado por outra revista. Os manuscritos devem ser inéditos, ter sido objeto de análise e com anuência de todos os autores.

Artigos aceitos para publicação passam a ser propriedade da revista.

A abreviatura de seu título é **Rev Bras Reumatol**, que deve ser usada em bibliografias, notas de rodapé e em referências bibliográficas.

Não há taxas para submissão e avaliação de artigos.

A Revista adota o sistema iThenticate para todos os manuscritos submetidos; na identificação de alto índice de pareamento os arquivos são submetidos a avaliação pelos editores.

Os manuscritos serão avaliados inicialmente por editor-chefe e/ou editor associado, e se considerado em conformidade com formato e escopo da Revista, seguirão para avaliação por no mínimo dois revisores com conhecimento científico na área de pesquisa, de procedência nacional ou estrangeira. Após as devidas correções e possíveis sugestões, o manuscrito receberá os pareceres favoráveis ou desfavoráveis dos revisores, que subsidiarão a subsequente reavaliação e recomendação de aceite ou rejeição pelo editor associado. As decisões finais serão de responsabilidade do editor-chefe”.

Forma e preparação de manuscritos

A Revista Brasileira de Reumatologia, órgão oficial da Sociedade Brasileira de Reumatologia, foi fundada em 1957 e é publicada bimestralmente. A revista publica artigos originais, artigos de revisão, comunicações breves, relatos de casos e cartas aos editores.

O manuscrito deve ser submetido *online* através do *site*:

<https://www.evise.com/profile/#/BJR/login>

Secretaria Editorial RBR

Revista Brasileira de Reumatologia Av. Brigadeiro Luiz Antonio, 2.466 – conj. 93-94 CEP: 01402-000 – São Paulo – SP – Brasil Tel./fax: (11) 3289-7165 e-mail: rbreumatol@terra.com.br.

APRESENTAÇÃO DO MANUSCRITO

O manuscrito pode ser submetido em português ou inglês, em espaço duplo, com margens de 2,5 cm. No texto não devem ser empregadas abreviaturas não convencionais, gírias (jargões) médicas ou redação tipo telegráfica. A citação de medicamentos e produtos farmacêuticos deve ser feita utilizando-se apenas a nomenclatura farmacológica, sem menção do nome comercial.

ESTRUTURA DO MANUSCRITO

*Manuscript**, *Title Page**, *Cover Letter* e *Author Agreement** devem ser enviados em arquivos individuais. Tabelas e figuras devem ser numeradas conforme citadas no texto e enviadas em arquivos separados, com títulos e legendas correspondentes. (*arquivos obrigatórios)

Página do título

Deve conter: a) título do artigo; b) nome completo dos autores e sua titulação mais importante; c) departamento(s) e instituição(ões) onde se originou o trabalho; d) nome, endereço completo e e-mail válido do autor responsável para correspondência; e) conflito de interesse e agências financiadoras relevantes; f) título resumido com no máximo 60 caracteres.

Author Agreement

É o documento no qual os autores declaram a originalidade do manuscrito, além de aprovarem o artigo objeto da submissão, a autoria e a ordem da lista de autores. Deve ser assinado por todos os autores. A seguir é apresentado um modelo.

Caro Editor,

Os autores, abaixo assinados, declaram que este manuscrito é original, não foi publicado antes e não se encontra submetido para qualquer outra publicação.

Gostaríamos de pedir a atenção do Editor para a presente publicação de nós autores, referente a aspectos do presente manuscrito submetido. Confirmamos que o manuscrito foi lido e aprovado por todos os autores signatários e que não há nenhum outro autor a fazer parte senão os listados. Confirmamos também que a ordem dos autores listada no manuscrito foi aprovada por todos.

Entendemos que o Autor para Correspondência será o único contato para o processo editorial. Ele será o único responsável pela comunicação com os demais autores acerca do progresso da submissão, da revisão do manuscrito e de sua aprovação final.

(Assinatura de todos os autores)

Artigo Original

Deve conter: página do título, página de resumo com palavras-chave, introdução, material e métodos ou pacientes e métodos, resultados e discussão, agradecimentos, referências, tabelas, figuras e legendas das figuras. Não deve exceder 5.000 palavras, incluindo-se as referências e excluindo-se a página do título, resumo, tabelas e legendas. Pode exibir até seis figuras ou tabelas e até 50 referências.

Página de resumo

Deve conter: a) objetivo, métodos, resultados e conclusões, não excedendo 250 palavras; b) três a cinco palavras-chave.

Introdução

A finalidade dessa seção é definir o propósito e as razões para a realização do trabalho. Não se recomenda extensa revisão da literatura.

Pacientes e métodos ou Material e métodos

Deve incluir informações suficientes que permitam a reprodução do trabalho e, quando pertinente, a aprovação pelo Comitê de Ética institucional. Os métodos empregados na análise estatística devem sempre ser citados.

Resultados

Devem ser claros e concisos. Tabelas e gráficos não devem duplicar informações.

Discussão

Deve ser concisa, interpretando os resultados no contexto da literatura atual. É conveniente não ultrapassar a metade do número de páginas do trabalho completo.

Agradecimentos

Apenas às pessoas que contribuíram, por exemplo, com técnicas, discussão e envio de pacientes. Auxílio financeiro deve ser referido na página do título.

Referências

Devem ser citadas no texto em algarismos arábicos, sobrescritos e depois da pontuação, sem parênteses ou colchetes. A numeração deve ser sequencial, de acordo com a ordem de citação no texto. Nas referências com mais de seis autores, devem ser citados os seis primeiros, seguidos pela expressão *et al.* Sugere-se a utilização dos programas Reference Manager ou Endnote, seguindo-se o estilo Vancouver. Exemplos de referência para diferentes formatos são apresentados a seguir. Os autores devem consultar o NLM's Citing Medicine para mais informações sobre os formatos das referências.

Artigo de revista

1. Rivero MG, Salvatore AJ, Gomez-Puerta JA, Mascaro JM, Jr., Canete JD, Munoz-Gomez J *et al.* Accelerated nodulosis during methotrexate therapy in a patient with systemic lupus erythematosus and Jaccoud's arthropathy. *Rheumatology (Oxford)* 2004; 43(12):1587-8.

Artigo extraído de endereço eletrônico

2. Cardozo JB, Andrade DMS, Santiago MB. The use of bisphosphonate in the treatment of avascular necrosis: a systematic review. *Clin Rheumatol* 2008. Available from: <http://www.springerlink.com.w10069.dotlib.com.br/content/I05j4j3332041225/fulltext.pdf>. [Accessed in February 24, 2008].

Livro

3. Murray PR, Rosenthal KS, Kobayashi GS, Pfaller MA. Medical microbiology. 4th ed. St. Louis: Mosby; 2002.

Tabelas e Figuras

Cada tabela ou figura deverá ser numerada em algarismo arábico e enviada em arquivo separado (.jpg, .tif, .png, .xls, .doc) com 300 dpi no mínimo. Título e legenda devem estar no mesmo arquivo da figura ou tabela a que se referem. Tabelas e ilustrações devem ser autoexplicativas, com informações suficientes para sua compreensão sem que se tenha de recorrer ao trabalho. Fotomicrografias devem incluir a escala apropriada.

Artigo de Revisão

Revisões, preferencialmente sistemáticas, podem ser submetidas à RBR, devendo abordar com profundidade um tema de interesse para o reumatologista. Não apresentam estruturação padronizada, prescindindo de introdução ou discussão. Devem apresentar resumo sem subdivisões, com três a cinco palavras-chave, e não devem exceder 6.000 palavras, incluindo-se as referências e excluindo-se a página do título, resumo, tabelas e legendas. Podem exibir até cinco figuras ou tabelas e até 70 referências.

Relato de Caso

Deve incluir resumo e palavras-chave, sem necessidade de subdivisões. O texto, porém, apresenta as seguintes seções: introdução, que deve ser concisa; relato de caso, contendo a descrição e a evolução do quadro clínico, exames laboratoriais, ilustrações e tabelas (que substituem as seções material e métodos e resultados);

e discussão. Deve conter no máximo seis autores, e não deve exceder 1.500 palavras, incluindo-se as referências e excluindo-se a página do título, resumo, tabelas e legendas. Pode exibir até duas figuras ou tabelas e até 15 referências.

Comunicação breve

Aborda um ponto ou detalhe específico de um tema. Deve incluir resumo com no máximo 250 palavras, e três a cinco palavras-chave. O texto não necessita subdivisões, deve ter até 2.500 palavras incluindo-se as referências e excluindo-se a página do título, resumo, tabelas e legendas. Pode exibir até três figuras ou tabelas e até 25 referências.

Regras para aplicar tempos verbais apropriados de acordo com o contexto ou seção

Contexto ou seção	Tempo verbal apropriado
Resumo	Passado
Introdução	Presente, quando se referir a fatos estabelecidos e conhecimento prévio
Métodos, materiais e resultados	Passado
Discussão/Conclusão	Combinado de passado (quando se referir a resultados obtidos no trabalho) e presente (quando se referir a fatos estabelecidos e conhecimento prévio); às vezes

	pode ser utilizado o futuro (especialmente quando se referir a perspectivas de trabalhos a serem realizados)
Atribuições	Passado Ex.: Andrade et al. relataram...
Descrição de Tabelas e Figuras	Presente
Conhecimento estabelecido e resultados prévios	Presente

Regras gerais para se obter uma boa escrita em um artigo científico:

1. Prefira a voz ativa
2. As sentenças devem ser curtas, claras e objetivas
3. A unidade de medida deve ser abreviada quando empregada com valores numéricos (p. ex., 1 mg), mas escrita por extenso quando separada de valor numérico. Utilize o Sistema Internacional de Unidades (*SI units*) para definir as unidades de medida. Lembre-se de deixar um espaço entre o número e a unidade (p. ex., 10 mg/dL), exceto quando for porcentagem, que deve estar junto (p. ex., 70%). O plural das unidades de medida é a mesma forma do singular (p. ex., 1 mL, 10 mL; 1 h, 10 h). Quando iniciarem a frase, os números devem estar por extenso, e não em algarismo arábico
4. Defina a abreviação na primeira vez que aparecer no texto principal. Após a definição, use sempre a abreviação em vez da forma por extenso. Evite o uso de abreviações no título e no resumo

5. Ao escrever em inglês, não utilize contrações (p. ex., prefira *does not* em vez de *doesn't*)

Livro recomendado: Rogers SM. *Mastering scientific and medical writing: a self-help guide*. Berlin: Springer; 2007.

Considerações éticas e legais

A RBR segue as normas do *Uniform Requirements for Manuscripts (URM) Submitted to Biomedical Journals* desenvolvidas pelo *The International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE)* - fevereiro de 2006.

Conflito de interesse

A confiança pública no processo de revisão por pares e a credibilidade dos artigos publicados dependem, em parte, de como o conflito de interesse é administrado durante a redação, a revisão por pares e a decisão editorial. O conflito de interesse existe quando um autor (ou instituição do autor), revisor ou editor tem relações financeiras ou pessoais que influenciem de forma inadequada (viés) suas ações (tais relações são também conhecidas como duplo compromisso, interesses conflitantes ou fidelidades conflitantes). Essas relações variam entre aquelas com potencial insignificante até as com grande potencial para influenciar o julgamento, e nem todas as relações representam verdadeiro conflito de interesse. O potencial conflito de interesse pode existir dependendo se o indivíduo acredita ou não que a relação afete seu julgamento científico. Relações financeiras (tais como emprego, consultorias, posse de ações, testemunho de especialista pago) são os conflitos de interesse mais facilmente identificáveis e os mais suscetíveis de minar a

credibilidade da revista, dos autores e da própria ciência. No entanto, podem ocorrer conflitos por outras razões, tais como relações pessoais, competição acadêmica e paixão intelectual.

Consentimento informado

Os pacientes têm o direito à privacidade, que não deve ser infringida sem o consentimento informado. A identificação de informações, incluindo os nomes dos pacientes, iniciais ou números no hospital, não devem ser publicadas em descrições, fotografias e genealogias, a menos que a informação seja essencial para os propósitos científicos e o paciente (ou responsável) dê o consentimento livre e esclarecido para a publicação. O consentimento informado para este propósito requer que o manuscrito a ser publicado seja mostrado ao paciente. Os autores devem identificar os indivíduos que prestam assistência a escrever e divulgar a fonte de financiamento para essa assistência. Detalhes identificadores devem ser omitidos se não são essenciais. O anonimato completo é difícil de se conseguir; no entanto, no caso de qualquer dúvida, o consentimento deve ser obtido. Por exemplo, mascarar a região ocular em fotografias de pacientes é uma proteção de anonimato inadequada. Se as características de identificação são alteradas para proteger o anonimato, como na linhagem genética, os autores devem garantir que as alterações não distorçam o significado científico. Quando o consentimento informado foi obtido, ele deve ser indicado no artigo publicado.

Princípios éticos

Ao relatar experimentos em seres humanos, os autores devem indicar se os procedimentos seguidos estiveram de acordo com os padrões éticos do comitê

responsável por experimentação humana (institucional e nacional) e com a Declaração de Helsinki de 1975, revisado em 2000. Se houver dúvida se a pesquisa foi realizada em conformidade com a Declaração de Helsinki, os autores devem explicar a razão para sua abordagem e demonstrar que o corpo de revisão institucional aprovou explicitamente os aspectos duvidosos do estudo. Ao relatar experimentos com animais, os autores devem indicar se as orientações institucionais e nacionais para o cuidado e a utilização de animais de laboratório foram seguidas.

Registro de ensaios clínicos

Os ensaios clínicos devem ser registrados segundo recomendação da OMS em www.who.int/ictcp/en/. A definição de ensaios clínicos incluem ensaios preliminares (fase I): um estudo prospectivo com o recrutamento de indivíduos submetidos a qualquer intervenção relacionada à saúde (medicamentos, procedimentos cirúrgicos, aparelhos, terapias comportamentais, regime alimentar, mudanças nos cuidados de saúde) para avaliar os efeitos em desfechos clínicos (qualquer parâmetro biomédico e de saúde, inclusive medidas farmacocinéticas e reações adversas). A RBR tem o direito de não publicar trabalhos que não cumpram estas e outras normas legais e éticas explicitadas nas diretrizes internacionais.

Financiamento e apoio

Os autores devem, também, informar se receberam financiamento ou apoio de instituições como CNPq, CAPES, Fundos Remanescentes da SBR, instituições universitárias, laboratórios etc.

Secretaria Editorial RBR

Revista Brasileira de Reumatologia

Av. Brigadeiro Luiz Antonio, 2.466 - conj. 93-94

CEP: 01402-000 - São Paulo - SP - Brasil

Tel./fax: (11) 3289-7165

e-mail: rbreumatol@terra.com.br

Envio de manuscritos

O manuscrito deve ser submetido *online* através
do site: <https://www.evise.com/profile/#/BJR/login>