

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE FARMÁCIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA

COMPARAÇÃO DA EFICÁCIA E SEGURANÇA ENTRE DULOXETINA E
AMITRIPTILINA NO TRATAMENTO DA FIBROMIALGIA: *OVERVIEW* DE
REVISÕES SISTEMÁTICAS.

ÁUREA DIAS DE FARIAS

PORTO ALEGRE

2020

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE FARMÁCIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA

COMPARAÇÃO DA EFICÁCIA E SEGURANÇA ENTRE DULOXETINA E
AMITRIPTILINA NO TRATAMENTO DA FIBROMIALGIA: *OVERVIEW* DE
REVISÕES SISTEMÁTICAS.

Dissertação apresentada por **Áurea Dias de Farias** ao Programa de Pós-Graduação em Assistência Farmacêutica, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, como exigência parcial para obtenção do Título de Mestre em Assistência Farmacêutica

Orientadora: Professora Dra. Tânia Alves Amador

PORTO ALEGRE

2020

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Assistência Farmacêutica, em nível de Mestrado Acadêmico da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul e apresentada em 14/02/2020 pela Banca Examinadora constituída por:

Profa. Dra. Carine Blatt
Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre

Profa. Dra. Denise Bueno
Universidade de Federal do Rio Grande do Sul

Prof. Dra. Denise Coutinho Endringer
Universidade Vila Velha

CIP - Catalogação na Publicação

Farias, Áurea Dias de
COMPARAÇÃO DA EFICÁCIA E SEGURANÇA ENTRE
DULOXETINA E AMITRIPTILINA NO TRATAMENTO DA
FIBROMIALGIA: OVERVIEW DE REVISÕES SISTEMÁTICAS. /
Áurea Dias de Farias. -- 2020.
69 f.
Orientadora: Tânia Alves Amador.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal
do Rio Grande do Sul, Faculdade de Farmácia,
Programa de Pós-Graduação em Assistência
Farmacêutica, Porto Alegre, BR-RS, 2020.

1. Fibromialgia. 2. Amitriptilina. 3.
Duloxetina. 4. Revisões Sistemáticas. 5. Overview.
I. Amador, Tânia Alves, orient. II. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

AGRADECIMENTOS

Ao meu esposo Giovanni pela paciência e apoio incondicional em mais essa empreitada e às nossas filhas Lara e Taís, por serem a motivação do meu constante aprendizado.

À Prof. Dra. Tânia Alves Amador que, mesmo realizando diversas tarefas, nunca me deixou faltar o suporte necessário na realização de todas as atividades inerentes ao Mestrado.

À Prof. Dra. Tatiane Dal Pizzol que nos brindou com referências e colaborou na construção desta dissertação.

Ao Programa de Pós-Graduação em Assistência Farmacêutica da Universidade Federal do Rio Grande do Sul pela oportunidade, acolhida e ensino de excelência, mesmo diante das adversidades.

Aos colegas da Secretaria Estadual da Saúde do Rio Grande do Sul pelo apoio e pela confiança pois este trabalho é dedicado aos nossos pacientes.

RESUMO

Objetivo: Revisar evidências de eficácia e segurança da duloxetina em comparação à amitriptilina no tratamento de fibromialgia. **Métodos:** Foi construída uma *overview* de revisões sistemáticas de ensaios clínicos com duloxetina e amitriptilina no tratamento da fibromialgia, reunindo as evidências de eficácia e segurança existentes. Método de busca: bases de dados Cochrane, PubMed, EMBASE e SRDR. Idiomas e ano de publicação: sem restrições. A aplicação dos critérios de inclusão e a condução da extração de dados e análises foram realizadas em duplicata, de forma independente. A qualidade metodológica de cada revisão sistemática foi avaliada utilizando a ferramenta AMSTAR. A qualidade da evidência foi avaliada através do GRADE adaptado abrangendo a avaliação de critérios objetivos sintetizados narrativamente. **Resultados e discussão:** a pesquisa identificou 122 artigos que, após exclusão dos que não preenchiam os critérios, restaram 13 revisões que foram lidas na íntegra. Destas, 5 foram excluídas por não atendimento de critérios ou serem versões mais antigas, restando 8 revisões analisadas. As diferenças de eficácia entre a duloxetina e a amitriptilina no tratamento da fibromialgia variam conforme o sintoma. Há recomendação a favor da amitriptilina com baixa evidência para dor, moderada evidência para sono e fadiga e alta evidência para qualidade de vida. A duloxetina tem recomendação com alta qualidade de evidência quando os pacientes possuem transtorno de humor de modo preponderante, tem maior aceitabilidade com baixa qualidade de evidência e é a primeira escolha para pacientes idosos por razões de segurança. **Conclusão:** ambos os medicamentos podem ser utilizados no tratamento da fibromialgia, a depender do sintoma preponderante e do perfil do paciente. Os resultados se alinham com a complexidade já conhecida desta doença. Esta *overview* ajuda na orientação de clínicos e tomadores de decisão em políticas de saúde pública embasadas em revisões sistemáticas que abordaram a utilização de antidepressivos no manejo da fibromialgia.

Palavras-chave: Fibromialgia. Duloxetina. Amitriptilina.

ABSTRACT

Objective: Review evidence of efficacy and safety of duloxetine compared to amitriptyline in the treatment of fibromyalgia. **Methods:** An overview of systematic reviews of clinical trials with duloxetine and amitriptyline in the treatment of fibromyalgia was constructed, gathering the existing evidence of efficacy and safety. Search method: Cochrane, PubMed, EMBASE and SRDR databases. Languages and year of publication: no restrictions. The application of inclusion criteria and the conduct of data extraction and analysis were carried out in duplicate, independently. The methodological quality of each systematic review was assessed using the AMSTAR tool. The quality of the evidence was assessed through the adapted GRADE, covering the evaluation of objective criteria synthesized narratively. **Results and discussion:** The research identified 122 articles that, after excluding those that did not meet the criteria, 13 reviews remained that were read in full. Of these, 5 were excluded for not meeting the criteria or for being older versions, leaving 8 reviews reviewed. Differences in efficacy between duloxetine and amitriptyline in the treatment of fibromyalgia vary by symptom. There is a recommendation in favor of amitriptyline with low evidence for pain, moderate evidence for sleep and fatigue, and high evidence for quality of life. Duloxetine is recommended with high quality of evidence when patients have predominantly mood disorders, has greater acceptance with low quality of evidence and is the first choice for elderly patients for safety reasons. **Conclusion:** Both drugs can be used to treat fibromyalgia, depending on the predominant symptom and the patient's profile. The results are in line with the already known complexity of this disease. This overview helps guide clinicians and decision makers in public health policy based on systematic reviews that address the use of antidepressants in the management of fibromyalgia.

Keywords: Fibromyalgia. Duloxetine. Amitriptyline

SUMÁRIO

1.Introdução	7
2. Revisão sobre o tema	8
2.1 Prevalência, etiologia e diagnóstico	8
2.2 Sintomas da doença, aceitabilidade e segurança	10
2.3 Descrição das intervenções	13
2.3.1 Tratamento não farmacológico	13
2.3.2 Tratamento farmacológico	14
2.4 O tratamento da fibromialgia no Sistema Único de Saúde (SUS)	17
3 <i>Overview</i> de Revisões Sistemáticas	17
3.1 Avaliação da qualidade metodológica de revisões incluídas em overviews	18
3.2 Avaliação da qualidade da evidência segundo o GRADE	19
4. Justificativa	24
5. Objetivo Geral	25
5.1. Objetivos Específicos	25
6. Métodos	26
6.1. Registro de protocolo	26
6.2. Definição da estrutura PICO – elaboração da questão de pesquisa	26
6.3. Estratégia de busca	27
6.4. Critérios de elegibilidade e seleção dos estudos	28
6.5 Extração de dados	29
6.6 Análise das revisões	29
7.Resultados e discussão	31
8.Conclusões	38
Referências	40
APÊNDICES	45
Apêndice A: Estudos excluídos	46
Apêndice B – Tabela do AMSTAR	47
Apêndice C – Tabela do GRADE	48
Apêndice D: Checklist Prio-Harms	53
Apêndice E: Dados suplementares: planilha de extração de dados	60

1.Introdução

Fibromialgia (FM) é uma síndrome de etiologia desconhecida multifatorial caracterizada por dor músculo esquelética generalizada, crônica, difusa, frequentemente acompanhada de fadiga, sono, transtornos de humor e consequente impacto negativo na qualidade de vida, uma vez que compromete o bem-estar físico, emocional e funcional dos pacientes. Acomete em torno de 2,5% da população, na maioria das vezes, em pessoas do sexo feminino. Seu diagnóstico é bastante complexo e o tratamento é multidisciplinar, podendo ser farmacológico ou não (Heymann *et al.*, 2010).

Uma série de classes terapêuticas são utilizadas em seu tratamento com destaque para os antidepressivos e, entre esses, existem vários estudos contemplando o cloridrato de duloxetina. A duloxetina atualmente apresenta junto à Secretaria Estadual da Saúde do Rio Grande do Sul uma alta demanda de aquisição por via judicial para o tratamento de fibromialgia. O medicamento é aprovado pela agência reguladora americana e recomendado pela Liga Europeia contra o Reumatismo (EULAR).

No intuito de contribuir com a elaboração de documentos que auxiliem na gestão desta aquisição, utilizando a medicina baseada em evidências, foi realizada uma revisão prévia da literatura na qual se verificou a existência de várias revisões sistemáticas com antidepressivos na fibromialgia incluindo duloxetina e amitriptilina. Cabe ressaltar que a amitriptilina faz parte de listas padronizadas para serem disponibilizadas na Atenção Básica, ou seja, pelos municípios. Apesar desta busca inicial, não foi possível encontrar evidências suficientes nestes estudos que respondessem à questão de pesquisa sobre a superioridade de duloxetina em relação à amitriptilina (Häuser *et al.* (2008) e Roskell *et al.* (2011)).

Considerando a impossibilidade de obter evidências consistentes a respeito da superior efetividade de duloxetina sobre amitriptilina no tratamento de fibromialgia, a partir das revisões sistemáticas isoladas, o objetivo desta *overview* foi avaliar a eficácia de duloxetina comparativamente à amitriptilina por meio da análise global de revisões sistemáticas. O presente estudo pode agregar evidências para a tomada de decisão racional dos gestores em relação à indicação de duloxetina ou amitriptilina para o tratamento de fibromialgia, considerando o alto custo com a aquisição de duloxetina.

2. Revisão sobre o tema

2.1 Prevalência, etiologia e diagnóstico

A prevalência global da fibromialgia é de 2,7%, variando entre 0,4% na Grécia a 9,3% na Tunísia. A prevalência média é de 3,1% nas Américas, 2,5% na Europa e 1,7% na Ásia (Queiroz, 2013). No Brasil, estudo de Senna *et al.* (2004) registrou prevalência da doença em cerca de 2,5%, atingindo mulheres em mais de 90% dos casos.

A etiologia é multifatorial e ainda não está elucidada, sendo o diagnóstico bastante complexo. Riberto e Pato (2004) atribuem ao desequilíbrio entre a percepção dolorosa e a modulação de vias aferentes como mecanismo para o entendimento fisiopatológico da fibromialgia. Os autores relatam que níveis elevados de substância P em líquido e níveis reduzidos de serotonina e seus precursores em líquido, soro e plaquetas são sugestivos desses desequilíbrios, pois a substância P é mediadora das vias aferentes enquanto a serotonina medeia a inibição da dor. Outra explicação para a alteração da atividade da serotonina seria o polimorfismo dos receptores deste neurotransmissor, que justificaria o agrupamento familiar desses pacientes. Alterações cerebrais poderiam ser responsáveis pela percepção elevada de estímulos ambientais, com a consequente perversão de informações proprioceptivas, térmicas e táteis ou pressóricas em sensações dolorosas (Riberto e Pato, 2004).

Roizenblatt *et al.* (2011) relatam que o impacto do sono na sintomatologia da fibromialgia pode ter antecedentes imunológicos mediados pela interleucina 1 beta (IL-1 β) e pelo fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) em áreas corticais do sistema nervoso central que regulam o sono. Entretanto, também associam as dificuldades de sono ao desenvolvimento da dor crônica por esta provocar modificações físicas e funcionais do sistema nervoso central (SNC) com aumento da atividade simpática e liberação de citocinas pró-inflamatórias, mecanismo este ainda controverso em termos do impacto de tal interação entre estes dois sintomas.

Para Ferreira (2015), a fibromialgia tem mecanismos fisiopatológicos semelhantes a outras doenças, sendo considerada como um fenótipo particular de um grupo maior de doenças que estão agrupadas na chamada Síndrome de Sensibilidade Central (SSC). Este espectro de doenças inclui, além da fibromialgia, a síndrome da fadiga crônica, dor pélvica crônica e endometriose, cefaleias de tensão, dor lombar idiopática, cistite intersticial, síndrome do intestino irritável, sensibilidade química

múltipla, síndrome de dor miofacial, estresse pós-traumático, dismenorreia primária, síndrome das pernas inquietas e disfunção da articulação temporomandibular. Trata-se de um fenótipo extremamente variável.

Um dos maiores desafios em relação a fibromialgia está na dificuldade de diagnóstico. Não existe um marcador laboratorial que leve a um diagnóstico conclusivo e, para minimizar a subjetividade do julgamento clínico, vários critérios diagnósticos foram elaborados a partir de 1980, mas sem unanimidade, levando a uma situação de confusão diagnóstica. Em 1990, o Colégio Americano de Reumatologia (ACR) elaborou critérios de classificação envolvendo a palpação de pontos dolorosos que foram aceitos pela comunidade científica e contribuíram muito para a homogeneização do diagnóstico que seria confirmado quando o paciente apresentasse 11 dos 18 pontos com dor. Entretanto, a contagem e a pesquisa dos pontos dolorosos tornaram-se motivo de discussão, considerando que muitos médicos não tinham treinamento adequado para reconhecê-los. A partir de 2010, o ACR elaborou novos critérios preliminares diagnósticos, que incluíram vários sintomas e excluíram a palpação dos pontos dolorosos. Esses critérios sofreram modificações posteriores e encontram-se ainda em análise pela comunidade médica reumatológica. (Heymann *et. al*, 2017).

Perrone (2016) aponta que de acordo com o Colégio Americano de Reumatologia, a partir de 2010, os critérios diagnósticos da fibromialgia são:

1. Dor e sintomas por, pelo menos, uma semana, baseados no total de: número de áreas dolorosas por, pelo menos, dezenove (19) partes do corpo associado à severidade dos sintomas:

a) fadiga

b) sono não reparador

c) problemas cognitivos (problemas de memória e concentração), mais o número de outros sintomas físicos

2. Sintomas por, pelo menos, três (3) meses com níveis similares

3. Nenhum outro problema de saúde que possa explicar a dor e os outros sintomas

A dor difusa é fundamental para o diagnóstico de pacientes com suspeita de FM. Os pontos dolorosos podem ser úteis no diagnóstico da fibromialgia quando

avaliados em conjunto com outros distúrbios funcionais contemplados nos critérios de 2010. Sua contagem pode se correlacionar com a intensidade de alguns sintomas, particularmente de estresse emocional. Os distúrbios do sono, alterações de cognição e fadiga devem ser considerados para o diagnóstico da FM. Sugere-se considerá-los também na avaliação da gravidade do quadro. A FM não deve ser considerada como diagnóstico de exclusão, mas se sugere sempre considerar os diagnósticos diferenciais com outras síndromes ou doenças com sintomas semelhantes. É necessário realizar mensuração sistemática dos transtornos de humor por meio de instrumentos validados, adequados ao nível de atenção à saúde em que são aplicados, pois se mostram de grande importância na avaliação da gravidade dos pacientes com FM (Heymann *et al.*, 2017).

Os pacientes podem levar vários anos para serem finalmente diagnosticados devido às características dos sintomas serem semelhantes a outras morbidades. Muitos pacientes possuem os sintomas-chave da fibromialgia, mas nem por isso são diagnosticados. É preciso que o clínico esteja preparado para reconhecer a fibromialgia e esta questão transcende o fator somático. A questão comportamental do paciente reflete no modo como os sintomas físicos serão interpretados pelo clínico. Existem vários desafios no diagnóstico de FM em relação ao comportamento dos pacientes na procura de cuidados, ao significado e conceituação de sintomas por médicos e, finalmente, em fazer um diagnóstico e a rotulagem de FM. (Bidari *et al.*, 2018).

2.2 Sintomas da doença, aceitabilidade e segurança

A sintomatologia da fibromialgia é bastante complexa e variada, mas na maioria dos casos é composta de sintomas principais, descritos a seguir:

Dor:

A dor é o principal sintoma da maioria das condições reumatológicas, incluindo a fibromialgia. Segundo Ribeiro (2016), a dor da fibromialgia tende a ser acompanhada de hipersensibilidade ao toque/pressão e pode variar quanto à intensidade e localização, podendo apresentar outras características, tais como a natureza migratória e a ocorrência de rigidez, espasmos, disestesias ou parestesias, além de poder apresentar-se sob a forma de enxaqueca ou cefaleias de tensão, dor cervical e/ou lombar, dor visceral, dor pélvica, dismenorreia e disfunção da articulação temporomandibular.

Sono:

Roizenblatt *et al.* (2011), em estudo que aborda o impacto do sono na sintomatologia da fibromialgia, reiteram que o sono desordenado é multidimensional, compreendendo queixas como atraso no início do sono, dificuldade em permanecer dormindo, acordar cedo demais e sono não reparador e todas são presentes na maioria dos pacientes com fibromialgia.

Fadiga:

De acordo com Moret e Briley (2006), a fadiga também é um sintoma importante da fibromialgia que pode ser desde leve em alguns pacientes até incapacitante em outros. Ela tem sido descrita como “fadiga cerebral”, em que os pacientes sentem-se totalmente esgotados de energia e também foi referida como “névoa do cérebro”, situação na qual os pacientes relatam sentir como se seus braços e pernas estivessem “atados a blocos de concreto”, além de dificuldades de concentração.

Distúrbios de humor:

Conforme estudo de Baker e Barkhuizen (2005), pacientes com FM frequentemente apresentam distúrbios de humor coexistentes incluindo depressão e ansiedade. Ribeiro (2016) relata que os distúrbios do humor encontrados mais frequentemente nos doentes com fibromialgia são, por ordem decrescente de prevalência: distúrbios de ansiedade, depressão maior, perturbação de pânico, perturbação de estresse pós-traumático, fobia social, perturbação obsessivo compulsiva e doença bipolar sendo todos associados a uma maior severidade no curso da fibromialgia. Ressalta-se que, para esta *overview*, não houve subclassificação entre os diversos distúrbios.

Moret e Briley (2006) relatam que a fibromialgia pode ainda apresentar outros sintomas como constipação, náusea ou quantidades excessivas de gases, formigamento ou sensação de frio nas mãos, esquecimento ou falta de concentração, dor de cabeça, formigamento nos pés, dismenorreia, rigidez das articulações e sensibilidade ao frio.

Qualidade de vida:

Para Ribeiro (2016), é reconhecido que a fibromialgia diminui a qualidade de vida dos doentes, tornando-se por vezes incapacitante. Questões como a perda do

emprego por conta da doença, a impossibilidade de realização das atividades, incompreensão dos sintomas, o sentimento de invalidez, o impacto negativo nas relações, isolamento e exclusão social são alguns dos agravantes apontados pela autora que contribuem para a diminuição significativa da qualidade de vida e o agravamento do estado de saúde tanto físicos quanto mental, além de impactar em elevados custos econômicos para a sociedade.

Em estudo realizado por Ghavidel-Parsa *et al apud* Ribeiro (2016), apenas os doentes com insuficiência renal crônica possuíam menor qualidade de vida que os doentes com fibromialgia, ficando acima de outras doenças dolorosas.

Aceitabilidade:

A aceitabilidade está relacionada com a adesão/aderência ao tratamento. É influenciada, entre outros fatores, pelo abandono por reações adversas, por sua vez relacionadas à segurança. Sekhon *et al.* (2017) utilizam o termo “aceitabilidade” e o definem como uma construção multifacetada que reflete a extensão em que as pessoas prestam ou recebem uma intervenção de saúde considerando-a apropriada, baseada em respostas cognitivas e emocionais antecipadas ou experientes à intervenção. Segundo Leite e Vasconcellos (2003), o conceito de adesão é compreendido como a utilização dos medicamentos prescritos ou outros procedimentos em pelo menos 80% de seu total, observando horários, doses e tempo de tratamento. A aceitabilidade representa a etapa final do que se sugere como uso racional de medicamentos. O papel do paciente no seu tratamento é refletido também na forma como são discutidos os fatores relativos ao paciente na adesão, variando entre a tentativa de compreensão de seus valores e crenças em relação à saúde, à doença e ao tratamento, até a identificação da não-adesão como comportamento desviante e irracional. Para fins de avaliação da aceitabilidade, foram relatadas observações oriundas das revisões selecionadas de não adesão por reações adversas, embora, a não aderência possa ocorrer por outros fatores.

Segurança:

A segurança de um medicamento está relacionada ao efeito que exerce durante administração de uma determinada dose. Se a margem de segurança de um medicamento é pequena, a dose terapêutica, ou seja, a que é responsável pela eficácia, é próxima da dose que produz efeitos colaterais e manifesta reações adversas no usuário. Flin (2007) aponta que a organização de saúde deve

desenvolver uma cultura de segurança em que os processos e a força de trabalho de uma equipe estejam focados na melhoria da confiabilidade e segurança do cuidado. Esta cultura deve ser multiplicada em todos os níveis de atenção com a finalidade de promover o cuidado do paciente. Nesse contexto, é vital que o haja acompanhamento farmacoterapêutico ao paciente com vistas a monitorar se, além de efetivo, o tratamento é seguro principalmente quanto a ocorrência de reações adversas. Serão sintetizados narrativamente as reações adversas apresentadas em todas as revisões selecionadas, quando abordarem o assunto, para os dois medicamentos de interesse.

2.3 Descrição das intervenções

Ranzolin *et al.* (2017) ressaltam que a fibromialgia é extremamente variada quanto à intensidade e à amplitude dos sistemas acometidos; assim, podemos encontrar desde indivíduos que nem procuram assistência médica, até aqueles gravemente limitados pela doença que precisam de atendimento multiprofissional intensivo. Por ser uma doença extremamente complexa em termos de sintomatologia, o tratamento da fibromialgia é multidisciplinar e pode contemplar ou não a utilização de medicamentos. Muitos pacientes podem se beneficiar de um tratamento misto, com medicamentos associados à terapia comportamental e alternativa, ainda em estudos que comprovem suas eficácias em longo prazo. As alternativas são tão diversas em termos de complexidade que existem estudos que avaliam desde a utilização de maconha medicinal e folhas de graviola até o uso de ultra-som terapêutico combinado com fotobiomodulação no tratamento da fibromialgia.

2.3.1 Tratamento não farmacológico

O tratamento não farmacológico, segundo Perrone (2016), inclui programas de educação em saúde, exercício físico, terapia cognitivo comportamental e medicina alternativa complementar, com técnicas como acupuntura, terapias manuais, técnicas de relaxamento, entre outras. Pesquisa de Marques Franco *et al.* (2018), realizada no Brasil, mostra que a ação sinérgica do ultrassom terapêutico e da fotobiomodulação, quando aplicada na palma das mãos de mulheres, serve como alternativa para o alívio da dor da fibromialgia. O sucesso do tratamento é atribuído à estimulação de neuroreceptores próximos aos vasos sanguíneos localizados na palma das mãos e são considerados de maior incidência em pacientes com fibromialgia quando comparados a pacientes saudáveis. Os resultados indicaram que o tratamento poderia

melhorar a qualidade de vida do paciente e reduzir a dor, indicando uma nova abordagem para tratar distúrbios crônicos como a fibromialgia.

2.3.2 Tratamento farmacológico

O tratamento farmacológico da fibromialgia costuma fazer parte de um programa que se alia a atividade física controlada e intervenções psico comportamentais e inclui diversas classes de fármacos como analgésicos, relaxantes musculares, antidepressivos, anticonvulsivantes, ansiolíticos, indutores do sono e outros. Apesar de estudos como o de Quillez *et al.* (2018), que, em pesquisa realizada na Universidade de Sevilha com camundongos que tiveram fibromialgia induzida, concluiu que uma dieta suplementada com doses diárias de 0,75 a 1,5mg de resíduo seco de extrato aquoso a 24% de folhas de graviola (*Annona muricata* L) melhorou sintomas como dor, depressão e ansiedade, reforçando o caráter anti-inflamatório e analgésico deste extrato, os estudos clínicos em humanos ainda não avançaram. Sendo assim, ainda prepondera o uso de medicamentos alopáticos. Perrot *et al.* (2008) apontam que os antidepressivos são geralmente considerados por ter um efeito central refletindo sua habilidade de atravessar a barreira hematoencefálica e que diversos mecanismos de ação podem explicar o efeito dos mesmos. Os antidepressivos são classificados conforme seu mecanismo de ação ou sua estrutura química. Duloxetina e amitriptilina são antidepressivos que vem sendo utilizados no tratamento da fibromialgia em função da ação de inibição de recaptação de neurotransmissores e provavelmente o alívio da dor seja resultado da potenciação das vias descendentes inibitórias de dor no sistema nervoso central. Os estudos das revisões selecionadas nesta *overview* incluíram o uso da amitriptilina nas dosagens entre 10-50mg/dia e da duloxetina nas dosagens entre 20-120mg/dia.

A tabela 1 apresenta um resumo das principais características de duloxetina e amitriptilina.

Tabela 1: Características farmacológicas dos medicamentos analisados neste estudo.

Duloxetina	Amitriptilina
<p>Classificação farmacológica: antidepressivo inibidor da recaptação de serotonina e noradrenalina (SNRI)</p> <p>Lançamento: 2004</p> <p>Indicação: quadro de transtorno depressivo maior, dor em pacientes com fibromialgia e neuropatia diabética, dor associada à dor lombar crônica e osteoartrite de joelho e ansiedade generalizada.</p> <p>Apresentação: cápsulas de 30 e 60mg.</p> <p>Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pico sérico em torno de 4,5 horas. • Meia-vida: em torno de 12-14 horas. • A absorção deste medicamento, pela via oral, ocorre 6 horas após a administração. • Depuração de 10,6mL/min/kg • Metabolismo extenso e seus metabólitos são excretados principalmente na urina. • Potência nos receptores muscarínicos, histamínicos e alfa-adrenérgicos respectivamente (em nM): 3000, 2300 e 8300. <p>Reações adversas:</p> <p>Cefaleia, insônia, disfunção sexual, boca seca, tontura, sudorese, perda de apetite, sedação, náuseas.</p>	<p>Classificação farmacológica: antidepressivo tricíclico (TCA)</p> <p>Lançamento: 1961</p> <p>Indicação: depressão em suas diversas formas, dor neuropática, enxaquecas e enurese noturna sem causas orgânicas.</p> <p>Apresentação: comprimidos de 10mg,25mg, 50mg e 75mg</p> <p>Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pico sérico em torno de 4 horas. • Meia-vida: 9 a 26 horas. • Rapidamente absorvida pelo trato gastrointestinal • Distribuição: atravessa a placenta e se excreta no leite materno. • Metabolismo exclusivamente hepático, gerando o metabolito ativo nortriptilina. • Potência nos receptores muscarínicos, histamínicos e alfa-adrenérgicos respectivamente (em nM): 18, 1,1 e 27 <p>Reações adversas:</p> <p>Sedação, confusão, falta de coordenação motora, boca seca, visão embaçada, constipação, efeitos cardiovasculares, hipotensão ortostática (que pode levar a quedas em idosos), lipotimia e distúrbios na repolarização ventricular, insônia, hipomnésia, fadiga, tremores finos de extremidades, disartria, diminuição do limiar convulsivo, sintomas extrapiramidais, sudorese, estomatite, anorexia, diminuição da função hepática, diarreia, náusea, leucopenia, agranulocitose,</p>

Em caso de superdosagem podem ocorrer depressão do sistema nervoso central, toxicidade por serotonina, convulsão, anormalidades na condução cardíaca, hepatotoxicidade.

Contraindicações:

- Insuficiência hepática
- Doença renal terminal

eosinofilia, trombocitopenia, purpura, urticária, angiedema, fotossensibilidade, ganho ou perda de peso, ginecomastia, galactorreia, aumento testicular, alterações dos níveis glicêmicos, efeitos anticolinérgicos: xerostomia, midríase, cicloplegia, retenção urinária (especialmente em idosos com hipertrofia prostática), aumento da pressão intraocular, distúrbios comportamentais (especialmente em crianças), confusão, alucinações ou delírio (sobretudo em idosos), cefaleia. Os transtornos confusionais podem ser acompanhados de ansiedade, alteração no sono, tendências suicidas.

Em dose excessiva aguda ocorrem hipotermia, agitação, confusão, delírio, alucinações, convulsões, hipotensão, taquicardia, acidose metabólica, depressão respiratória e cardíaca, coma e eventualmente morte.

Contraindicações:

- Enfarte do miocárdio recente, arritmias cardíacas.
- Insuficiência hepática grave.
- Fase maníaca do transtorno bipolar.
- Porfiria.
- Hipersensibilidade ao fármaco ou a outros antidepressivos tricíclicos.
- Uso de inibidores da monoamina oxidase (IMAO) nos últimos 15 dias (a troca de um IMAO por tricíclico ou vice-versa deve guardar o intervalo mínimo de 15 dias).

Rang *et al.* (2012) alertam para a necessidade de cuidado com a administração simultânea de amitriptilina e duloxetina, pois a duloxetina pode inibir o metabolismo de antidepressivos tricíclicos. Pode haver a necessidade de redução da dose e monitoramento das concentrações plasmáticas da amitriptilina, caso a mesma seja administrada simultaneamente a duloxetina.

2.4 Tratamento da fibromialgia no Sistema Único de Saúde (SUS)

O tratamento da fibromialgia no SUS ainda não está regulamentado. O Projeto de Lei no 6.858, de 2013 de autoria dos deputados Erika Kokay (PT-DF) e Amaro Neto (PRB-ES) foi aprovado pela Câmara dos Deputados e encontra-se desde 30/05/2019 em apreciação pelo Senado Federal.

O projeto estabelece diretrizes gerais para o atendimento prestado pelo SUS às pessoas acometidas por Síndrome de Fibromialgia ou Fadiga Crônica. O paciente receberá atendimento integral pelo SUS, que contemplará, no mínimo: atendimento multidisciplinar por equipe composta por profissionais das áreas de medicina, psicologia, nutrição e fisioterapia; acesso a exames complementares; assistência farmacêutica; acesso às terapêuticas reconhecidas, incluindo fisioterapia e atividade física. A relação dos exames, medicamentos e modalidades terapêuticas de que trata esta Lei será definida em Regulamento.

Não existe protocolo clínico específico para tratamento da fibromialgia no Brasil. O mais próximo disso é um compilado de protocolos de regulação ambulatorial na área de reumatologia desenvolvido em 2017 pela Secretaria Estadual da Saúde do Rio Grande do Sul em parceria com a Universidade Federal do Rio Grande do Sul e auxilia, com base nos critérios diagnósticos, o encaminhamento para o serviço de reumatologia, que por sua vez, tem protocolo pactuado em Comissão Intergestores Bipartite (CIB) desde 2015.

3. Overview de Revisões Sistemáticas

Galvão *et al.* (2004) definem revisão sistemática como uma síntese rigorosa de todas as pesquisas relacionadas com uma questão específica diferindo da revisão tradicional, uma vez que busca superar possíveis vieses em todas as etapas, seguindo um método rigoroso de busca e seleção de pesquisas com avaliação da relevância e validade das mesmas e tem como princípios gerais a exaustão na busca

dos estudos analisados, a seleção justificada dos estudos por critérios de inclusão e exclusão explícitos e a avaliação da qualidade metodológica e a quantificação do efeito dos tratamentos por meio de técnicas estatísticas. *Overview* é um método que reúne, resume e melhora a acessibilidade das evidências existentes. Segundo Hunt *et al* (2018), *overviews* são mais frequentemente empregadas quando já existem várias revisões sistemáticas sobre tópicos semelhantes ou relacionados, e visam sistematicamente reunir, avaliar e sintetizar os resultados de revisões sistemáticas incluídas no estudo. Podem ser ferramentas úteis para apoiar a tomada de decisões por clínicos, formuladores de políticas e desenvolvedores de diretrizes clínicas.

3.1 Avaliação da qualidade metodológica de revisões incluídas em overviews

Conforme descrito por Costa *et al.* (2015), um dos poucos instrumentos validados e desenvolvidos de uma forma rigorosa para avaliar a qualidade metodológica de uma revisão sistemática denomina-se *Assessment of Multiple Systematic Reviews* (AMSTAR).

Os autores relatam que o AMSTAR foi construído a partir da combinação das seguintes fontes de informação: 1) *Overview Quality Assessment Questionnaire* (OQAQ) que contém 10 itens; 2) um *checklist* criado por Sacks *et al.*, contendo 24 itens; e 3) três itens adicionais que os autores julgaram ser de importância metodológica ao instrumento (restrição do idioma de publicação como critério de seleção dos estudos, o viés de publicação e a origem da publicação, se tese, dissertação, artigos, resumos, etc.). A versão inicial da ferramenta era composta de 37 itens e a versão final elaborada por Shea *et al.* (2017) tem 16 itens contemplando sub-itens com possibilidade de 50 respostas entre “sim”, “parcialmente sim”, “não” e algumas derivações.

A avaliação de restrição do idioma de publicação, acabou por não fazer parte do instrumento na versão final, devido a inconsistências empíricas apontadas pela literatura sobre esse tópico. Quanto melhor a qualidade da revisão sistemática, mais itens com a resposta “sim” serão marcados nos diversos domínios. A ferramenta pode ser feita de forma manual (como nesta *overview*) ou *online* e os resultados são expressos em “qualidade criticamente baixa” (≤ 9 pontos), “qualidade baixa” (10-11 pontos), “qualidade moderada” (12-13 pontos) e “qualidade alta” (14-16 pontos) conforme são marcadas as opções. A classificação considera o número de respostas “sim” dentro de cada parâmetro. O AMSTAR avalia risco de viés relacionado ao

delineamento do estudo, viés de publicação e inconsistências em cada revisão selecionada.

Esta ferramenta é recomendada pelo do *Handbook* da Cochrane para *overviews* e deve ser utilizada minimamente por dois revisores de forma independente no processo de avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos.

3.2 Avaliação da qualidade da evidência segundo o GRADE

O Sistema GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*) foi desenvolvido por um grupo colaborativo de pesquisadores que visa à criação de um sistema universal, transparente e sensível para graduar a qualidade das evidências e a força das recomendações. Este sistema é utilizado por mais de 80 instituições internacionais, entre elas, a Organização Mundial da Saúde (OMS), e a colaboração Cochrane.

No sistema GRADE, a avaliação da qualidade da evidência é realizada para cada desfecho analisado para uma tecnologia, utilizando o conjunto disponível de evidências e é classificada em quatro níveis: alto, moderado, baixo e muito baixo. Esses níveis representam a confiança possuída na estimativa dos efeitos apresentados e são definidos por Guyatt (2008) como segue:

- **Alta qualidade:** quando é improvável que mais pesquisas possam mudar nossa confiança na estimativa do efeito.
- **Qualidade moderada:** quando é provável que mais pesquisas tenham impacto importante em nossa confiança na estimativa de efeito e pode alterar a estimativa.
- **Baixa qualidade:** quando é provável que mais pesquisas tenham um impacto importante em nossa confiança na estimativa de efeito e é provável que mude a estimativa.
- **Qualidade muito baixa:** quando estamos muito incertos sobre a estimativa.

A classificação inicial da qualidade da evidência é definida a partir do delineamento dos estudos sendo o ensaio clínico randomizado o delineamento mais adequado para questões relacionadas à intervenção, e quando esses são considerados, a qualidade da evidência pelo sistema GRADE inicia-se como alta. Quando apenas estudos observacionais são incluídos, a qualidade da evidência se inicia como baixa. A partir da classificação inicial, critérios são definidos e o julgamento desses aspectos permitem reduzir ou elevar o nível de evidência (Ministério da Saúde, 2014). Ressalta-se que estes critérios são aplicados em estudos individuais quando

se está construindo uma revisão sistemática. No caso de uma *overview*, considerando que os estudos contemplam uma reunião de revisões sistemáticas e diante da complexidade da construção de cada uma delas, o Sistema GRADE é adaptado, conforme previsto no Manual “*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*” (Higgins, 2011). Não se reavaliou cada estudo individual das revisões selecionadas. Foram avaliados e documentados os critérios apresentados nas revisões incluídas, reportando narrativamente a qualidade do conjunto dos mesmos por meio das análises dos autores das revisões. Os critérios responsáveis pela redução no nível de evidência são:

Risco de viés nos estudos incluídos: a avaliação do risco de viés foi realizada no nível do conjunto dos estudos que compreendem os medicamentos de interesse da *overview* dentro de cada revisão selecionada. Para o risco de viés, conforme orientação do Ministério da Saúde (2014), foram considerados: adequação na geração da sequência; sigilo ou ocultamento da lista de randomização (evitando viés de seleção ou grupos não equilibrados); cegamento ou mascaramento adequado de participantes e equipe de pesquisa/saúde e do comportamento dos grupos controle e experimental; seletividade de desfechos (ocultos na publicação final desfechos previstos no protocolo).

Para *overviews*, a forma como é conduzida a pesquisa de risco de viés pode seguir modelos de questionários (Becker e Oxman, 2011) e, para este estudo, foi escolhido o questionário na forma de “lista de verificação” de Oxman (1994) abrangendo critérios para identificação de viés e se houve prevenção de viés. A lista de verificação aborda as questões incluídas no quadro a seguir.

Quadro 1: Lista de verificação de Oxman, 1994.

Formulação de problema
* A questão está claramente focada?
Identificação do estudo
* A busca por estudos relevantes é completa?
Seleção de estudo
* Os critérios de inclusão são apropriados?
Avaliação de estudos
* A validade dos estudos incluídos foi adequadamente avaliada?
Coleta de dados
* Falta informação obtida dos investigadores?
Síntese de dados
* Quão sensíveis são os resultados às mudanças na forma como a revisão é feita?
Interpretação de resultados
* As conclusões sobre as evidências revisadas são fluentes?
* As recomendações estão ligadas à força da evidência?
* Os julgamentos sobre as preferências (valores) são explícitos?
* Se não houver "evidência de efeito", é preciso tomar cuidado para não interpretar isso como "evidência de nenhum efeito"?
* As análises de subgrupo são interpretadas com cautela?
Não incluída na avaliação, pois esta <i>overview</i> não fará abordagem relacionada a subgrupos.

Inconsistência: a presença de inconsistência ou heterogeneidade estatística nos resultados dos estudos individuais (responsáveis pela origem da evidência) é um critério para rebaixar a qualidade de evidência. Pode ser avaliada com observação de diferenças importantes nas estimativas de efeito ou pela ausência de sobreposição dos intervalos de confiança em torno das estimativas de efeito dos estudos individuais. Quando o valor de “p”, no teste usado, indicar significância estatística (exemplo $p < 0,10$) considera-se a existência de inconsistência. Também se utiliza o I^2 , que quantifica a proporção da variabilidade nas estimativas de efeito ocorrida devido às diferenças entre os estudos, que pode variar entre 0% e 100%. Para fins de interpretação, uma escala com um valor de I^2 próximo a 0% indica não heterogeneidade entre os estudos, próximo a 25% baixa heterogeneidade, entre 50 e

75% heterogeneidade moderada e acima de 75% alta heterogeneidade entre os estudos (Ministério da Saúde, 2014).

Evidência indireta: a evidência é considerada indireta quando a população de interesse do estudo já realizado difere da população na qual estamos interessados (Becker e Oxman, 2011). A informação pode ser utilizada para formular uma recomendação, mas antes, na graduação do nível da evidência, a qualidade deve ser rebaixada devido à pouca confiabilidade sobre o verdadeiro efeito na população que se quer. Também pode se utilizar evidência indireta na ausência de estudos que comparam diretamente as tecnologias de interesse por meio de estudos que utilizam tecnologias semelhantes, porém a confiança no efeito apresentado é reduzida (Ministério da Saúde, 2014).

Imprecisão: propensão de uma série de medidas de um mesmo objeto apresentar diferentes respostas que representa a incerteza/certeza ao redor das estimativas. Os resultados dos desfechos são comparados entre os grupos com o objetivo de se identificar se as diferenças são decorrentes do acaso ou se aconteceram por diferenças entre as intervenções, o que é feito por meio de testes de hipóteses. A comparação implica na obtenção de um valor p , sendo que usualmente, valores menores que 0,05 satisfazem essa condição. Na prática, o $p < 0,05$ demonstra que existe uma probabilidade menor que 5% de que estatísticas iguais ou maiores que aquelas observadas sejam obtidas ao acaso. Quando as estimativas da análise não apresentam imprecisão, a qualidade da evidência não é rebaixada. Por outro lado, quando o critério está presente, a qualidade da evidência pode ser rebaixada em um ou dois níveis, a depender de quão grave é o comprometimento do critério que está sendo julgado (Ministério da Saúde, 2014).

Viés de publicação: publicação seletiva dos estudos que representam uma amostra enviesada (ou parcial) do conjunto de estudos já conduzidos sobre o tema. A presença de viés de publicação pode sistematicamente sub ou superestimar as estimativas produzidas pelas metanálises. O viés de publicação ocorre porque os estudos com resultados positivos tendem a ser mais publicados e mais rapidamente do que os estudos que não demonstram diferenças entre os grupos ou que demonstram danos em relação ao comparador. Por outro lado, os estudos com resultados negativos

tendem a ser menos publicados (Becker e Oxman, 2011). O viés de publicação pode ser testado por meio do gráfico de funil que mostra os efeitos de cada estudo individual desenhados (*plotados*) no eixo horizontal e representados por pontos no gráfico, contra uma medida de precisão representada no eixo vertical. Quanto menor é o tamanho da amostra do estudo ou quanto mais impreciso é seu resultado, maior será a dispersão do estudo em relação à estimativa global do efeito da metanálise. Além da visualização do padrão de distribuição dos estudos, que é uma interpretação qualitativa, testes estatísticos, como o proposto por Egger (1997) podem ser utilizados (Ministério da Saúde, 2014).

Na ausência de rebaixamento pelos critérios anteriores, avaliação de três critérios que podem elevar a evidência de estudos observacionais são: a) grande magnitude de efeito: redução dramática na incidência de um desfecho, em um curto intervalo de tempo após a intervenção; b) gradiente dose-resposta: consistente aumento de efeito associado a um aumento na exposição; c) presença de fatores de confusão residuais que aumentam a confiança na estimativa (Ministério da Saúde, 2014).

4. Justificativa

Este trabalho está vinculado ao projeto em andamento “Avaliação da eficácia, segurança e custos associados a medicamentos fornecidos por via administrativa ou judicial pela Secretaria Estadual de Saúde do Rio Grande do Sul (SES/RS) “. A duloxetina é um antidepressivo dos mais prescritos para o tratamento da fibromialgia e não está disponível nas listas para disponibilização pela via administrativa. Em função da judicialização, a Secretaria Estadual da Saúde do RS adquire a duloxetina para atendimento dos processos e, inclusive, este medicamento é um dos mais demandados ao Estado entre todos os elencos devido ao alto custo unitário (uma caixa com 28 comprimidos de 60 mg pode chegar a R\$ 444,00 (Preço Máximo ao Consumidor do Rio Grande do Sul – Consulta Remédios, 2019). Ressalta-se que o Rio Grande do Sul é o estado em que ocorre o maior número de judicializações.

Segundo o Sistema Administração de Medicamentos da Secretaria Estadual da Saúde do Rio Grande do Sul (AME), em junho de 2018, o Estado do Rio Grande do Sul tinha o registro de 221 pacientes com fibromialgia que pleitearam a duloxetina pela via administrativa e tiveram seus processos indeferidos. Não se sabe se todos tentaram ingressar judicialmente, mas haviam 102 pacientes recebendo o medicamento pela via judicial na época. Em dezembro de 2019, constavam 478 pacientes com fibromialgia recebendo duloxetina pelo Estado através da judicialização. (AME, dezembro de 2019)

Ao mesmo tempo, o SUS disponibiliza outros medicamentos que poderiam ter eficácia equivalente. Por esta razão, a pesquisa pretende comparar a duloxetina com a amitriptilina (disponível na atenção básica) no manejo da fibromialgia, ofertando subsídios para elaboração de normativas para prescrição, aquisição, distribuição e dispensação deste medicamento.

5. Objetivo Geral

Elaborar uma *overview* de revisões sistemáticas que agrupe evidências sobre a eficácia e segurança de duloxetina comparada com amitriptilina para o tratamento dos sintomas de fibromialgia.

5.1. Objetivos Específicos

- a) Identificar as evidências em relação a eficácia da duloxetina em comparação a amitriptilina em relação aos principais sintomas da fibromialgia (dor, sono, fadiga e transtornos de humor), qualidade de vida, aceitabilidade e segurança.
- b) Classificar as evidências de acordo com a qualidade e grau de recomendação.

6. Métodos

O estudo é uma *overview* de revisões sistemáticas que contemplam a eficácia da duloxetina e da amitriptilina para o tratamento da fibromialgia. A mesma é verificada pelo *checklist PRIO-Harms* (ver apêndice D).

6.1. Registro de protocolo

O protocolo desta *overview* foi registrado em janeiro de 2019 no PROSPERO – um banco de dados internacional de registro de revisões sistemáticas, desenvolvido pelo *Center for Reviews and Dissemination (CRD)* da Universidade de York na Inglaterra, sob o número CRD42019116101.

6.2. Definição da estrutura PICO – elaboração da questão de pesquisa

Segundo Santos *et al.* (2007), PICO representa um acrônimo para “paciente”, “intervenção”, “comparação” e “*outcomes*” (desfecho) e, dentro do conceito de Práticas Baseadas em Evidência, esses quatro componentes são os elementos fundamentais da questão de pesquisa e da construção da pergunta para a busca bibliográfica de evidências. Uma pergunta de pesquisa adequada possibilita a definição correta de que informações são necessárias para a resolução da questão clínica de pesquisa, maximiza a recuperação de evidências nas bases de dados, foca o escopo da pesquisa e evita a realização de buscas desnecessárias.

Para elaborar a questão desta pesquisa, foi desenvolvida a seguinte estrutura PICO:

P: pacientes adultos diagnosticados com fibromialgia

I: duloxetina

C: amitriptilina

O: sintomas-chave da fibromialgia (dor, fadiga, sono, transtorno de humor); qualidade de vida; segurança e aceitabilidade.

Portanto, a questão de pesquisa foi: “Duloxetina é tão eficaz e segura quanto a amitriptilina no tratamento da fibromialgia em adultos?”

6.3. Estratégia de busca

A revisão da literatura foi feita por meio das bases de dados Cochrane, PubMed EMBASE, SRDR. Para a identificação dos estudos, foi realizada uma busca com os termos MESH e DECS: (“fibromyalgia”); (“duloxetine”); (“amitriptyline”); (“systematic review”).

A busca na Cochrane Library foi realizada em 20/08/2018, atualizada em 14/11/2018 e consistiu em busca de termos para: “duloxetine”, “amitriptyline”, “fibromyalgia” e “adult”, não havendo mudanças entre a primeira e a segunda busca. A pesquisa resultou em uma (01) revisão sistemática.

Na PubMed a busca foi realizada em 26/08/2018 e atualizada em 14/11/2018, sem haver mudanças nos resultados. Buscou-se sinônimos para os três termos da questão PICO (duloxetina, amitriptilina e fibromialgia), resultando na estratégia a seguir.

```

((((((((((((((((("amitriptyline"[MeSH Terms] OR amitriptyline[tw]) OR Amitrip[tw]) OR
(("amitriptyline"[MeSH Terms] OR "amitriptyline"[All Fields] OR "amitriptylin"[All Fields])
AND Beta[tw])) OR Amitriptyline Hydrochloride[tw]) OR Amitrol[tw]) OR Apo-
Amitriptyline[tw]) OR Apo Amitriptyline[tw]) OR Damilen[tw]) OR Domicol[tw]) OR
Laroxyl[tw]) OR Lentizol[tw]) OR Saroten[tw]) OR Sarotex[tw]) OR Triptafen[tw]) OR
Endep[tw]) OR Tryptizol[tw]) OR Elavil[tw]) OR Tryptanol[tw]) AND (((("duloxetine
hydrochloride"[MeSH Terms] OR duloxetine[tw]) OR (Hydrochloride[All Fields] AND
Duloxetine[tw])) OR (((((((Duloxetine HCl[tw] OR (HCl[All Fields] AND Duloxetine[tw])) OR
LY248686[tw]) OR LY-248686[tw]) OR LY248686[tw]) OR LY227942[tw]) OR 2850421[uid])
OR N-methyl-3-[All Fields] AND 1-naphthalenyloxy[All Fields] AND -2-
thiophenepropanamine[tw]) OR ("duloxetine hydrochloride"[MeSH Terms] OR
("duloxetine"[All Fields] AND "hydrochloride"[All Fields]) OR "duloxetine hydrochloride"[All
Fields] OR "duloxetine"[All Fields]) AND -isomer[tw]) OR Cymbalta[tw]))) AND
((((((((((((((((("fibromyalgia"[MeSH Terms] OR fibromyalgia[tw]) OR fibromyalgias[tw]) OR
Syndrome[tw]) OR (("fibromyalgia"[MeSH Terms] OR "fibromyalgia"[All Fields]) AND
("fibromyalgia"[MeSH Terms] OR "fibromyalgia"[All Fields] OR "fibromyositis"[All Fields])
AND Syndrome[tw])) OR ("fibromyalgia"[MeSH Terms] OR "fibromyalgia"[All Fields]) AND
("fibromyalgia"[MeSH Terms] OR "fibromyalgia"[All Fields] OR "fibromyositis"[All Fields])
AND Syndromes[tw])) OR Syndromes[tw]) OR Muscular Rheumatism[tw]) OR
Fibrositis[tw]) OR (Diffuse[All Fields] AND Myofascial Pain Syndrome[tw])) OR
Syndrome[tw]) OR (("fibromyalgia"[MeSH Terms] OR "fibromyalgia"[All Fields] OR
"fibromyositis"[All Fields]) AND Fibromyalgia Syndrome[tw])) OR Syndromes[tw]) OR
Secondary Fibromyalgias[tw]) OR Primary Fibromyalgia[tw]) OR Primary
Fibromyalgias[tw])

```

Obteve-se nesta busca em quarenta e sete (47) artigos, tendo sido analisados os títulos e os resumos de todos os estudos.

Na Embase a pesquisa foi realizada em 25/07/2018 usando os termos “fibromyalgia” AND “duloxetine” AND “amitriptyline” AND “systematic review” e resultou em sessenta (60) artigos. Houve uma atualização da pesquisa em 19/12/2018, que adicionou 12 artigos além dos anteriores. Portanto, nesta base de dados foram obtidos setenta e dois artigos (72), avaliados inicialmente pela leitura dos títulos e resumos.

Em SRDR a estratégia de busca foi aplicada em 22/10/2018 com atualização em 14/11/2018 (sem mudanças nos resultados) usando o termo “fibromyalgia”. Foram obtidas duas (02) revisões sistemáticas e realizada a leitura dos dois.

Além dos artigos obtidos pelas bases de dados foram pesquisados materiais da sociedade médica de reumatologia, bem como dissertações sobre o assunto. Em 25/06/2019 foi realizada busca adicional na plataforma Epistemonikos, específica de revisões sistemáticas, com os termos (title:(abstract:(fibromyalgia AND duloxetine AND amitriptyline AND systematic review)) OR abstract:(abstract:(fibromyalgia AND duloxetine AND amitriptyline AND systematic review))). A busca resultou em revisões previamente encontradas nas demais bases.

6.4. Critérios de elegibilidade e seleção dos estudos

Para a realização desta *overview* foram seguidas as diretrizes *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* e do *Preferred Reporting Items for Overviews of systematic reviews with harms 2017 Checklist* (Bougioukas et al., 2017).

Os critérios de inclusão foram revisões sistemáticas de ensaios clínicos sobre a eficácia da duloxetina e da amitriptilina no tratamento da fibromialgia. Não houve restrição quanto ao idioma e ano de publicação. Estudos individuais e revisões que avaliaram outras doenças que não a fibromialgia, ainda que os sintomas sejam semelhantes, foram excluídos da seleção.

Os artigos foram armazenados no gerenciador de referências Zotero. As duplicatas das revisões foram identificadas e excluídas. A autora da revisão em alemão (Claudia Sommer) foi contatada para confirmar que a revisão de 2017, selecionada para esta *overview*, era atualização de outras duas que apareceram nas

buscas. A confirmação foi recebida via e-mail em fevereiro de 2019. Duas revisoras (a mestrande e uma farmacêutica) independentes examinaram os resultados da pesquisa eletrônica por título e resumo. Os textos completos foram obtidos e foram aplicados os critérios de seleção e identificaram duas revisões que durante a leitura mostraram não atender aos critérios. As divergências foram resolvidas por consenso.

6.5 Extração de dados

Os dados foram extraídos por duas revisoras, de forma independente. Discrepâncias foram resolvidas por consenso e uma terceira revisora foi consultada quando se alcançasse a resolução da discordância. Um formulário de extração de dados foi criado no *software* Excel® contendo as seguintes variáveis: autores e ano; objetivos da revisão; critérios de inclusão e exclusão aplicados na revisão; dados do desfecho principal de interesse (eficácia da duloxetina e da amitriptilina em relação aos principais sintomas da fibromialgia: dor, fadiga, distúrbios de sono e de humor); impacto na qualidade de vida dos pacientes; dados dos desfechos secundários (relacionados à segurança dos medicamentos, incluindo efeitos adversos); e informações sobre adesão ao tratamento (Apêndice E).

6.6 Análise das revisões

As análises metodológicas das revisões incluídas foram realizadas em duplicata com a ferramenta AMSTAR (Apêndice B), enquanto a análise da evidência foi realizada através do GRADE (Apêndice C). Devido à subjetividade na aplicação dos critérios, foi desenvolvido um cálculo para permitir uma atribuição reprodutível da determinação dos níveis de evidência do GRADE. Para cada desfecho foi feito o julgamento dos cinco critérios nas revisões selecionadas. A análise foi realizada por consenso entre as duas avaliadoras garantindo consistência de entrada de dados objetivos relativos a estes critérios em uma planilha e, conforme o número de rebaixamentos de evidência sobre o número de revisões que abordou o desfecho, foi realizada a seguinte classificação: a) 0 – 1,00: não grave; b) 1,01 – 1,50: grave; c) 1,51 -2,00: muito grave.

Esta classificação foi aplicada na tabela narrativa disponível no *software* GRADE Pro GDT e a mesma foi adaptada para permitir a interpretação dos resultados, determinando as evidências surgidas classificadas como *alta, moderada, baixa ou*

muito baixa. Foram consideradas as medições relacionadas aos dois medicamentos de interesse desta *overview* em comparações indiretas.

7. Resultados e Discussão

A busca de revisões sistemáticas para esta *overview* identificou um total de 122 estudos, que foram avaliados e selecionados como descrito anteriormente. A seleção inicial, por base de dados foi a seguinte (selecionados/encontrados): Cochrane 1/1; PubMed 8/47 e Embase 9/72. Ao final, após aplicação dos critérios de elegibilidade, foram incluídos oito (08) estudos (Figura 1).

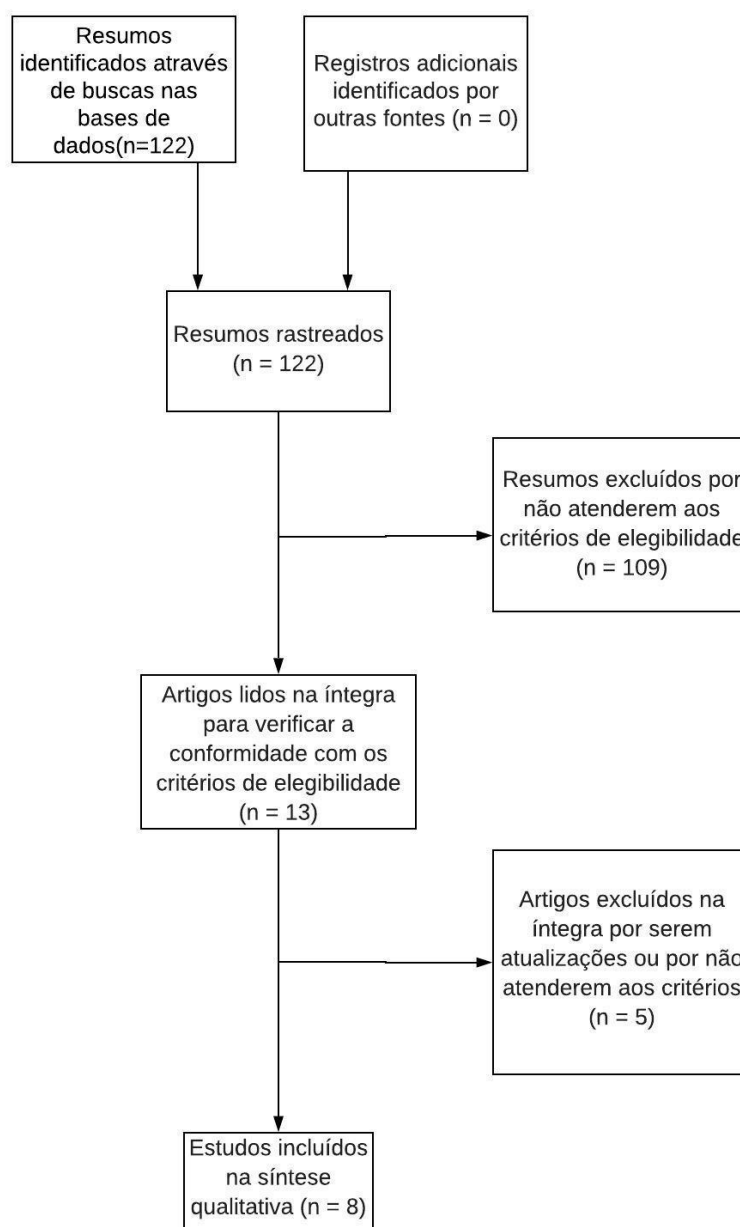


Figura 1. Fluxograma da seleção dos artigos.

As oito revisões sistemáticas incluídas na *overview* foram publicadas no período entre 2008 e 2018, nos idiomas inglês e alemão. Os dados relacionados à análise AMSTAR são apresentados na tabela 2.

Tabela 2: Qualidade metodológica das revisões sistemáticas incluídas na *overview*.

Autor, ano	Nº participantes	Nº estudos (DLX)	Nº estudos (AMT)	Qualidade metodológica (AMSTAR)
Thorpe et al., 2018	133	2	1	12/16
Sommer et al., 2017	6038	10	14	10/16
Smith et al., 2011	1368	9	24	15/16
Roskell et al., 2011	538	2	5	13/16
Häuser et al., 2010	2023	4	10	14/16
Häuser et al., 2009	927	3	7	14/16
Üçeyler et al., 2008	891	2	13	9/16
Perrot et al., 2008	910	2	4	7/16

DLX: duloxetina; AMT: amitriptilina.

A tabela 3 resume a qualidade das evidências de acordo com GRADE.

Tabela 3: Qualidade da evidência das revisões sistemáticas incluídas conforme o GRADE							Impacto	Confiança	Impor- tância
Nº estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações			
Dor									
8	RS de EC	Não grave	Grave ^a	Não grave	Não grave	Altamente suspeito	Favorece AMT	++ Baixa	Crítico
Sono									
6	RS de EC	Não grave	Grave ^a	Não grave	Não grave	Nenhum	Favorece AMT	+++ Moderada	Crítico
Fadiga									
7	RS de EC	Não grave	Não grave	Não grave	Não grave	Viés de publicação altamente suspeito	Favorece AMT	+++ Moderada	Crítico
Transtorno de humor									
4	RS de EC	Não grave	Não grave	Não grave	Não grave	Nenhum	Favorece DLX	++++ Alta	Crítico
Qualidade de vida									
5	RS de EC	Não grave	Não grave	Não grave	Não grave	Nenhum	Favorece AMT	++++ Alta	Crítico
Segurança e aceitabilidade									
7	RS de EC	Não grave	Grave ^b	Não grave	Não grave	Viés de publicação altamente suspeito	DLX maior aceitabilidade e segurança em idosos; AMT maior segurança em não idosos	++ Baixa	Crítico

RS= Revisão Sistemática; EC=ensaio clínico; ^amaioria das revisões não detalha resultados de teste de heterogeneidade e em alguns os índices foram elevados; ^bresultados divergentes com raras abordagens para explicação de heterogeneidade, raros dados de segurança; AMT=amitriptilina; DLX=duloxetine

Um dos maiores desafios de uma *overview* é a sobreposição de estudos, ou seja, quando existem estudos individuais presentes em mais de uma revisão – também chamada de *overlapping*. Pieper et al (2014) analisaram um grupo de *overviews* e aplicaram o cálculo de área coberta corrigida (*'corrected covered area'* - CCA), método que divide o total de estudos individuais pelo produto entre o número de revisões e o número de estudos não repetidos. Apesar de ser validado, o CCA tem a desvantagem de que pode ser influenciado por uma única revisão que tenha grande número de publicações e, além disso, como o numerador nunca será zero, pode haver um resultado falso positivo.

Fazendo o levantamento de todos os estudos individuais com os medicamentos de interesse desta *overview* que não se repetiram nas revisões, bem como do total, o CCA para esta *overview* ficou em 40% de sobreposição, que é exatamente a mediana da maioria das *overviews* estudadas pelos pesquisadores.

Analisando o panorama dos desfechos de cada revisão selecionada para esta *overview*, as diferenças de eficácia entre a duloxetina e a amitriptilina no tratamento da fibromialgia variam conforme o sintoma.

Em relação a dor, a amitriptilina teve maior favorecimento em três (12,5%) das revisões selecionadas (Sommer *et al.*, 2017; Häuser *et al.*, 2010 e Häuser *et al.*, 2009), mas a evidência foi considerada de baixa qualidade e ressalta-se que quatro revisões (50% - Smith *et al.*, 2011; Üçeyler *et al.*, 2008; Roskell *et al.*, 2011 e Perrot *et al.*, 2008) não encontraram diferença significativa entre os dois medicamentos para este sintoma.

Ambos os medicamentos são recomendados pela Sociedade Brasileira de Reumatologia, pela Liga Europeia de Combate ao Reumatismo e fazem parte das Diretrizes Canadenses para o Diagnóstico e Tratamento da Síndrome da Fibromialgia da Sociedade Canadense de Dor. Apesar das recomendações e da constante prática clínica, os achados são condizentes com a maioria dos estudos que serviram de base para a elaboração das diretrizes mencionadas e revisões estudadas, como os de Rossy *et al.* (1999) e Üçeyler *et al.* (2008) que apontam que não só estes, mas os antidepressivos em geral, ainda não possuem evidências de qualidade comprovando que exerçam efeito significativo sobre a dor na fibromialgia. São necessários estudos mais aprofundados no uso de antidepressivos no manejo da dor pois a Dose Diária Definida (DDD) da amitriptilina é 75 mg, considerando que sua classificação terapêutica anatômica (ATC) é N06AA09 – antidepressivo – enquanto a dose que a

ameniza a dor usualmente é menor (25 mg). A duloxetina também tem sua classificação ATC como antidepressivo (N06AX21) com DDD de 60 mg e as dosagens analgésicas dos estudos foram entre 30 e 60 mg. Tais observações implicam em consequências iatrogênicas, principalmente em idosos, como observado pela Sociedade Americana de Geriatria (2015).

Para o desfecho sono, a amitriptilina teve maior favorecimento com cinco (62,5%) das revisões selecionadas (Thorpe *et al.*, 2018; Sommer *et al.*,2017; Häuser *et al.*,2010; Häuser *et al.*,2009 e Perrot *et al.*, 2008) com moderada qualidade da evidência. Duloxetina não teve eficácia comprovada no sono em nenhuma das revisões. O resultado condiz com achados de Roizenblatt *et al.* (2011) que, em pesquisa específica sobre distúrbios de sono na fibromialgia, concluíram que a amitriptilina é superior a duloxetina neste sintoma específico.

Na fadiga, seis (75%) das revisões (Thorpe *et al.*, 2018; Sommer *et al.*,2017; Häuser *et al.*,2010; Üçeyler *et al.*, 2008; Häuser *et al.*,2009 e Perrot *et al.*, 2008) favoreceram a amitriptilina. Duloxetina não teve eficácia comprovada para a fadiga em nenhuma das revisões. A qualidade da evidência foi considerada moderada. O resultado está de acordo com pesquisa de Chakr e Xavier (2014), que analisaram estudos em que a duloxetina não mostrou resultados significativos para a fadiga, tornando a amitriptilina melhor indicação quando há este sintoma preponderante.

Em relação aos transtornos de humor, quatro (50%) das revisões selecionadas (Thorpe *et al.*, 2018; Sommer *et al.*,2017; Üçeyler *et al.*, 2008 e Häuser *et al.*,2009) abordaram este desfecho e todas mostraram que a duloxetina é mais eficaz que a amitriptilina no manejo de sintomas relacionados a quadros depressivos e transtornos de humor associados à fibromialgia com alta qualidade da evidência. Portanto, a duloxetina seria a primeira opção quando os pacientes com fibromialgia apresentam essa sintomatologia de modo preponderante. Revisão sistemática conduzida por Lima *et. al* (2016) aponta prevalência média de 52% de depressão nos pacientes com fibromialgia. Berber *et al.* (2005) estratificaram o grau de depressão para estimar as prevalências e concluíram que a prevalência é de 32,9% para depressão leve, 21,4% para depressão moderada e 12,9% para depressão severa. É preciso considerar a potencialidade de indicação para o tratamento com duloxetina se de fato o transtorno de humor for o sintoma principal. Os resultados vão ao encontro dos achados do estudo de Baker e Barkhuizen (2005) em que, a depressão associada à fibromialgia geralmente vai exigir mais do que o antidepressivo tricíclico de baixa

dose à noite (como a amitriptilina) e inibidores de recaptção não seletiva, como a duloxetina tendem a ter menos reações adversas do que os tricíclicos, sendo muito eficazes no controle da depressão. O autor ainda ressalta que, embora os antidepressivos tenham efeitos mínimos sobre a dor, seu uso permite que os pacientes lidem melhor com doenças crônicas e distímia associada a fibromialgia.

Sobre a Qualidade de vida, das cinco revisões que abordaram este desfecho (62,5% do total), a amitriptilina teve melhor resultado em duas (Sommer *et al.*,2017 e Häuser *et al.*,2010). A evidência foi considerada de alta qualidade. Entretanto, para os elaboradores do Consenso Brasileiro de Fibromialgia (2010), ambos os medicamentos são recomendados com o mesmo grau de evidência no manejo da qualidade de vida.

Em relação a aceitabilidade e segurança, os estudos apontaram que há menos abandono por reações adversas com o uso da duloxetina, mas a amitriptilina foi levemente favorecida na segurança. Entretanto, a evidência foi considerada de baixa qualidade, ressaltando que as revisões de melhor qualidade que abordaram segurança e aceitabilidade (Smith *et al.*, 2011 e Häuser *et al.*,2010) não encontraram diferenças significativas entre os dois medicamentos. Ambas apresentam diversas reações adversas e estes desfechos devem ser observados com cautela no momento da tomada de decisão clínica, verificando caso a caso.

Ressalta-se que de acordo com a Sociedade Americana de Geriatria (2015), existe forte recomendação com alta qualidade de evidência contra a amitriptilina em idosos, que deve ser evitada por apresentar efeito anticolinérgico, causando sedação e hipotensão ortostática. O mesmo documento aponta que a duloxetina está relacionada a um aumento em reações adversas no trato gastrointestinal com fraca recomendação com moderada qualidade de evidência contra seu uso em idosos. Portanto, se tratando de pacientes idosos, a duloxetina seria a opção mais segura.

Os resultados de eficácia em geral condizem com os dados da Liga Europeia de Combate ao Reumatismo (EULAR) que realiza estudos sobre diversas doenças reumatológicas, inclusive a fibromialgia e, em sua última atualização, de 2017, indicou diferença de eficácia conforme o sintoma preponderante. Também vão ao encontro de estudos como o de Ribeiro (2016) que aponta que os fármacos que reúnem evidências mais fortes quanto à eficácia e consenso no tratamento de fibromialgia são os antidepressivos tricíclicos (amitriptilina), a ciclobenzaprina, a gabapentina, os inibidores da recaptção da serotonina e da adrenalina (duloxetina e milnacipran).

Todas as revisões selecionadas para esta *overview* incluíram ensaios clínicos randomizados, iniciando a classificação pelo método GRADE com qualidade alta. Embora a razão para considerar os estudos observacionais com nível de evidência inicialmente baixo esteja relacionada ao fato de que os fatores não mensurados ou desconhecidos provavelmente não estejam adequadamente balanceados entre os diferentes grupos (o contrário da randomização), os estudos observacionais são de muita importância, pois dados de vida real não devem ser negligenciados.

Alguns resultados foram divergentes entre as revisões, principalmente comparando entre as de melhor e pior qualidade metodológica.

Esta *overview* apresenta algumas limitações. A grande maioria dos estudos foi realizada anteriormente a 2010, antes das mudanças nos critérios de diagnóstico da fibromialgia. Provavelmente, alguns pacientes seriam excluídos, considerando a nova forma de diagnóstico, o que poderia levar a um viés de seleção.

Existem desafios comuns às revisões sistemáticas e às *overviews* que são rotineiros como o gerenciamento de grandes volumes de informações e de extração de dados, bem como tempo disponível, recursos e capacidade de tomada de decisões consensuais entre os autores e revisores da *overview* (Pollock et al. 2017).

Observa-se que em algumas revisões, os estudos com amitriptilina são de qualidade metodológica inferior aos com duloxetina e há grande apoio da indústria farmacêutica em boa parte das revisões, com pouca ou nenhuma verificação de testes para detecção de viés de publicação, baixando a qualidade das evidências levantadas.

Em vários estudos individuais foi permitida a utilização concomitante de analgésicos. Não foi possível avaliar até que ponto estes analgésicos interferiram na percepção de melhora da dor pelos pacientes. Entretanto, é preciso compreender que, diante de uma patologia cujo sintoma principal é a dor, limitar o uso de analgésicos pelos pacientes poderia levar a perda de segmento dos estudos, por agravamento do quadro clínico do paciente.

Por fim, a grande maioria dos estudos individuais com antidepressivos na fibromialgia foi realizada fora do Brasil, sendo recomendável avaliar se os resultados são aplicáveis aos pacientes brasileiros, observando as diferenças epidemiológicas e condições necessárias para a aplicabilidade das recomendações.

8. Conclusões

Ambos os medicamentos podem ser utilizados no tratamento da fibromialgia, a depender do conjunto de sintomas-chave preponderante. Os resultados das análises indicam recomendação a favor da amitriptilina com baixa evidência para dor, moderada evidência para sono e fadiga e alta evidência para qualidade de vida. A duloxetina tem recomendação com alta qualidade de evidência quando os pacientes possuem transtorno de humor de modo preponderante, tem maior aceitabilidade e é a primeira escolha para pacientes idosos por razões de segurança. Os resultados se alinham com a complexidade já reconhecida desta doença.

Sugere-se aos centros de referência em reumatologia a realização de pesquisas específicas com os medicamentos aqui estudados utilizando ensaios clínicos randomizados com pacientes diagnosticados através dos critérios estabelecidos após o ano de 2010.

Recomenda-se a parceria com universidades em relação a implantação de diagnóstico diferencial com apoio de inovação tecnológica (como estudos de marcadores laboratoriais) para otimizar os grupos de tratamento.

Esta *overview* ajuda na orientação de clínicos e tomadores de decisão em políticas de saúde pública embasadas em revisões sistemáticas que abordaram a utilização de antidepressivos no manejo da fibromialgia. Entretanto, considerando que a recomendação ou não de uma tecnologia para uma futura incorporação em lista específica cabe aos gestores após avaliação econômica, além de ser necessária a consideração dos valores dos pacientes, recomenda-se estudos mais abrangentes que possam se juntar aos resultados desta *overview* pois existe um longo caminho a ser traçado até que de fato se oficializem as recomendações.

Por fim, diante da variabilidade de resultados conforme o sintoma preponderante de uma doença de diagnóstico tão difícil, recomenda-se como questão de saúde pública, melhoria na intercomunicação das redes de atenção em saúde do SUS como forma de acelerar o diagnóstico definitivo de pacientes com fibromialgia, bem como otimizar o tratamento dos sintomas enquanto este diagnóstico definitivo não chega com sistemas informatizados. Dados em saúde são valiosos quando passíveis de rastreamento nos diferentes níveis de atenção. O fato é que onerar o orçamento do SUS ou dos estados e municípios com ações judiciais para custeio de tratamentos cujas evidências não podem ser comprovadas ou de doenças mal

diagnosticadas são estratégias tão equivocadas quanto a de banalizar uma conduta terapêutica disponibilizando um medicamento sem evidência pelo simples fato de o mesmo estar disponível na atenção básica. Deve haver bom senso por parte dos prescritores, passando pelo Judiciário e gestores dentro dos diferentes entes federativos. É vital reconhecer o papel da Saúde Baseada em Evidências, bem como da qualificação em Avaliação de Tecnologias em Saúde como forma de nortear os tratamentos não somente da fibromialgia mas de todas as enfermidades. Quando a condução destes mecanismos é bem realizada, os resultados, ainda que eventualmente não atendam às expectativas de uma determinada perspectiva, sempre serão positivos para a saúde da população.

Referências

AMERICAN GERIATRICS SOCIETY 2015 BEERS CRITERIA UPDATE EXPERT PANEL. American Geriatrics Society 2015 Updated Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. **Journal of the American Geriatrics Society**, [s. l.], v. 63, n. 11, p. 2227–2246, 2015.

AMERICAN SOCIETY OF HEALTH-SYSTEM. "**Duloxetine**". **Monograph**. Retrieved.12-24, 2018.

BAKER K.; BARKHUIZEN A. Pharmacologic treatment of fibromyalgia. **Current Pain and Headache Reports**, [s. l.], v. 9, n. 5, p. 301–306, 2005.

BECKER L.A., OXMAN A.D. Chapter 22: Overviews of reviews. In: Higgins JPT, Green S (editors). **Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions**. Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. Available from www.cochrane-handbook.org.

BERBER, J.S.S.; KUPEK, E.; BERBER, S. C. Prevalência de depressão e sua relação com a qualidade de vida em pacientes com síndrome da fibromialgia. **Revista Brasileira de Reumatologia**, [s. l.], v. 45, n. 2, p. 47–54, 2005.

BIDARI, A.; PARSA, B.G., GHALEHBAGHI B. **Challenges in fibromyalgia diagnosis: from meaning of symptoms to fibromyalgia labeling**. Korean J Pain 2018 July; Vol. 31, No. 3: 147-154

BOUGIOUKAS, K. I. *et al.* Preferred reporting items for overviews of systematic reviews including harms checklist: a pilot tool to be used for balanced reporting of benefits and harms. **Journal of Clinical Epidemiology**, Volume 93, 9 – 24, 2017.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. **Formulário terapêutico nacional 2010: Rename 2010** - 2. ed. – Brasília: Ministério da Saúde, 2010.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. **Diretrizes metodológicas: Sistema GRADE – Manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde** [internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2014 [acesso em: 18 nov 2018]. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Artigos_Publicacoes/Diretrizes/GRADE.pdf

BRUNTON, L.L.; CHABNER,, BA; KNOLLMANN, B.C. **Goodman & Gilman: As Bases Farmacológicas da Terapêutica**. 12ª edição. Porto Alegre, AMGH, 2012,2080 p.

CHAKR, Rafael Mendonça da Silva; XAVIER, Ricardo Machado. Fibromialgia: Princípios práticos que auxiliam na indicação e no ajuste do tratamento medicamentoso. **J. bras. med**, [s. l.], v. 102, n. 6, 2014.

CLORIDRATO DE DULOXETINA. **CONSULTA REMÉDIOS**. Disponível em: <https://consultaremedios.com.br/cloridrato-de-duloxetina/pa> . Acesso em 23 dez. 2019.

COSTA, A. B. *et al.* **Construção de uma escala para avaliar a qualidade metodológica de revisões sistemáticas.** *Ciência & Saúde Coletiva*, [s. l.], v. 20, n. 8, p. 2441–2452, 2015.

EGGER, M. *et al.* **Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test.** *BMJ*, [s. l.], v. 315, n. 7109, p. 629–634, 1997.

FERREIRA, A. UNIVERSIDADE DE COIMBRA. MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA. **Fibromialgia Conceito e Abordagem Clínica.**[s. l.], p. 43, [s.d.], 2015

FITZCHARLES, M. *et al.* 2012: Canadian Guidelines for the Diagnosis and Management of Fibromyalgia Syndrome: Executive Summary. **Pain Research and Management**, [s. l.], v. 18, n. 3, p. 119–126, 2013.

FLIN, R. Measuring safety culture in healthcare: A case for accurate diagnosis. **Safety Science**, [s. l.], v. 45, n. 6, p. 653–667, 2007.

GALVÃO, C. M.; SAWADA, N. O.; TREVIZAN, M. A. Revisão sistemática: recurso que proporciona a incorporação das evidências na prática da enfermagem. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, [s. l.], v. 12, n. 3, p. 549–556, 2004.

GUYATT, G. H. *et al.* **Rating quality of evidence and strength of recommendations: What is “quality of evidence” and why is it important to clinicians?** *British Medical Journal*, London, v. 336, n. 7651, p. 995–998, 2008.

HÄUSER W. *et al.* Treatment of fibromyalgia syndrome with antidepressants: A meta-analysis. **JAMA - Journal of the American Medical Association**, [s. l.], v. 301, n. 2, p. 198–209, 2009.

HÄUSER, W. *et al.* Comparative efficacy and acceptability of amitriptyline, duloxetine and milnacipran in fibromyalgia syndrome: a systematic review with meta-analysis. **Rheumatology (Oxford, England)**, [s. l.], v. 50, n. 3, p. 532–543, 2011.

HEYMANN, R. E. *et al.* Consenso brasileiro do tratamento da fibromialgia. **Revista Brasileira de Reumatologia**, [s. l.], v. 50, n. 1, p. 56–66, 2010.

HUNT H., POLLOCK A., CAMPBELL P., ESTCOURT L., BRUNTON G. **An introduction to overviews of reviews: planning a relevant research question and objective for an overview.** *Systematic Reviews*. 2018. 7:39 <https://doi.org/10.1186/s13643-018-0695-8>.

LEITE, S. N.; VASCONCELLOS, M. da P. C. Adesão à terapêutica medicamentosa: elementos para a discussão de conceitos e pressupostos adotados na literatura. **Ciência & Saúde Coletiva**, [s. l.], v. 8, n. 3, p. 775–782, 2003.

LIMA M.L.A. *et al.* **A prevalência da depressão na síndrome da fibromialgia.** [s.d.]. Disponível em: <<https://www.polbr.med.br/ano16/art0616.php>>. Acesso em: 25 jul. 2019.

MACFARLANE G.J. *et al.* EULAR revised recommendations for the management of fibromyalgia. **Annals of the Rheumatic Diseases**, [s. l.], v. 76, n. 2, p. 318–328, 2017.

MARQUES FRANCO, D. *et al.* Therapeutic Ultrasound and Photobiomodulation Applied on the Palm of Hands: A New Treatment for Fibromyalgia? A Man Case Study. **Journal of Novel Physiotherapies**, [s. l.], v. 08, n. 06, 2018. Disponível em: <<https://www.omicsonline.org/open-access/therapeutic-ultrasound-and->

photobiomodulation-applied-on-the-palm-of-hands-a-new-treatment-for-fibromyalgiaa-man-case-study-2165-7025-1000402-106361.html>. Acesso em: 29 maio. 2019.

MORET, C.; BRILEY, M. Antidepressants in the treatment of fibromyalgia. **Neuropsychiatric Disease and Treatment**, [s. l.], v. 2, n. 4, p. 537–548, 2006.

PERRONE, G. Z.; PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO RIO GRANDE DO SUL PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM GERONTOLOGIA BIOMÉDICA. **Tratamento não farmacológico no manejo da fibromialgia : revisão sistemática e descrição de sua utilização em um ambulatório especializado**: Porto Alegre, RS.[s. l.], p. 95, 2016.

PERROT S. *et al.* Is there any evidence to support the use of anti-depressants in painful rheumatological conditions? Systematic review of pharmacological and clinical studies. **Rheumatology**, [s. l.], v. 47, n. 8, p. 1117–1123, 2008.

PIEPER, D. *et al.* Systematic review finds overlapping reviews were not mentioned in every other overview. **Journal of Clinical Epidemiology**, [s. l.], v. 67, n. 4, p. 368–375, 2014.

POLLOCK A., CAMPBELL P., HUNT H., ESTCOURT L., BRUNTON G. **Selecting and implementing overview methods: implications from five exemplar overviews**. *Systematic Reviews*, 2017. 6:145 DOI 10.1186/s13643-017-0534-3

QUEIROZ, L. P. Worldwide Epidemiology of Fibromyalgia. **Current Pain and Headache Reports**, [s. l.], v. 17, n. 8, 2013. Disponível em: <<http://link.springer.com/10.1007/s11916-013-0356-5>>. Acesso em: 18 mar. 2019.

QUILEZ, A. M. *et al.* Diets supplemented with *Annona muricata* improve the symptoms of fibromyalgia. **PharmaNutrition**, [s. l.], v. 6, n. 3, p. 81–84, 2018.

RANG, H. P.; DALE, M. M.; RITTER, J. M.; FLOWER, R. J.; HENDERSON, G. **Rang & Dale. Farmacologia**. 7ª edição. Rio de Janeiro, Elsevier, 2012.808 p.

RANZOLIN, A. *et al.* **Dores musculoesqueléticas localizadas e difusas**. 2a edição. Planmark: São Paulo; 2017.

RIBEIRO, F. UNIVERSIDADE DO PORTO. MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA. **Fibromialgia: o corpo, a mente e o estigma**, 2016.

RIBERTO, M.; PATO, T. R. Fisiopatologia da fibromialgia. **Acta Fisiátrica**, [s. l.], v. 11, n. 2, 2004. Disponível em: <<http://www.gnresearch.org/doi/10.5935/0104-7795.20040002>>. Acesso em: 18 mar. 2019.

ROIZENBLATT, S.; NETO, N. S. R.; TUFIK, S. Sleep disorders and fibromyalgia. **Current Pain and Headache Reports**, [s. l.], v. 15, n. 5, p. 347–357, 2011.

ROSKELL N.S. *et al.* A meta-analysis of pain response in the treatment of fibromyalgia. **Pain Practice**, [s. l.], v. 11, n. 6, p. 516–527, 2011.

ROSSY L.A., BUCKELEW S.P., DORR N., *et al.* **A meta-analysis of fibromyalgia treatment interventions**. *Ann Behav Med* 1999;21:180-91.

SANTOS, C. M. C.; PIMENTA, C. A. M.; NOBRE, M. R. C. The PICO strategy for the research question construction and evidence search. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, [s. l.], v. 15, n. 3, p. 508–511, 2007.

SECRETARIA ESTADUAL DA SAÚDE DO RIO GRANDE DO SUL. UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL. Telessaúde RS. **Protocolos de Regulação Ambulatorial: reumatologia adulto** – Porto Alegre: UFRGS, 2017.

SEKHON, M.; CARTWRIGHT, M.; FRANCIS, J.J. Acceptability of healthcare interventions: an overview of reviews and development of a theoretical framework. **BMC Health Serv Res** 17, 88, 2017.

SENNA, É. R. *et al.* Prevalence of Rheumatic Diseases in Brazil: A Study Using the COPCORD Approach. **The Journal of Rheumatology**, [s. l.], p. 4, [s.d.], 2004.

SHEA BJ. REEVES BC. WELLS G, THUKU M, HAMEL C, MORAN J, MOHER D, TUGWELL P, WELCH V, KRISTJANSSON E, HENRY DA. **AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomized studies of healthcare interventions, or both.** *BMJ*. 2017 Sep 21;358:j4008.

SITTIG M. **Pharmaceutical Manufacturing Encyclopedia** (3rd ed.). William Andrew Publishing, Elsevier. pp. 281–. ISBN 978-0-8155-1856-3., 2007.

SMITH, B. *et al.* **Drug Class Review: Drugs for Fibromyalgia: Final Original Report.** Portland (OR): Oregon Health & Science University, 2011. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK55552/>>. Acesso em: 27 nov. 2018.

SMITH, V. *et al.* Methodology in conducting a systematic review of systematic reviews of healthcare interventions. **BMC Medical Research Methodology**, [s. l.], v. 11, n. 1, p. 15, 2011.

SOMMER, C. *et al.* Medikamentöse Therapie des Fibromyalgiesyndroms: Aktualisierte Leitlinie 2017 und Übersicht von systematischen Übersichtsarbeiten. **Der Schmerz**, [s. l.], v. 31, n. 3, p. 274–284, 2017.

THORPE, J. *et al.* Combination pharmacotherapy for the treatment of fibromyalgia in adults. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, [s. l.], 2018. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD010585.pub2>>. Acesso em: 27 nov. 2018.

ÜÇEYLER, N.; HÄUSER, W.; SOMMER, C. A systematic review on the effectiveness of treatment with antidepressants in fibromyalgia syndrome. **Arthritis and Rheumatism**, [s. l.], v. 59, n. 9, p. 1279–1298, 2008.

WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, Guidelines for ATC classification and DDD assignment 2020. Oslo, Norway, 2019

Contribuição dos autores

1) Contribuições substanciais para a concepção ou o desenho do trabalho; ou coleta e análise, ou interpretação dos dados do trabalho: Áurea Dias de Farias¹, Tatiane da Silva Dal Pizzol², Tânia Alves Amador³, Luciana Eberle⁴

2) Redação do artigo ou revisão quando incluir crítica intelectual importante de seu conteúdo: Áurea Dias de Farias, Tatiane da Silva Dal Pizzol, Tânia Alves Amador.

3) Aprovação final da versão a ser publicada: Áurea Dias de Farias, Tatiane da Silva Dal Pizzol, Tânia Alves Amador.

4) Concordar em ser responsável por todos os aspectos do trabalho, no sentido de garantir que as questões relacionadas à precisão ou integridade de qualquer parte tenham sido devidamente investigadas e resolvidas: Áurea Dias de Farias, Tatiane da Silva Dal Pizzol, Tânia Alves Amador.

5) Segunda revisora e coleta de dados: Luciana Eberle

^{1,4}Especialista em Saúde; Mestranda PPGASFAR, (Farmacêutica na Coordenação da Política de Assistência Farmacêutica da Secretaria Estadual da Saúde do Rio Grande do Sul)

^{2,3}Professora da Faculdade de Farmácia e do Programa de Pós-Graduação em Assistência Farmacêutica da Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Apoio e financiamento: FAPERGS: Projeto Pesquisa para o SUS – PPSUS - Edital FAPERGS/MS/CNPq/SESRS n. 03/2017

APÊNDICES

Apêndice A: Estudos excluídos

Os seguintes textos completos foram considerados para inclusão, mas foram excluídos posteriormente, por não atendimento de critérios. Códigos de exclusão: 1= desfecho inelegível, 2= intervenção inelegível, 3=população inelegível, 4= metodologia inelegível. Os outros dois textos eram versões antigas do estudo incluído de Sommer (2017).

Estudos excluídos	Código de exclusão
HÄUSER W. <i>et al.</i> The role of antidepressants in the management of fibromyalgia syndrome: A systematic review and meta-analysis. CNS Drugs , [s. l.], v. 26, n. 4, p. 297–307, 2012.	4
CHOY E. <i>et. al.</i> A systematic review and mixed treatment comparison of the efficacy of pharmacological treatments for fibromyalgia. Semin. Arthritis Rheum. 41(3): 335-45.e6, 2011.	4
SULTAN A. <i>et al.</i> Duloxetine for painful diabetic neuropathy and fibromyalgia pain: Systematic review of randomised trials. BMC Neurology , [s. l.], v. 8, n. (Sultan A., asquadsultan@aol.com) Nuffield Department of Anaesthetics, John Radcliffe Hospital, Oxford OX3 9DU, United Kingdom, 2008.	2

Apêndice B: Tabela do AMSTAR

Autor (Data)	1.PICO	2.Proto colo prévio	3.Seleção do desenho do estudo	4.Pesquisa de literatura abrangente	5.Seleção em duplicata	6.Extração de dados em duplicata	7.Lista de estudos excluídos com justificativa	8.Descrição dos estudos	9.Verificação de risco de viés	10.Fontes de financiamento	11.Estatística para metanálise	12.Risco de viés para metanáli se	13.Discussão sobre risco de viés	14.Análise de heterogenei dade	15.Verifica ção de viés de publicação	16.Relato de Conflito de interesse	Total de SIM	Resultado
Thorpe et al (2018)	x	x	x	x	x	x	x	x	x				x	x		x	12	Moderada
Sommer et al (2017)	x	x	x	x	x	x		x		x			x			x	10	Baixa
Smith et al (2011)	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x		x	15	Alta
Häuser et. al (2010)	x	x	x	x	x	x			x	x	x	x	x	x	x	x	14	Alta
Üçeyler et al (2008)	x		x	x	x	x	x	x		x						x	9	Criticamente Baixa
Roskell et. al (2011)	x		x	x	x	x		x		x	x	x	x	x	x	x	13	Moderada
Häuser et. al (2009)	x		x		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	14	Alta
Perrot et. al (2008)	x		x	x	x	x		x								x	7	Criticamente Baixa

Apêndice C: GRADE – Avaliação das revisões incluídas							
Autor, ano	Critério por						
Thorpe et al., 2018	Risco de Viés						
	Dor	Sono	Fadiga	Humor	Qualidade de Vida	Segurança	Aceitabilidade
	-1	-1	-1	-1	N/A	-1	-1
	Inconsistência						
	Dor	Sono	Fadiga	Humor	Qualidade de Vida	Segurança	Aceitabilidade
	-1	-1	-1	-1	N/A	-1	-1
	Evidência Indireta						
	Dor	Sono	Fadiga	Humor	Qualidade de Vida	Segurança	Aceitabilidade
	-1	-1	-1	-1	N/A	-1	-1
	Imprecisão						
	Dor	Sono	Fadiga	Humor	Qualidade de Vida	Segurança	Aceitabilidade
	-1	-1	-1	-1	N/A	-1	-1
	Viés de publicação						
	Dor	Sono	Fadiga	Humor	Qualidade de Vida	Segurança	Aceitabilidade
-1	-1	-1	-1	N/A	-1	-1	
Sommer et al., 2017	Risco de Viés						
	Dor	Sono	Fadiga	Humor	Qualidade de Vida	Segurança	Aceitabilidade
	0	0	0	0	0	0	0
	Inconsistência						
	Dor	Sono	Fadiga	Humor	Qualidade de Vida	Segurança	Aceitabilidade
	-2	-2	-1	-2	-2	-2	-2
Evidência Indireta							
Dor	Sono	Fadiga	Humor	Qualidade de Vida	Segurança	Aceitabilidade	

	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1
	Imprecisão						
	Dor	Sono	Fadiga	Humor	Qualidade de Vida	Segurança	Aceitabilidade
	0	0	0	0	0	0	0
	Viés de publicação						
	Dor	Sono	Fadiga	Humor	Qualidade de Vida	Segurança	Aceitabilidade
	-2	-2	-2	-2	-2	-2	-2
	Risco de Viés						
	Dor	Sono	Fadiga	Humor	Qualidade de Vida	Segurança	Aceitabilidade
	0	N/A	0	N/A	0	0	0
	Inconsistência						
	Dor	Sono	Fadiga	Humor	Qualidade de Vida	Segurança	Aceitabilidade
	-1	N/A	-1	N/A	0	-1	-1
	Evidência Indireta						
	Dor	Sono	Fadiga	Humor	Qualidade de Vida	Segurança	Aceitabilidade
	-1	N/A	-1	N/A	0	-1	-1
	Imprecisão						
	Dor	Sono	Fadiga	Humor	Qualidade de Vida	Segurança	Aceitabilidade
	-1	N/A	-1	N/A	-1	-1	-1
	Viés de publicação						
	Dor	Sono	Fadiga	Humor	Qualidade de Vida	Segurança	Aceitabilidade
	-2	N/A	-2	N/A	-2	-2	-2
	Risco de Viés						
	Dor	Sono	Fadiga	Humor	Qualidade de Vida	Segurança	Aceitabilidade
	-1	-1	-1	N/A	-1	-1	-1
	Inconsistência						

Smith et al., 2011

Häuser et al., 2010

	Dor	Sono	Fadiga	Humor	Qualidade de Vida	Segurança	Aceitabilidade
	-1	0	0	N/A	-1	0	0
	Evidência Indireta						
	Dor	Sono	Fadiga	Humor	Qualidade de Vida	Segurança	Aceitabilidade
	-1	-1	-1	N/A	-1	-1	-1
	Imprecisão						
	Dor	Sono	Fadiga	Humor	Qualidade de Vida	Segurança	Aceitabilidade
	-1	-1	-1	N/A	-1	-1	-1
	Viés de publicação						
	Dor	Sono	Fadiga	Humor	Qualidade de Vida	Segurança	Aceitabilidade
	0	0	0	N/A	0	0	0
	Risco de Viés						
	Dor	Sono	Fadiga	Humor	Qualidade de Vida	Segurança	Aceitabilidade
	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1
	Inconsistência						
	Dor	Sono	Fadiga	Humor	Qualidade de Vida	Segurança	Aceitabilidade
	-2	-2	-2	-2	-2	-2	-2
	Evidência Indireta						
	Dor	Sono	Fadiga	Humor	Qualidade de Vida	Segurança	Aceitabilidade
	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1
	Imprecisão						
	Dor	Sono	Fadiga	Humor	Qualidade de Vida	Segurança	Aceitabilidade
	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1
	Viés de publicação						
	Dor	Sono	Fadiga	Humor	Qualidade de Vida	Segurança	Aceitabilidade
	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1
Üçeyler et al., 2008							

Roskell et al., 2011	Risco de Viés						
	Dor	Sono	Fadiga	Humor	Qualidade de Vida	Segurança	Aceitabilidade
	0	N/A	N/A	N/A	N/A	0	0
	Inconsistência						
	Dor	Sono	Fadiga	Humor	Qualidade de Vida	Segurança	Aceitabilidade
	0	N/A	N/A	N/A	N/A	0	0
	Evidência Indireta						
	Dor	Sono	Fadiga	Humor	Qualidade de Vida	Segurança	Aceitabilidade
	-1	N/A	N/A	N/A	N/A	-1	-1
	Imprecisão						
	Dor	Sono	Fadiga	Humor	Qualidade de Vida	Segurança	Aceitabilidade
	-1	N/A	N/A	N/A	N/A	-1	-1
	Viés de publicação						
	Dor	Sono	Fadiga	Humor	Qualidade de Vida	Segurança	Aceitabilidade
-2	N/A	N/A	N/A	N/A	-2	-2	
Häuser et al., 2009	Risco de Viés						
	Dor	Sono	Fadiga	Humor	Qualidade de Vida	Segurança	Aceitabilidade
	-1	0	0	0	0	N/A	N/A
	Inconsistência						
	Dor	Sono	Fadiga	Humor	Qualidade de Vida	Segurança	Aceitabilidade
	-1	0	0	0	0	N/A	N/A
	Evidência Indireta						
	Dor	Sono	Fadiga	Humor	Qualidade de Vida	Segurança	Aceitabilidade
	-1	-1	-1	-1	-1	N/A	N/A
	Imprecisão						
	Dor	Sono	Fadiga	Humor	Qualidade de Vida	Segurança	Aceitabilidade
-1	-1	-1	-1	-1	N/A	N/A	

Viés de publicação							
Dor	Sono	Fadiga	Humor	Qualidade de Vida	Segurança	Aceitabilidade	
0	0	0	0	0	N/A	N/A	
Risco de Viés							
Dor	Sono	Fadiga	Humor	Qualidade de Vida	Segurança	Aceitabilidade	
-2	-2	-2	N/A	N/A	-2	-2	
Inconsistência							
Dor	Sono	Fadiga	Humor	Qualidade de Vida	Segurança	Aceitabilidade	
-2	-2	-2	N/A	N/A	-2	-2	
Evidência Indireta							
Dor	Sono	Fadiga	Humor	Qualidade de Vida	Segurança	Aceitabilidade	
-1	-1	-1	N/A	N/A	-1	-1	
Imprecisão							
Dor	Sono	Fadiga	Humor	Qualidade de Vida	Segurança	Aceitabilidade	
-2	-2	-2	N/A	N/A	-2	-2	
Viés de publicação							
Dor	Sono	Fadiga	Humor	Qualidade de Vida	Segurança	Aceitabilidade	
-2	-2	-2	N/A	N/A	-2	-2	
Perrot et al., 2008							
Qualidade da evidência por desfecho	Dor	Sono	Fadiga	Humor	Qualidade de Vida	Segurança	Aceitabilidade
Medicamento favorecido	AMT	AMT	AMT	DLX	AMT	AMT	DLX
Força de recomendação	fraca	fraca	fraca	forte	forte	fraca	fraca
*N/A: Não abordado; 0: não rebaixamento da qualidade da evidência; -1: rebaixamento da qualidade da evidência em um nível; -2: rebaixamento da qualidade da evidência em dois níveis; AMT= amitriptilina; DLX= duloxetina							

Apêndice D: Checklist Prio-Harms					
Section/Topic	(Sub-) item #	Checklist item			Reported on page #
TITLE					
1. Title	1a	Specify the study design with terms such as “overview of (systematic) reviews,” “umbrella review,” “(systematic) review of systematic reviews,” or “(systematic) meta-review” in the title of the OoSRs.			1
	1b	Mention “safety” or harms related terms, or the adverse event(s) of interest in the title of the OoSRs.			
ABSTRACT					
2. Structured-like summary	2a	Provide a structured-like abstract, as applicable: background, objective, data sources, selection criteria, data extraction, review appraisal, data synthesis methods, results, limitations, conclusions.			5,7
	2b	Report the main findings of analysis of harms undertaken in the OoSRs or/and in the included SRs.			5,7
INTRODUCTION					
3. Rationale	3a	Specify the rationale and the scope (wide or narrow agendas) for the overview in the context of an existing body of knowledge on the topic.			13-18
	3b	Provide a balanced presentation of potential benefits and harms of the intervention(s).			19,20
	3c ^a	Define which events are considered harms according to previous literature and provide a clear rationale for the specific harms included in the OoSRs.			17
4. Objectives (PICOS)	4	Provide an explicit statement of research question(s) that specifies PICOS:			26
		<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
METHODS					
<ul style="list-style-type: none"> • Participants • Interventions • Comparators • Outcomes 					

Apêndice D: Checklist Prio-Harms			
Section/Topic	(Sub-) item #	Checklist item	Reported on page #
5. Protocol and registration	5a	Indicate clearly if a protocol exists or not.	26
	5b	If registered, provide the name of the registry (such as a valid Web address, PROSPERO).	26
6. Eligibility criteria & outcomes of interest	6a	Specify inclusion and exclusion criteria for study design, participants, interventions and comparators in detail.	28
	6b	List (and define whenever it is necessary) the outcomes for which data were recorded, ideally include prioritization of main and additional outcomes.	31,33,38
	6c	Include adverse events as (primary or secondary) outcome of interest. Define them and grade their severity (such as mild, moderate, severe, fatal; severity could also be described in the appendix), if appropriate.	29
	6d ^b	Specify report characteristics (such as language restrictions, publication status, and years considered) used as criteria for eligibility for the OoSRs (see also item 7).	27,28
7. Information sources	7a	Search at least two electronic bases.	31
	7b	Search supplementary sources (e.g. hand-searching, reference lists, related reviews and guidelines, protocol registries, conference abstracts, and other gray literature).	28
	7c	Report the date last searched and/or dates of coverage for each database.	27,28
8. Search strategy ^c	8a	Specify full electronic search strategy (algorithm) for at least one database including any limits used (e.g. language and date restrictions-see also subitems 6d and 7c) such that it could be repeated.	28
	8b	Present any additional search process (e.g. algorithm or filter for adverse events, searches in pertinent websites) specifically to identify adverse events that have been investigated.	

Apêndice D: Checklist Prio-Harms			
Section/Topic	(Sub-) item #	Checklist item	Reported on page #
9. Data management & selection process	9a ^d	Describe the software that was used to manage records and data throughout the OoSRs.	28
	9b	Define what is a SR and provide the process for selecting SRs and its relevant details (screening the title and abstract or full text by at least two reviewers, selection by multiple independent investigators and resolving disagreements by consensus).	21
	9c	Report any attempt to handle overlapping (include one review among multiple potential candidates by choosing for example the most updated SR, the most methodologically rigorous SR or the SR with larger number of primary studies).	34
10. Additional search for primary studies	10	Report additional search to identify eligible primary studies (e.g. searching in more databases or update the search) and its relevant details.	32,33
11. Data collection process	11a	Describe the method of data extraction from included SRs (e.g. data collection form, extraction in duplicate and independently, resolving disagreements by consensus).	33,34
	11b	Report any processes for obtaining, confirming or updating data from investigators (e.g. contact with authors of included reviews, obtain data from primary studies of included reviews).	33
12. Data items	12	List (and define whenever is necessary) the specific variables for which data were recorded (e.g. PICOS items, number of included studies and participants, dose, length of follow up, results, funding sources) and any data assumptions and simplifications made.	31 e material supplementa r
13. Assessment of methodological	13a	State the evaluation of reporting or/and methodological quality (eg. using PRISMA or PRISMA-harms, AMSTAR or R-AMSTAR) of the included reviews.	32 e 47

Apêndice D: Checklist Prio-Harms			
Section/Topic	(Sub-) item #	Checklist item	Reported on page #
quality & quality of evidence	13b ^e	State the evaluation of quality for individual studies that were included in the SRs (inform whether tools such as Jadad or RoB of Cochrane were used by the included reviews) and for the additional primary studies.	32,47
	13c	State the evaluation of quality of evidence (e.g. using GRADE approach).	33,48
	13d	Describe the methods (e.g. piloted forms, independently, in duplicate) used for the quality assessment.	34
14. Meta-bias(es)	14	Specify any planned assessment of meta-bias(es) (such as publication bias or selective reporting across studies, ROBIS tool).	26,37
15. Data synthesis	15a	Specify clearly the method (narrative, meta-analysis or network meta-analysis) of handling or synthesizing data and their details (e.g. state the principal summary measures that were extracted or calculated, how heterogeneity was assessed, what statistical approaches were used if a quantitative synthesis has been conducted).	28,37
	15b	Describe the software that was used to analyze the data if a quantitative synthesis has been conducted.	34
	15c	Report if zero events are included in the studies and how they were handled in statistical analyses, if relevant.	Material supplementar
	15d	Describe methods of any pre-specified additional analyses (such as sensitivity or subgroup analyses, meta-regression).	24
RESULTS			

Apêndice D: Checklist Prio-Harms			
Section/Topic	(Sub-) item #	Checklist item	Reported on page #
16. Review & primary study selection	16a	Provide the details of review selection (e.g. numbers of reviews screened, retrieved, and included and excluded in the overview) and the number of the additional eligible primary studies that were included, ideally with a flow diagram of the overview process.	36,50
	16b	Present a flow diagram that gives separately the number of studies focused on harms outcomes.	
	16c ^c	List the studies (full citation) that were excluded after reading the full text and provide reasons.	50
17. Review & primary study characteristics	17a ^c	Describe characteristics of each included SR in tables (such as title or author, search date, PICOS, design and number of studies included, number and age range of participants, dose/frequency, follow up period [treatment duration], review limitations, results or conclusion) and of each additional primary study.	Material supplementar
	17b	For each included SR report language and publication status restrictions that have been used.	Material supplementar
18. Overlapping	18	Present or/and discuss about overlapping of studies within SRs (at least one of the following):	34
		• Present measures of overlap (such as CCA).	34
		• Provide citation matrix. ^c	34
		• Give the number of index publications or/and discuss about overlapping. ^f	34
19. Present assessment of	19	Present results in text or/and tables ^c of any quality assessment (see also subitems 13a-c):	37,38
		• Reporting or/and methodological quality of the included SRs.	37,38

Apêndice D: Checklist Prio-Harms			
Section/Topic	(Sub-) item #	Checklist item	Reported on page #
methodological quality & quality of evidence		<ul style="list-style-type: none"> Inform for the quality of the individual studies that were included in the SRs (report results for sequence generation, allocation concealment, blinding, withdrawals, bias etc.) and for the additional included primary studies. 	37,38
		<ul style="list-style-type: none"> Quality of evidence. 	37
20. Present meta-bias(es)	20	Present results of any assessment of meta-bias(es) (such as publication bias or selective reporting across studies, ROBIS assessment).	37
21. Synthesis of results	21a	Summarize and present the main findings of the overview for benefits and harms. If a quantitative synthesis has been conducted, present each summary measure with a confidence interval, prediction interval or a credible interval and measures of heterogeneity or inconsistency.	38-40
	21b	Give results of any additional analyses (such as sensitivity, subgroup analyses, or meta-regression).	
	21c	Report results for adverse events separately for each intervention.	Material supplement r
DISCUSSION			
22. Summary of evidence	22	Provide a concise summary of the main findings with the strength and shortcomings of evidence for each main outcome.	31-37
23. Limitations	23a	Discuss limitations of either the overview or included studies (or both) (e.g. different eligibility criteria, limitations of searching reviews, language restrictions, publication and selection bias).	34,35
	23b	Report possible limitations of the included reviews related to harms (issues of missing data and information, definitions of harms, rare adverse effects).	34,35

Apêndice D: Checklist Prio-Harms			
Section/Topic	(Sub-) item #	Checklist item	Reported on page #
24. Conclusions	24a	Provide a general interpretation of the results in coherence with the review findings and present implications for practice; consider the harms equally as carefully as the benefits and in the context of other evidence.	38,39
	24b	Present implications for future research.	38,39
AUTHORSHIP			
25. Contributions of authors	25	Provide contributions of authors.	44
26. Dual (co-)authorship	26	Report about dual (co-)authorship in the limitation or declarations of interest section.	44
FUNDING			
27. Funding or other support	27a	Indicate sources of financial and other support for the OoSRs (direct funding) or for the authors (indirect funding), or report no funding.	44
	27b	Provide name for the overview funder and/or sponsor, or for the authors' supporters.	44
	27c	Describe roles of funder(s), sponsor(s), and/or institution(s), if any, in conducted the OoSRs.	44

Apêndice E: Dados suplementares: planilha de extração dos dados.

Autor	Ano	Objetivos	Métodos	
			Critérios de inclusão	Critérios de Exclusão
Thorpe <i>et al.</i>	2018	Avaliar a eficácia, segurança e tolerabilidade da combinação de fármacos com monoterapia ou placebo, ou ambos, no tratamento da FMS.	ECR duplo cego comparando combinações de duas ou mais drogas com placebo ou outros comparadores, ou ambos no tratamento da FMS	Estudos cegos simples, estudos complementares aos já selecionados, não-randomizados, com outras terapias e com pacientes portadores de doenças diversas da fibromialgia.
Sommer <i>et al.</i>	2017	Avaliar a eficácia e a segurança dos medicamentos e de terapia não medicamentosa no tratamento da FMS.	Ensaio clínico randomizado de medicamentos utilizados no tratamento da FMS em bases de dados, estudos não publicados e opinião de especialistas.	Estudos com qualidade de evidência rebaixada segundo aplicação do método GRADE empregada pela equipe.
Smith <i>et al.</i>	2011	Comparar a eficácia e os danos dos medicamentos para o tratamento da FMS.	Estudos com pacientes diagnosticados com FMS dentro dos critérios da ACR de 1990 e 2010 envolvendo a utilização de diversos medicamentos realizando comparações diretas e indiretas avaliando eficácia em ensaios clínicos e revisões e danos ensaios clínicos e estudos observacionais.	Estudos cujo resultado não é elegível, intervenção inelegível, população inelegível, publicação não elegível e desenho de estudo inelegível.
Häuser <i>et al.</i>	2010	Avaliar e comparar a eficácia e aceitabilidade dos antidepressivos amitriptilina, (AMT), duloxetina (DLX) e milnaciprano (MLN) para a síndrome de FM (FMS).	ECR comparando AMT, DLX ou MLN com placebo que avaliem pelo menos um domínio-chave da FMS: dor, sono, fadiga ou qualidade de vida relacionada à saúde E relatar taxas de interrupção do tratamento	ECRs em que as drogas foram combinadas com qualquer outro tratamento

Üçeyler <i>et al.</i>	2008	Revisar sistematicamente a eficácia dos antidepressivos no tratamento da FMS.	Diagnóstico de FMS ou CWP com base em critérios reconhecidos, desenho de estudo controlado com um grupo controle que recebeu placebo, tratamento usual ou outro tratamento bem definido; tratamento com antidepressivos e medidas de resultados específicos de sintomas.	Estudos com ciclobenzaprina, que combina características de um antidepressivo e um relaxante e estudos com S-adenosilmetionina, porque esta substância está oficialmente disponível apenas em 2 países (Reino Unido e Itália) como suplemento alimentar.
Roskell <i>et al.</i>	2011	Comparar a resposta a dor de drogas licenciadas ou comumente usadas na fibromialgia contemplando também análise de descontinuação de tratamento por efeitos adversos.	Ensaio Clínico Controlado Aleatório de duração mínima de 4 semanas com pacientes de 18 anos ou mais com diagnóstico clínico de FMS utilizando Duloxetina (60 mg / dia), Fluoxetina (40 a 50 mg / dia), Gabapentina (2.400 mg / dia), Milnaciprano (100 ou 200 mg / dia), Placebo, Pramipexol (4,5 mg / dia), Pregabalina (300 ou 450 mg / dia), TCA (amitriptilina 25 a 75 mg / dia ou ciclobenzaprina 1030 mg / dia), Tramadol com paracetamol (200 a 300 mg / dia). Desfechos comparados: Melhoria na resposta da dor em pelo menos 30% e 50% Melhoria na resposta da dor em pelo menos 50% da linha de base (ou seja, "50% de resposta à dor") Interrupções por eventos adversos	Tratamento de não interesse para a meta-análise, nenhum resultado relevante relatado, dose diferente de tratamento, estudo não controlado adequadamente, duplicado, ou de curta duração, teste de má qualidade e quando artigo foi irrecuperável.
Häuser <i>et. al</i>	2009	Determinar a eficácia dos antidepressivos no tratamento da FMS através de meta-análise e ensaios clínicos controlados randomizados.	Pacientes reconhecidamente diagnosticados com FMS, ECR com grupo controle recebendo placebo e grupo tratamento com antidepressivos (TCA, ISRSs, SNRIs ou MAOIs).	Estudos avaliando ciclobenzaprina, S-adenosilmetionina, ou combinações de antidepressivos. Estudos em que apenas dados categóricos foram fornecidos e estudos cujos dados eram incompletos.

Perrot et. al	2008	Revisar as evidências do uso de anti-depressivos em condições reumatológicas dolorosas.	Artigos publicados entre 1966 e 2007 em 5 idiomas europeus abordando o uso de anti-depressivos em várias condições reumatológicas, entre elas, FMS. Autores atribuíram uma escala de classificação a partir do método de Jadad (0-5), incluídos estudos com classificação à cima de 2.	Artigos que foram classificados abaixo de 2 na Escala de Jadad.
---------------	------	---	--	---

Desfechos

DOR

Estudo	Autor	Ano	Escala	Duloxetina	Amitriptilina
Cochrane					
Combination pharmacotherapy for the treatment of fibromyalgia in adults (Review)	Thorpe et al	2018	VAS, NPS, redução da dor 30% ou mais e 50% ou mais	Maior efeito mas com baixa evidência, 39% de alívio da dor	menor efeito, 14 para 12 em 6 se, amas de tratamento, porcentagem não informada, baixa evidência
Pubmed					
7. Medikamentöse Therapie des Fibromyalgiesyndroms (over review)	Sommer et al	2017	Redução da dor em 50%, NNTB	50% de redução (30,4% x 19,9% placebo), NNTB 11 (9-15)	Smd 0,51 (0,78;0,24) - significativo
34. Drug Class Review Drugs for Fibromyalgia Final Original Report	Smith et. al	2011	Redução da dor em 50%	-0,94 (-1,3 - - 0,61)	Amitriptilina foi melhor: (- 1.68 IC 95% - 3,3 - -

					0,05), mas análise de sensibilidade empatou
37. Comparative efficacy and acceptability of amitriptyline, duloxetine and milnacipran in fibromyalgia syndrome: a systematic review with meta-analysis	Häuser et. al	2010	VAS, redução da dor 30%, NPS, NNTB	baixa, NNTB 8,21, smd -0.33 (- 0.75–0.11), 30% pain 1,29 (1,12 – 1,49)	significativo, NNTB 3,54, smd – 0,43 (-0.75 - -0,11), 30% pain 1,60 (1,15 – 2,24)
42. A Systematic Review on the Effectiveness of Treatment with Antidepressants in Fibromyalgia Syndrome	Üçeyler et al	2008	VAS, tender point count	significativo	26% de melhora em relação ao placebo - significativo
Embase					
33. A Meta-Analysis of Pain Response in the Treatment of Fibromyalgia	Roskell et. al	2011	FIQ, BDI	Significativo para 30% e 50% de redução, comparação indireta com tca: 1,39 (0,52-4,14), 52% na melhora de 30% da dor e 60% na melhora de 50% da dor. RR 1,52 (1,24 – 1,86)	BDI 20, FIQ 21, grande diferença de resultados entre metanálise direta e indireta. RR 4.52 (0,58 – 35,33) com amt, somente estudado a 30%
47. Treatment fo Fibromyalgia Syndrome With Antidepressants – A meta-analysis	Häuser et. al	2009	VAS, FIQ, NRS	significativo smd -0.36 (- 0.46- -0.25); p<.001	Significativo SMD – 1.64 (-2.57 - -0.71); p<.001
50. Is there any evidence to support the use of anti-depressants in painful rheumatological conditions? Systematic review of pharmacological and clinical studies	Perrot et. al	2008	VAS, FIQ, NRS	moderado ES 0,53 (0,27-0,79)	ES 0,23 a 1,34, média 0,5, moderado

SONO

Estudo	Autor	Ano	Escala	duloxetina	Amitriptilina
Cochrane					
Combination pharmacotherapy for the treatment of fibromyalgia in adults (Review)	Thorpe et al	2018	VAS	não significativo	7 para 3 em 6 semanas de tratamento
Pubmed					
7. Medikamentöse Therapie des Fibromyalgiesyndroms (over review)	Sommer et al	2017	n/i	não significativo	Smd 0,62(-0,94;-0,31)
34. Drug Class Review Drugs for Fibromyalgia Final Original Report	Smith et. al	2011	n/a	n/a	n/a
37. Comparative efficacy and acceptability of amitriptyline, duloxetine and milnacipran in fibromyalgia syndrome: a systematic review with meta-analysis	Häuser et. al	2010	categoria de cohen	Baixa smd -0,31(-0,50 - -0,13)	significativo em nível médio smd -0,56 (-0,78 -0,34)
42. A Systematic Review on the Effectiveness of Treatment with Antidepressants in Fibromyalgia Syndrome	Üçeyler et al	2008	VAS	significativo	significativo
Embase					
33. A Meta-Analysis of Pain Response in the Treatment of Fibromyalgia	Roskell et. al	2011	n/a	n/a	n/a
47. Treatment fo Fibromyalgia Syndrome With Antidepressants – A meta-analysis	Häuser et. al	2009	VAS, FIQ, NRS	significativo smd -0.31 (-0.47 - -0.14); p<.001	significativa smd -1.84 (-2.62 -1,06); p<.001
50. Is there any evidence to support the use of anti-depressants in painful rheumatological conditions? Systematic review of pharmacological and clinical studies	Perrot et. al	2008	n/i	n/i	significativo sem mencionar medição

DISTÚRBIOS DE HUMOR

Estudo	Autor	Ano	Escala	duloxetina	Amitriptilina
Cochrane					
Combination pharmacotherapy for the treatment of fibromyalgia in adults (Review)	Thorpe et al	2018	n/i	efeito quando há transtorno depressivo associado.	n/i

Pubmed					
7. Medikamentöse Therapie des Fibromyalgiesyndroms (over review)	Sommer et al	2017	n/i	recomendado para pacientes com quadro depressivo e transtorno de ansiedade	não significativo
34. Drug Class Review Drugs for Fibromyalgia Final Original Report	Smith et. al	2011	n/a	n/a	n/a
37. Comparative efficacy and acceptability of amitriptyline, duloxetine and milnacipran in fibromyalgia syndrome: a systematic review with meta-analysis	Häuser et. al	2010	n/a	n/a	n/a
42. A Systematic Review on the Effectiveness of Treatment with Antidepressants in Fibromyalgia Syndrome	Üçeyler et al	2008	BDI, HAM-D	significativo	não significativo
Embase					
33. A Meta-Analysis of Pain Response in the Treatment of Fibromyalgia	Roskell et. al	2011	n/a	n/a	n/a
47. Treatment of Fibromyalgia Syndrome With Antidepressants – A meta-analysis	Häuser et. al	2009	VAS, FIQ	significativo smd - 0.26 (-0.42 – 0.10); p=.001	Não significativo wmd – 0.60 (- 4.53 – 3.33); p=76
50. Is there any evidence to support the use of antidepressants in painful rheumatological conditions? Systematic review of pharmacological and clinical studies	Perrot et. al	2008	n/a	n/a	n/a

FADIGA

Estudo	Autor	Ano	Escala	duloxetina	Amitriptilina
Cochrane					
Combination pharmacotherapy for the treatment of fibromyalgia in adults (Review)	Thorpe et al	2018	VAS, FIQ	menor efeito	maior efeito , 7,5 para 4,3 em 6 semanas de tratamento
Pubmed					
7. Medikamentöse Therapie des Fibromyalgiesyndroms (over review)	Sommer et al	2017	VAS	Smd - 0,14 (-0,19; -0,08)	Smd -0,57 (-0,93; -0,21)

34. Drug Class Review Drugs for Fibromyalgia Final Original Report	Smith et. al	2011	MFI, MAF, VAS	-0,09 (-0,25 - 0,06) baixa	-0,46 (-0,91 - -0,01) 0,36 (-0,12 to 0,84), 0,14 com análise de sensibilidade
37. Comparative efficacy and acceptability of amitriptyline, duloxetine and milnacipran in fibromyalgia syndrome: a systematic review with meta-analysis	Häuser et. al	2010	VAS	baixa smd -0.10 (-0.21 – 0,01)	significativa smd – 0,44 (-0.71–0.16)
42. A Systematic Review on the Effectiveness of Treatment with Antidepressants in Fibromyalgia Syndrome	Üçeyler et al	2008	VAS	sem efeito significativo	significativo
Embase					
33. A Meta-Analysis of Pain Response in the Treatment of Fibromyalgia	Roskell et. al	2011	n/a	n/a	n/a
47. Treatment for Fibromyalgia Syndrome With Antidepressants – A meta-analysis	Häuser et. al	2009	VAS, FIQ	sem efeito significativo smd -0.08 (- 0.20 – 0.05); p=.23	significativa smd – 1,12 (-1.87– - 0.38); p=.003
50. Is there any evidence to support the use of antidepressants in painful rheumatological conditions? Systematic review of pharmacological and clinical studies	Perrot et. al	2008	n/i	sem efeito significativo	significativo

QUALIDADE DE VIDA

Estudo	Autor	Ano	Escala	duloxetina	Amitriptilina
Cochrane					
Combination pharmacotherapy for the treatment of fibromyalgia in adults (Review)	Thorpe et al	2018	n/a	n/a	n/a
Pubmed					
7. Medikamentöse Therapie des Fibromyalgiesyndroms (over review)	Sommer et al	2017	FIQ	-0,20 (-0,25;-0,14)	-0,25 (-0,5;0,00)
34. Drug Class Review Drugs for Fibromyalgia Final Original Report	Smith et. al	2011	FIQ	-6.24 (-8.52 to -3.96)	-7.43 (-19.13 to 4.27)
37. Comparative efficacy and acceptability of amitriptyline, duloxetine and milnacipran in fibromyalgia syndrome: a systematic review with meta-analysis	Häuser et. al	2010	FIQ	menos significativa	significativa

42.A Systematic Review on the Effectiveness of Treatment with Antidepressants in Fibromyalgia Syndrome	Üçeyler et al	2008	FIQ	significativo	30% de melhora em relação ao placebo - significativo
Embase					
33. A Meta-Analysis of Pain Response in the Treatment of Fibromyalgia	Roskell et. al	2011	n/a	n/a	n/a
47. Treatment fo Fibromyalgia Syndrome With Antidepressants – A meta-analysis	Häuser et. al	2009	FIQ, HRQOL scale	significativo, smd -0.31 (-0.44 - - 0.17); p<.001	não significativo, SMD -0.31 (-0.60 - -0.01); p=.04
50. Is there any evidence to support the use of anti-depressants in painful rheumatological conditions? Systematic review of pharmacological and clinical studies	Perrot et. al	2008	n/a	n/a	n/a

ACEITABILIDADE/SEGURANÇA

Estudo	Autor	Ano	Escala	Duloxetina	Amitriptilina
Cochrane					
Combination pharmacotherapy for the treatment of fibromyalgia in adults (Review)	Thorpe et al	2018	FIQ	maior descontinuidade por reação adversa	menor descontinuidade por reação adversa
Pubmed					
7.Medikamentöse Therapie des Fibromyalgiesyndroms (over review)	Sommer et al	2017	NNTH	17,8% vs 10,6% placebo, nntn 14 (10-24), abandono por náusea	14,2% vs 18,3% placebo, abandono por ganho de peso e tontura
34. Drug Class Review Drugs for Fibromyalgia Final Original Report	Smith et. al	2011	RR 95%CI	1,62 (0,5 – 1,55)	
37.Comparative efficacy and acceptability of amitriptyline, duloxetine and milnacipran in fibromyalgia syndrome: a systematic review with meta-analysis	Häuser et. al	2010	smd	sem diferença significativa 0,95 (0,83 – 1,08)	sem diferença significativa 0,73 (0,52 – 1,02)
42.A Systematic Review on the Effectiveness of Treatment with	Üçeyler et al	2008	n/a	17,3% de abandono por reações adversas vs 10,7% placebo (1,61)	6% de abandono vs 5,5% placebo (1,09)

Antidepressants in Fibromyalgia Syndrome					
Embase					
33. A Meta-Analysis of Pain Response in the Treatment of Fibromyalgia	Roskell et. al	2011	RR	comparação indireta: 1,50 (0,98-2,28) 2,53 (1,47-4,27), não houve abandono significativo	0,3 (0,01 – 7,02)(esse dado inclui todo o grupo – no estudo original somente 1 paciente abandonou por reação adversa da amt), não houve abandono significativo
47. Treatment for Fibromyalgia Syndrome With Antidepressants – A meta-analysis	Häuser et. al	2009	n/a	n/a	n/a
50. Is there any evidence to support the use of anti-depressants in painful rheumatological conditions? Systematic review of pharmacological and clinical studies	Perrot et. al	2008	n/i	mais tolerável sem informar detalhes	menos tolerável sem informar detalhes