

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

**EFICÁCIA COMPARATIVA DO TRATAMENTO PARA FIBROMIALGIA E CUSTOS
ASSOCIADOS**

Fernanda Fávero Alberti

PORTO ALEGRE, 2020

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

EFICÁCIA COMPARATIVA DO TRATAMENTO PARA FIBROMIALGIA E CUSTOS
ASSOCIADOS

Dissertação apresentada por **Fernanda Fávero Alberti** para obtenção do GRAU DE MESTRE em Assistência Farmacêutica.

Orientador: Prof. Dr. Diogo Pilger

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 aprovada em 20 de Julho de 2020, pela Banca Examinadora constituída por:

Prof. Dr. Airton Tetelbom Stein, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre.

Prof^a. Dr^a. Isabela Heineck, Programa de Pós-graduação em Assistência Farmacêutica, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Prof^a. Dr^a. Tatiane da Silva dal Pizzol, Programa de Pós-graduação em Assistência Farmacêutica, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Ficha catalográfica elaborada automaticamente com os dados fornecidos pela autora:

CIP - Catalogação na Publicação

Alberti, Fernanda Fávero
Eficácia comparativa do tratamento para
fibromialgia e custos associados / Fernanda Fávero
Alberti. -- 2020.
80 f.
Orientador: Diogo Pilger.

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. Dor crônica. 3. Custos de
assistência médica. 4. Metanálise em rede. 5. Pesquisa
de eficácia comparada. I. Pilger, Diogo, orient. II.
Título.

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

Dedico ao meu avô, Hugo Fávero
(in memoriam).

AGRADECIMENTOS

Agradeço inicialmente aos meus pais, Roberta e Dirceu, por todo o incentivo me dado desde sempre na busca por conhecimento e qualificação. Ao suporte afetivo de meus irmãos, Gabriela e Felipe, por todo carinho do mundo me dedicado ao longo desses anos. Não foi nada fácil conciliar as dificuldades emocionais que se atravessaram no período em que tive que aprender a viver sozinha em Porto Alegre com a ambição em me qualificar profissionalmente, mas vocês não mediram esforços para garantir todo o suporte necessário para que tudo ocorresse bem comigo. Mesmo longe, emanaram energias positivas e todo gesto de carinho e amor possíveis me foram concedidos. Obrigada por terem me transmitido como principal valor a persistência e a vontade de querer crescer. Sem estas duas virtudes, eu não teria chegado tão longe. Vocês são minha referência, meu exemplo e a minha força! Eu amo imensamente vocês, para todo o sempre!

Agradeço aos meus fiéis e maravilhosos amigos (são tantos, não caberia citar todos aqui!). Cada um com a sua singularidade na expressão de afetos, mas sempre se fizeram presentes na minha vida, seja fisicamente ou virtualmente. Rememoro a canção de Cazuza: “todo amor que houver nesta vida”, visto que o meu amor por vocês é grandioso e eu agradeço imensamente por tê-los ao meu lado.

Agradeço à Helena Larrosa, minha amiga, namorada, amante e companheira – aquela que me permitiu partilhar as coisas mais lindas e maravilhosas da vida – minha eterna gratidão pelo amor, cuidado, suporte e carinho. Por me deixar a vontade em ser quem eu realmente sou e me fazer tão feliz quanto eu achava que algum dia pudesse ser. Tenho orgulho de estar ao teu lado. Eu te amo!

Agradeço à Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS pela oportunidade de vivenciar dois anos de mestrado em uma instituição pública, gratuita e de qualidade. Por me permitir desempenhar as minhas pesquisas no suporte de profissionais incríveis, funcionários atenciosos, graduandos e pós-graduandos maravilhosos. Em especial, gostaria de agradecer às minhas colegas de mestrado, Kelli Konflanz, Cristiane Manoela Silva, Caroline Olmedo, Sara Gallina, Emile Rodrigues e Lúcia Meirelles pelo afeto que construímos ao nos apoiarmos nesta caminhada nem um pouco fácil.

Agradeço à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – CAPES por me proporcionar residir em Porto Alegre e cursar o mestrado com

dedicação exclusiva através do seu financiamento. Em tempos sombrios, onde a educação pública é sucateada e inúmeros estudantes perderam suas bolsas de pesquisa, reconheço meu privilégio de ter sido apoiada por este fomento e compreendo a importância de reconhecermos e defendermos políticas públicas de educação.

Agradeço ao Programa de Pós-Graduação em Assistência Farmacêutica da UFRGS, aqui representado pelos seus docentes e equipe administrativa, que foram imprescindíveis nesta caminhada. Em especial, agradeço ao meu orientador, prof. Dr. Diogo Pilger, pelo acolhimento e suporte me dado na realização desta dissertação e pela oportunidade de aprender o que realmente é ciência e como se faz e produz pesquisa; pelo estímulo me dado desde o primeiro contato quando eu cogitava realizar mestrado e pelas oportunidades me concebidas durante esses anos.

Agradeço à professora Dr^a. Carine Raquel Blatt, por todas as orientações que foram imprescindíveis na construção desta dissertação e por se permitir transmitir o seu conhecimento a mim sempre de forma generosa e atenciosa. Gratidão também pelo seu comprometimento e responsabilidade ética enquanto pesquisadora e farmacêutica, o qual transmite tão bem para seus alunos.

Agradeço à professora e pesquisadora Dr^a. Patrícia Zielgemann pelo apoio estatístico na realização desta pesquisa e pelo tempo destinado à realização destas análises, dos quais foram imprescindíveis para a concretização desta pesquisa. Também agradeço à professora e pesquisadora do Instituto de Avaliação de Tecnologias em Saúde - IATS, Ana Paula Beck da Silva Hetges, por me auxiliar em aspectos técnicos de economia, que também foram primordiais para a elaboração desta dissertação.

Por fim, agradeço a todas as pessoas que contribuíram para minha formação nestes dois anos de mestrado que se passaram. Tenham a certeza de que hoje me sinto, de fato, uma pesquisadora, e compreendo que esta pesquisa não seria possível de ser realizada sem o apoio e suporte de todos.

RESUMO

A fibromialgia (FM) é uma condição crônica de dor que se apresenta no contexto global com acentuada utilização de assistência de saúde. O objetivo desta dissertação foi de compreender quais são os custos associados ao tratamento de pacientes com FM e comparar indiretamente evidências de eficácia relativa de medicamentos utilizados para o seu manejo. No primeiro artigo, foi conduzida uma revisão de escopo (*scoping review*) nas bases de dados *Medline/Pubmed*, *Scielo* e *Lilacs* visando identificar artigos publicados sobre custos da assistência à saúde. No segundo artigo, foi conduzida uma revisão guarda-chuva de revisões sistemáticas (RS) nas bases de dados *Medline/Pubmed* e *Cochrane Library* para identificar estudos primários que incluíram amitriptilina (AMT) ou duloxetina (DLX) ou pregabalina (PGB). Diferentes doses da mesma intervenção foram consideradas como diferentes opções terapêuticas. Os desfechos primários foram redução da intensidade da dor em 30% e 50% (R30 e R50). Uma rede de evidência utilizando modelo de efeito fixo foi ajustada para cada desfecho. Também foi estabelecido um ranqueamento conforme o *surface under the curve* (SUCRA). Como resultados, no primeiro artigo, foram selecionados 09 estudos, onde os custos diretos anuais (ano base 2019), representaram de 10,5% a 37,6% dos valores dos custos totais por paciente. A média anual de custos indiretos representou de 62,4% a 89,5% dos custos totais. No segundo artigo, foram identificadas 8 RS e, destas, selecionados 15 ensaios clínicos avaliando AMT (n=273), DLX (n=2.595) e PGB (n=3.506) contra placebo. O total de 11 estudos clínicos apresentou risco baixo de viés avaliado pela ferramenta Rob 2.0 da *Cochrane Library*. A rede de comparações mostrou todas as opções a menos de DLX 20mg e 30 mg superiores a placebo e PGB 450 mg foi superior a DLX 30 mg e PGB 150 mg (R30). A AMT 25 mg foi superior a todas as alternativas e DLX e PGB em todas as doses superiores à DLX 30 mg e a PGB 150 mg (R50). O cálculo do SUCRA aponta AMT 25 mg como o medicamento de melhor desempenho e placebo como o pior (R50), além de PGB 450 mg como o de melhor desempenho e PGB 150 mg o pior (R30). Por fim, através da síntese qualitativa de evidências a respeito dos custos associados à FM, pode-se perceber a necessidade de estudos para compor estratégias de minimização de custos. Em relação ao manejo, observou-se o potencial de eficácia dos três medicamentos sintetizando os principais dados para nortear a prática clínica e orientar a elaboração de políticas de saúde na assistência ao paciente com FM.

Palavras-chave: Fibromialgia. Custos com assistência médica. Metanálise em rede. Pesquisa de eficácia comparada. Duloxetina. Pregabalina. Amitriptilina.

ABSTRACT

Fibromyalgia (FM) is a chronic condition of pain that presents itself in the global context with a marked use of health care. The objective of this dissertation was to understand what the costs are associated with the treatment of patients with FM and to indirectly compare evidence of relative efficacy of drugs used for their management. In the first article, a scoping review was conducted in the Medline/Pubmed, Scielo and Lilacs databases in order to identify published articles on health care costs. In the second article, an umbrella review of systematic reviews (RS) was conducted in the Medline/Pubmed and Cochrane Library databases to identify primary studies that included amitriptyline (AMT) or duloxetine (DLX) or pregabalin (PGB). Different doses of the same intervention were considered as different therapeutic options. The primary outcomes were a 30% and 50% reduction in pain intensity (R30 and R50). An evidence network using a fixed-effect model was adjusted for each outcome. A ranking was also established according to the surface under the curve (SUCRA). As results, in the first article, 09 studies were selected, where the direct annual costs (base year 2019), represented 10.5% to 37.6% of the total cost values per patient. The annual average of indirect costs represented 62.4% to 89.5% of total costs. In the second article, 8 RS were identified and, of these, 15 clinical trials evaluating AMT (n = 273), DLX (n = 2,595) and PGB (n = 3,506) against placebo were selected. A total of 11 clinical studies had a low risk of bias assessed by the Cochrane Library Rob 2.0 tool. The comparison network showed all options less than DLX 20 mg and 30 mg higher than placebo and PGB 450 mg was higher than DLX 30 mg and PGB 150 mg (R30). AMT 25 mg was superior to all alternatives and DLX and PGB at all doses higher than DLX 30 mg and PGB 150 mg (R50). The SUCRA calculation points to AMT 25 mg as the best performing drug and placebo as the worst (R50), in addition to PGB 450 mg as the best performing and PGB 150 mg the worst (R30). Finally, through the qualitative synthesis of evidence regarding the costs associated with FM, one can see the need for studies to compose cost minimization strategies. Regarding management, the potential efficacy of the three drugs was observed, summarizing the main data to guide clinical practice and guide the development of health policies in the care of patients with FM.

Keywords: Fibromyalgia. Health care costs. Network meta-analysis. Comparative effectiveness research. Duloxetine. Pregabalin. Amitriptyline.

ABREVIATURAS E SIGLAS

FM	Fibromialgia
WPI	Escore de índice de dor generalizado
SS	Escore de gravidade dos sintomas
ACR	<i>American College of Rheumatology</i>
FIQ	<i>Fibromyalgia Impact Questionnaire</i>
SF 36	<i>Short-Form Health Survey</i>
AMT	Amitriptilina
DLX	Duloxetina
PGB	Pregabalina
AWMF	<i>Association of the Scientific Medical Societies in Germany</i>
EULAR	Liga Europeia de Reumatismo
RR	Risco relativo
IC	Intervalo de confiança/credibilidade
PGIC	<i>Patient Global Impression of Change Score</i>
MLN	Milnacipran
AGREE	<i>Advancing Guideline Development, Reporting, and Evaluation in Health Care</i>
PCDT	Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas
SUS	Sistema Único de Saúde
EUA	Estados Unidos da América
SUCRA	<i>Surface under the curve</i>
SNC	Sistema nervoso central
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
ECR	Ensaio clínico randomizado
DBI	Escala de depressão de Beck
DIC	<i>Deviance information criterion</i>
IRNS	Inibidores da recaptção de noradrenalina e serotonina

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	11
1.1 Justificativa	16
2 OBJETIVOS	17
2.1 Objetivo Geral	17
2.2 Objetivos Específicos.....	17
3 ARTIGOS	18
3.1 Artigo 1	18
3.2 Artigo 2	34
4 DISCUSSÃO GERAL	55
5 CONSIDERAÇÕES FINAIS	59
REFERÊNCIAS	60
APÊNDICES.....	66
APÊNDICE A: ESTRATÉGIAS DE BUSCA	67
APÊNDICE B: ESTUDOS INCLUÍDOS NO ARTIGO 1	68
APÊNDICE C: ESTUDOS EXCLUÍDOS APÓS LEITURA NA ÍNTEGRA – ARTIGO 1	69
APÊNDICE D: ESTUDOS INCLUÍDOS NO ARTIGO 2	71
APÊNDICE F: ESTUDOS EXCLUÍDOS APÓS LEITURA NA ÍNTEGRA – ARTIGO 2	73
APÊNDICE G: AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS PELA FERRAMENTA Rob 2.0 DA COCHRANE COLLABORATION – ARTIGO 2.....	75
APÊNDICE H: BANCO DE DADOS.....	77
ANEXOS.....	78
ANEXO A: NORMAS PARA SUBMISSÃO DE ARTIGOS CIENTÍFICOS NA GACETA SANITÁRIA	79
ANEXO B: NORMAS PARA SUBMISSÃO DE ARTIGOS CIENTÍFICOS NA VALUE IN HEALTH.....	80

1 INTRODUÇÃO

A fibromialgia (FM) é uma síndrome caracterizada por dores musculoesqueléticas crônicas, persistentes por um período superior há três meses, localizadas principalmente em sítios dolorosos, chamados de *tender points*. O diagnóstico da FM se consuma se o paciente tiver um escore de índice de dor generalizado (WPI) ≥ 7 e escore de gravidade dos sintomas (SS) ≥ 5 ou escore de WPI 3 a 6 e escore de SS ≥ 9 , além de dor difusa há pelo menos três meses que não exista outro distúrbio presente que explique a condição dolorosa (WOLFE et al., 2010).

Esta enfermidade acarreta numerosas consequências, tais como dificuldades em dormir, distúrbios cognitivos e de atenção, fadiga, rigidez matinal e sensação subjetiva de edema (HEYMANN et al., 2017). Outros sintomas podem estar presentes como parestesias, rigidez articular, dores de cabeça, inchaço nas mãos, problemas de concentração e memória (CABO-MESEGUER; CERDÁ-OLMEDO; TRILLO-MATA, 2017).

Embora seja uma síndrome conhecida há algum tempo, ainda possui etiologia e patogenia designadas como controvérsias pela comunidade científica. A teoria mais aceita atualmente é a fundamentada na fisiopatologia de sensibilização central, onde ocorrem inúmeras modificações nas vias da dor, acarretando uma anormalidade na resposta à estímulos nociceptivos e não nociceptivos (FERREIRA, 2015). No entanto, também se verificou que a presença da síndrome é influenciada por fatores genéticos, biológicos, sociais e psicossociais (RAHMAN; UNDERWOOD; CARNES, 2014). A FM está associada à outras comorbidades, como depressão e ansiedade, ocasionando perdas funcionais e de atividades, impactando diretamente na qualidade de vida dos pacientes (ÁNGEL GARCÍA; MARTÍNEZ NICOLÁS; SATURNO HERNÁNDEZ, 2016).

Trata-se da segunda doença reumatológica mais frequente no mundo, sendo a prevalência global estimada de 0,2% a 6,4% e os Estados Unidos o país com o maior índice de pacientes diagnosticados (HEYMANN et al., 2017). No Brasil, a prevalência é estimada em 2,5% da população adulta (MARQUES et al., 2017). As mulheres têm cerca de nove vezes mais chances de desenvolver FM do que os homens, sendo mais comum na faixa etária dos 35 aos 44 anos (BERGER et al., 2007).

O diagnóstico da FM até recentemente era realizado prioritariamente de forma clínica, baseado nos critérios da *American College of Rheumatology* (ACR), que

indicam sensibilidade à pressão em pelo menos 11 de 18 *tender points*, além da presença de dor disseminada por um período superior a três meses (WOLFE et al., 1990). Em 2010, a ACR lançou novas diretrizes que estabelecem critérios que incluem vários outros sintomas, não se restringindo apenas sensibilidade de dor à palpação em pontos pré estabelecidos (WOLFE et al., 2010). A mudança nesses critérios se deu, principalmente, por compreenderem que a dor difusa identificava apenas 20% dos pacientes com FM (HEYMANN et al., 2017).

A avaliação global da dor é realizada mediante a aplicação de escores de dor. Dentre os principais instrumentos utilizados, o *Fibromyalgia Impact Questionnaire* (FIQ), ferramenta validada em diversos países, tem por objetivo avaliar de uma forma global o estado de saúde dos pacientes, bem como questões relacionadas à capacidade funcional, situação profissional, distúrbios psicológicos e sintomas físicos, sendo uma ferramenta útil para medir a qualidade de vida, possibilitando a identificação dos fatores que determinam o impacto e facilitando a aplicação de terapêutica mais eficazes (BURCKHARDT, C.S; BENNETT, 1991). Outro instrumento utilizado é o *Short-Form Health Survey* – SF 36, traduzido ao português para Questionário de Qualidade de Vida, considerado mais genérico e voltado para a avaliação da qualidade de vida de pacientes com qualquer tipo de afecção. É composto por 36 itens e engloba oito escalas que avaliam a capacidade funcional, aspectos físicos, dor, estado geral e saúde, bem como vitalidade, aspectos sociais e emocionais e saúde mental (WARE; SHERBOURNE, 1992).

O tratamento da FM se destina ao controle da dor e a manutenção da qualidade de vida do paciente e deve ser conduzido através de uma abordagem multidisciplinar, combinando tratamentos farmacológicos e não farmacológicos (FERREIRA-DOS-SANTOS et al., 2018; SOMMER et al., 2017). Dentre as principais classes de medicamentos prescritos estão: analgésicos, antiinflamatórios não esteroidais, benzodiazepínicos, antidepressivos tricíclicos, inibidores da recaptção da serotonina, inibidores da recaptção da serotonina e noradrenalina, anticonvulsivantes, opioides e agonistas da dopamina, dentre outros. As evidências clínicas sugerem que as melhores alternativas no manejo da FM são amitriptilina (AMT), duloxetina (DLX) e pregabalina (PGB) (ARNOLD et al., 2018; KIA; CHOY, 2017; MACFARLANE et al., 2017), muito embora não se tenham estudos acerca da eficácia medida por comparação direta entre os três fármacos.

Na Alemanha, a *Association of the Scientific Medical Societies in Germany* – AWMF, recomenda fortemente a utilização de AMT (10 a 50 mg por dia) para dores neuropáticas e FM, e DLX na dose de 60 mg por dia e PGB nas doses de 150 mg até 450 mg por dia (SOMMER et al., 2017). A Liga Europeia contra o Reumatismo (EULAR), composta por 12 países europeus, sugere que a utilização de AMT em doses baixas é benéfica para pacientes diagnosticados com FM e DLX possui recomendação nas doses de 20 mg e 30 mg, embora o nível de evidência seja considerado fraco (MACFARLANE et al., 2017).

Em relação à eficácia desses três medicamentos, revisão sistemática identificou que a AMT apresentou um risco relativo (RR) de 3,0 na redução da intensidade da dor em pelo menos 50% quando comparada com placebo (intervalo de confiança (IC) 95%, 1,7 a 4,9) em 649 pacientes avaliados em um período de seis a 24 semanas, porém, ela também apresentou uma maior frequência de eventos adversos com um RR de 1,5 (IC 95%, 1,3 a 1,8) (MOORE et al., 2015).

Outra revisão sistemática da DLX nas doses de 20 a 120 mg/dia apresentou um RR de 1,50 (IC 95%, 1,29 a 1,75) comparado com placebo para o desfecho de alívio da dor em pelo menos 50% em até 12 semanas de tratamento de 1.187 pacientes avaliados. Na avaliação global, através do escore *Patient Global Impression of Change Score - PGIC*, observou-se uma diferença estatística a favor da DLX em todas as suas doses. Quando avaliados os eventos adversos, observou-se, entretanto, um número de descontinuação do tratamento maior no grupo dos 4.837 pacientes que receberam DLX, com um RR de 1,95 (IC 95%, 1,6 a 2,37) (LUNN; HUGHES; WIFFEN, 2014).

A PGB foi avaliada quanto a sua efetividade no tratamento da FM em revisão sistemática realizada por Derry et al. (2016) com um número de 3.283 pacientes que receberam PGB na dosagem de 150 a 600 mg/dia comparado com placebo. Os desfechos em que a PGB obteve significância estatística foram na redução de 50% na intensidade da dor de 1.874 pacientes (RR de 1,8; IC 95%, 1,4 a 2,1), redução de 30% na intensidade da dor (RR de 1,5; IC 95%, 1,3 a 1,7), e melhora no estado global em 1.869 participantes avaliados (RR de 1,9; IC 95%, 1,5 a 2,4).

A eficácia e aceitabilidade da AMT, DLX e do milnacipran (MLN) foram avaliados em uma metanálise de Hauser et al. (2011) que incluía ensaios clínicos de 612 pacientes que utilizavam AMT, 1.411 pacientes que utilizavam DLX e 4.129

pacientes que utilizavam MLN. De uma forma substancial, todos os medicamentos foram superiores a placebo. No entanto, o estudo conclui que AMT não pode ser considerado padrão de terapia para FM, pois seus ensaios clínicos possuem baixa qualidade metodológica.

No contexto brasileiro, é importante ressaltar alguns marcos importantes na regulamentação do manejo terapêutico da FM. Em 2010, foi elaborado o primeiro Consenso Brasileiro de Tratamento da FM, que indicava os critérios diagnósticos e recomendações gerais para o manejo da síndrome, além de propor estratégias para o seu tratamento. Dentre as principais estratégias, foi consensual a recomendação da AMT (antidepressivo tricíclico), ciclobenzaprina (relaxante muscular), fluoxetina acima de 40mg (inibidor da recaptção da serotonina), DLX e MLN (inibidores da recaptção da serotonina e da noradrenalina), e gabapentina e PGB (neuromoduladores) - grau de recomendação A, *Advancing Guideline Development, Reporting, and Evaluation in Health Care - AGREE* (HEYMANN et al., 2010a).

Além deste, a FM é abordada pela Portaria nº 1.083 de 02 de outubro de 2012, que aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da Dor Crônica. Este protocolo destaca a inexistência de medicamentos significativamente eficazes para esta condição, mas infere que a prática regular de exercícios físicos pode auxiliar o alívio dos sintomas da FM (BROSSEAU et al., 2008). Além disso, o uso de relaxantes musculares, em casos de dor aguda, é recomendado como tratamento por curtos períodos. Contudo, o protocolo aponta benefício clínico relatado em pacientes com FM que utilizam antidepressivos (BRASIL, 2012).

Em 2013, foi aprovado o Projeto de Lei nº 6.858 que estabelece diretrizes gerais para o atendimento prestado pelo Sistema Único de Saúde (SUS) às pessoas acometidas por FM ou fadiga crônica. Nesse contexto deve ser ofertado atendimento multidisciplinar com equipe composta de médicos, psicólogos, nutricionistas e fisioterapeutas; acesso a exames complementares; assistência farmacêutica e acesso às terapêuticas reconhecidas - como fisioterapia e atividade física (BRASIL, 2013).

O cenário atual de judicialização da saúde demarcou importantes questionamentos em relação ao tratamento adequado da FM. Em relatório com dados do Brasil, observou-se o acentuado aumento no número de judicializações de medicamentos, onde apenas a assistência farmacêutica (nas categorias de “fornecimento de medicamentos” e “tratamento médico-hospitalar e/ou fornecimento

de medicamentos”) somam mais de 350.000 processos, ou seja, correspondem a 41% do total geral de processos da área da saúde (SANTOS, 2017).

Dentre esses medicamentos, pode-se citar DLX e PGB, ambos judicializados no Brasil para o tratamento dos sintomas e controle da dor da FM, dentre outras patologias. Embora não se tenha, até o momento, o número de judicializações de medicamentos específico para essa condição clínica, por questões de inacessibilidade de dados, identificar a sua utilização, bem como compreender quais recursos em saúde - aqui considerados como todo bem ou serviço de saúde utilizado pela população - é indicador importante para o estabelecimento de condições prioritárias de intervenção e elaboração de estratégias, visto que, do ponto de vista econômico, toda utilização de recursos em saúde gera custos para os sistemas de saúde (RASCATI, 2014, pg. 19).

Os custos associados a FM, já destacados em algumas pesquisas internacionais (SCHAEFER et al., 2016; SKAER, 2014), envolvem desde a acurácia do diagnóstico, implicando a realização de uma série de exames de imagem, consultas clínicas e especializadas, realização de consultas periódicas com profissionais da saúde, até o manejo do tratamento, implicando na utilização de medicamentos e terapias complementares, como a fisioterapia. No âmbito da economia da saúde, estes custos são conhecidos como custos médicos diretos e custos indiretos (RASCATI, 2014, pg. 11). Os custos médicos diretos compreendem todos os custos relacionados à condição de saúde, tais como: medicamentos, consultas, exames, internações, emergência, cirurgias, etc. Os custos indiretos estão relacionados a perda de produtividade e incapacidade laboral do paciente (ANTONINI RIBEIRO et al., 2017).

As diretrizes clínicas são úteis para orientar sobre o manejo da FM, porém há desafios na implementação destas na prática clínica. A aplicação das orientações deve ser avaliada para cada paciente com a finalidade de adaptar as estratégias de tratamento. Percebe-se a carência de estudos de custos e recursos em saúde, bem como sobre as opções terapêuticas existentes para o seu manejo, deixando diversas lacunas científicas que necessitam de contribuições para a elaboração de políticas informada por evidência em FM.

1.1 Justificativa

A FM é uma condição de saúde multifacetada, com necessidade de buscar as melhores evidências para apresentar uma síntese das informações referentes a aspectos clínicos, epidemiológicos, sociais e econômicos no Brasil. Compreender a complexidade existente acerca da evidência científica que suporta a tomada de decisão em relação ao seu tratamento constitui questão primordial no cenário atual. Isso se deve ao fato de que existem, hoje, diversas opções terapêuticas para o manejo da dor, controle e manutenção da qualidade de vida destes pacientes, porém carece de ensaios clínicos randomizados (ECR) robustos que apresentem a eficácia de medicamentos em relação a desfechos críticos. Ainda no cenário brasileiro, não existem diretrizes clínicas ou PCDT que norteiem a prática clínica para o manejo de pacientes com FM, além de ser um fator que corrobore com os indicadores de diagnóstico tardio e tratamento inadequado, como já foi elucidado em alguns estudos (MUÑOZ et al., 2018; SCHAEFER et al., 2016).

Esta complexidade da abordagem na FM atrelado as características da assistência farmacêutica no Brasil, incide em maiores demandas de saúde, como a aquisição de medicamentos por via judicial no caso da DLX e da PGB. As diretrizes internacionais exploram a utilização de diversas opções terapêuticas, mas não compararam, até o momento, AMT, DLX e PGB. A AMT é fornecida gratuitamente a população através de financiamento do Componente Básico da Assistência Farmacêutica e também é amplamente utilizada para o tratamento da FM, por isso foi escolhida para compor esta pesquisa. A comparação entre dois ou mais medicamentos utilizando de dados primários é considerada uma evidência de alta qualidade para a tomada de decisão clínica. No entanto, alguns dados são limitados, inconclusivos ou, muitas vezes, inexistentes, como análise por doses utilizadas no manejo, justificando a necessidade de realização de comparações indiretas entre os tratamentos de interesse.

Além disso, há uma clara necessidade de aprofundar o estudo da FM em relação aos seus custos associados, dada a sua alta prevalência, o acentuado impacto que tem na qualidade de vida, nos âmbitos social e familiar, seus custos pessoais, trabalhistas e de saúde, justificando a necessidade da realização deste estudo.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Compreender quais são os custos associados ao tratamento de pacientes com FM e comparar indiretamente evidências de eficácia de medicamentos utilizados para o seu manejo.

2.2 Objetivos Específicos

- a) Identificar e compreender o cenário atual de custos médicos diretos e custos indiretos associados à FM;
- b) Identificar e comparar, diretamente e indiretamente, a eficácia de intervenções farmacológicas utilizadas no manejo da FM.

3 ARTIGOS

3.1 Artigo 1

CUSTOS DIRETOS E INDIRETOS DA FIBROMIALGIA: UMA REVISÃO DE ESCOPO

Fernanda Fávero Alberti^a, Carine Raquel Blatt^b, Diogo Pilger^a

^aPrograma de Pós-Graduação em Assistência Farmacêutica. Faculdade de Farmácia. Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Porto Alegre, Brasil.

^bDepartamento de Farmacociências. Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre. Porto Alegre, Brasil.

Revista de submissão: Gaceta Sanitaria, Barcelona, Espanha.

Nota: Este artigo encontra-se em preparação para publicação em periódico científico, portanto está suprimido nas páginas 18 a 33. Consta de uma revisão de escopo sobre os custos relacionados à assistência à saúde de pacientes com fibromialgia.

3.2 Artigo 2

COMPARAÇÃO DA EFICÁCIA DA AMITRIPTILINA, DULOXETINA E PREGABALINA PARA O TRATAMENTO DE FIBROMIALGIA EM ADULTOS: UMA REVISÃO GUARDA-CHUVA COM METANÁLISE EM REDE

Fernanda Fávero Alberti¹, Carine Raquel Blatt², Patrícia Ziegelmann³, Matheus William Becker⁴, Diogo Pilger¹

¹Programa de Pós-Graduação em Assistência Farmacêutica. Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil.

²Departamento de Farmacociências. Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre. Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil.

³Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia. Departamento de Estatística. Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil

⁴Programa de Pós-Graduação em Medicina - Hepatologia. Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre. Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil.

Revista de submissão: Value in Health, Estados Unidos.

Nota: Este artigo encontra-se em preparação para publicação em periódico científico, portanto está suprimido nas páginas 34 a 54. Consta de uma revisão guarda-chuva com metanálise em rede comparando a eficácia da amitriptilina, duloxetina ou pregabalina no tratamento da fibromialgia em adultos.

4 DISCUSSÃO GERAL

Esta dissertação se propôs a explorar os custos associados à assistência à saúde de pacientes com FM, baseado na síntese das melhores evidências disponíveis. Além disso, propomo-nos a identificar a eficácia comparativa de três medicamentos amplamente utilizados para o seu manejo.

Na primeira parte desta dissertação, identificamos que os custos indiretos possuem uma maior sobrecarga de custos associados a FM nos diferentes artigos dos países analisados. Nossa hipótese é que o aumento nos custos indiretos está relacionado, inicialmente, com a complexidade em se estabelecer um diagnóstico efetivo da FM, dado a configuração do seu manejo tradicional, centrando-se eminentemente no problema biológico, não fornecendo espaço para um modelo assistencial com uma visão integral e coordenação do cuidado. Existem critérios diagnósticos validados e bem respaldados por evidências científicas, porém, acreditamos que estes critérios não são adotados de maneira padronizada. Nossos achados corroboraram a dificuldade em se estabelecer o diagnóstico certo e um tratamento adequado aos pacientes com FM. Além disso, a falta de disseminação de diretrizes e a complexidade relacionada com o seu manejo terapêutico também são lacunas que enfatizam a necessidade de compreender a síndrome como um todo para apoiar de forma efetiva a prática clínica.

Do ponto de vista do paciente, o difícil acesso ao serviço especializado e de reabilitação, o tempo médio de 10 anos na espera do diagnóstico e a dificuldade de comunicar os sintomas aos médicos são frustrações identificadas em estudo brasileiro pioneiro na constatação de um itinerário terapêutico de mulheres em um serviço especializado de tratamento de dor crônica (MUÑOZ et al., 2018). Tais questões são corroboradas quando consideramos o perfil de recursos em saúde utilizados por estes pacientes, onde o acesso aos serviços médicos se dá por meio de consulta com clínico geral, hospitalização ou idas à emergência. Além destes recursos, observamos a alta utilização de medicamentos, com uma proporção razoavelmente acentuada de consumo de medicamentos não prescritos, semelhante ao estimado na população geral global, cuja prevalência difere em diferentes países. Na Alemanha, estima-se o uso de medicamentos não prescrito seja de 27,7% (KNOPF; GRAMS, 2013), em Portugal de 26,2% (MENDES et al., 2004), na Espanha 12,7% (GUZMÁN; CAAMANO;

GESTAL-OTERO, 2000) e no Brasil a prevalência é de 16,1% (ARRAIS et al., 2016). Tais dados sinalizam que, diante de toda a complexidade existente em se estabelecer um diagnóstico, quando esse é realizado, o tratamento também é um dos fatores que interfere diretamente no aumento dos custos em saúde, principalmente o custo indireto.

É importante ressaltar que vários estudos já evidenciaram que a perda de produtividade, o absenteísmo e o presenteísmo - todos exemplos de custos indiretos - repercutem diminuindo a qualidade de vida do paciente com FM e, conseqüentemente, diminuindo a sua capacidade funcional, além de aumentar episódios de depressão e outras comorbidades (CHANDRAN et al., 2012; KNIGHT et al., 2013; LAMOTTE et al., 2010; RIVERA et al., 2009).

As estimativas econômicas de custos médicos diretos e indiretos levantadas pelos estudos que compuseram o primeiro artigo apontam a existência de inúmeras fragilidades que comprometem o adequado manejo da FM no Brasil. Primeiro, o fato de não possuir uma diretriz clínica específica para o tratamento; segundo, a falta de dados transparentes nas plataformas do Ministério da Saúde que indiquem a prevalência no Brasil; terceiro, a possível subnotificação existente, visto que os sintomas da síndrome são confusos e na maioria das vezes os pacientes não conseguem comunicá-los de forma efetiva à equipe de saúde, sendo notificada com classificação de doença divergente à classificação original. Nesse contexto, o primeiro artigo forneceu uma síntese qualitativa de evidências disponíveis até o momento justamente para subsidiar a tomada de decisão no atendimento prestado a esses pacientes.

Na prática clínica voltada à pacientes com FM existe a necessidade por evidências robustas dos tratamentos com eficácia estabelecida na redução da dor. O segundo artigo desta dissertação comparou diretamente e indiretamente três opções terapêuticas amplamente utilizadas por pacientes com FM e recomendadas por diretrizes clínicas internacionais - AMT, DLX e PGB -, resultando em uma síntese de evidências disponíveis capaz de auxiliar o embasamento científico na tomada de decisões em saúde. Escolhemos esses três medicamentos porque são amplamente prescritos, sendo os dois últimos recomendados e aprovados pela FDA e ANVISA para o tratamento da FM.

A AMT carece de ECR atuais com rigor metodológico robusto. Os primeiros estudos clínicos para FM foram publicados em meados da década de 80, com pequena amostra estudada, falta de transparência e/ou clareza nos métodos de medição e avaliação dos desfechos, o que prejudica análises com maior valor científico. Além do mais, por se tratar de um medicamento antigo, desinteressa à indústria farmacêutica compreender o seu papel em diferentes abordagens de condições clínicas. A AMT é recomendada por diretrizes clínicas internacionais como medicamento de escolha para FM, embora a maioria das diretrizes recomende baseado em um nível de evidência baixo (conforme o sistema GRADE). Em nosso estudo, identificamos AMT na dose de 25 mg como medicamento mais eficaz comparado com todos os outros tratamentos avaliados para o desfecho R50%, ou seja, benefício substancial, desconsiderando elementos de segurança e tolerabilidade.

A DLX, medicamento da classe dos IRSN, outro medicamento avaliado nas doses de 20 mg, 30 mg, 60 mg e 120 mg nesta pesquisa, também é recomendado para o tratamento da FM e aprovado pela FDA com esta indicação (KIA; CHOY, 2017). No nosso estudo, identificamos que as doses de 60 mg e 120 mg são eficazes produzindo benefícios moderados e substanciais, algo que já bem evidenciado (LIAN et al., 2019; LUNN; HUGHES; WIFFEN, 2014). No entanto, trata-se de um medicamento indicado principalmente em situação de comorbidades como ansiedade e depressão, sendo, portanto, de segunda escolha (OLIVEIRA JÚNIOR; ALMEIDA, 2018).

A PGB, medicamento anticonvulsivante, tem levantado diversas questões a respeito da sua utilização para a FM. Aprovado no FDA, PGB representa uma opção terapêutica favorável para o desencadeamento dos desfechos R30% e R50% e conseqüentemente melhorando a qualidade de vida e função de pessoas com condições dolorosas crônicas. Identificamos seu benefício substancial nas doses diárias de 300, 450 e 600 mg, mas não em 150, dado apontado por outra pesquisa (NURCAN et al., 2013). Além disso, no consenso brasileiro de tratamento da FM, o uso de PGB não é recomendado por causa dos efeitos adversos que apresenta, porém é considerada eficaz para o tratamento da FM (HEYMANN et al., 2010).

Nossos achados elucidaram os distintos aspectos que permeiam a FM enquanto condição clínica de alta prevalência em diversos países e de grande

complexidade para manejo, enfatizando a necessidade de pesquisas que a explorem de uma forma abrangente e contribuam para o subsídio de evidências científicas que apoiem a prática clínica. No entanto, identificamos algumas limitações que possam ter prejudicado a veracidade dos resultados apontados em função do potencial risco de viés. Inicialmente, de uma forma geral, a não consulta a totalidade das bases de dados de estudos primários, o que tornou limitado o número de artigos incluídos nas análises de custos associados e na comparação indireta; a não subdivisão por grupos de gravidade de dor (leve, moderada ou grave) em nenhum dos artigos desta dissertação, que pode extrapolar os dados reais e não refletir a veracidade dos fatos; as análises de comparações indiretas não foram agrupadas por instrumento de medição e avaliação dos desfechos (escores de dor), o que pode influenciar os resultados, visto que cada escore possui uma particularidade de avaliação. No primeiro artigo, não foi realizada avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos. No segundo artigo, não foi realizada uma análise de sensibilidade excluindo potenciais estudos de baixa qualidade metodológica para verificar a robustez dos resultados. Ainda, é importante ressaltar que o segundo artigo trata de uma análise eminentemente estimativa, que combina evidência direta e indireta para comparar múltiplos braços de tratamento entre estudos, desde que exista pelo menos um braço de tratamento em comum entre eles (em nosso caso, o comparador comum foi o placebo).

Por fim, sugere-se a realização de pesquisas com capacidade exploratória mais robustas, visto que a FM é uma condição de saúde com potencial de investigação científica mais aprofundada, especialmente dos pontos de vista econômicos e clínicos. A maioria das diretrizes clínicas não apresenta um modelo de cuidado padronizado, o que direciona a prática clínica a tratar de maneira distinta os pacientes com FM. Portanto, tanto estudos clínicos quanto de revisões são importantes para dar base nas decisões na área da saúde e sintetizar o panorama global dos tratamentos que podem ser utilizados na prática clínica, bem como a sua eficácia e custos associados.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A FM é uma condição complexa de saúde que vem sendo referida de forma subdiagnosticada e subtratada no mundo todo. O aumento de custos relacionados à assistência à saúde destes pacientes reflete a ausência de um modelo assistencial de cuidado, deflagrando a necessidade de pesquisas robustas sobre a disseminação de métodos diagnósticos eficientes e opções terapêuticas efetivas.

A principal contribuição desta pesquisa está na identificação da abordagem em saúde da pessoa com FM, tanto do ponto de vista econômico, através do mapeamento dos recursos em saúde e principais naturezas dos custos envolvidos na assistência à saúde dos pacientes, quanto do ponto de vista assistencial, percebendo a ausência de um modelo assistencial focado na atenção integral ao paciente, no manejo terapêutico adequado às suas necessidades clínicas, corroborando, dessa forma, com a incorporação de resultados científicos para preencher estas lacunas.

Embora tenhamos limitações metodológicas já descritas nesta pesquisa, podemos identificar as fragilidades e lacunas existentes no âmbito das evidências científicas a respeito do manejo da FM e propor estratégias para compor estudos adicionais, como análises farmacoeconômicas para avaliação das tecnologias em saúde utilizadas por estes pacientes e estudos com potencial de avaliação ou elaboração de um modelo assistencial de cuidado.

REFERÊNCIAS

ÁNGEL GARCÍA, Daniel et al. Abordaje clínico de la fibromialgia: Síntesis de recomendaciones basadas en la evidencia, una revisión sistemática. **Reumatología Clínica**, [s. l.], v. 12, n. 2, p. 65–71, 2016. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.reuma.2015.06.001>>. Acesso em: 6 jan. 2020.

ANTONINI RIBEIRO, Rodrigo et al. Diretriz metodológica para estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde no Brasil. **Jornal Brasileiro de Economia da Saúde**, [s. l.], v. 8, n. 3, p. 174–184, 2017.

ARNOLD, Lesley M. et al. An evidence-based review of pregabalin for the treatment of fibromyalgia. **Current Medical Research and Opinion**, [s. l.], v. 34, n. 8, p. 1397–1409, 2018. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1080/03007995.2018.1450743>>. Acesso em: 6 jan. 2020.

ARRAIS, PSD et al. Prevalência da automedicação no Brasil e fatores associados. **Rev Saude Publica**, [s. l.], v. 50, p. 1–11, 2016. Disponível em: <<http://www.abep.org>>. Acesso em: 9 ago. 2020.

BERGER, A. et al. Characteristics and healthcare costs of patients with fibromyalgia syndrome. **International Journal of Clinical Practice**, [s. l.], v. 61, n. 9, p. 1498–1508, 2007.

BOONEN, Annelies et al. Large differences in cost of illness and wellbeing between patients with fibromyalgia, chronic low back pain, or ankylosing spondylitis. **Annals of the Rheumatic Diseases**, [s. l.], v. 64, n. 3, p. 396–402, 2005.

BRASIL. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Dor Crônica. **Ministério da Saúde Secretaria de Atenção à Saúde**, [s. l.], p. 1–50, 2012.

BRASIL, Câmara dos Deputados. Projeto de Lei nº 6858 de 2013. [s. l.], v. 2013, p. 1–4, 2013. Disponível em: <<http://www.camara.gov.br/proposicoesWeb/fichadetramitacao?idProposicao=597828>>

BURCKHARDT, C.S; BENNETT, C. The Fibromyalgia Impact Questionnaire: Development and Validation. **J Rheumatology**. 1991. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1865419/>>. Acesso em: 7 jun. 2020.

BUSKILA, Dan et al. The prevalence of musculoskeletal pain and fibromyalgia in patients hospitalized on internal medicine wards. **Seminars in Arthritis and Rheumatism**, [s. l.], v. 30, n. 6, p. 411–417, 2001.

CABO-MESEGUER, Asensi; CERDÁ-OLMEDO, Germán; TRILLO-MATA, José Luis. Fibromyalgia: Prevalence, epidemiologic profiles and economic costs. **Medicina Clínica**, [s. l.], v. 149, n. 10, p. 441–448, 2017. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2017.06.008>>

CHANDRAN, Arthi et al. The comparative economic burden of mild, moderate, and

severe fibromyalgia: Results from a retrospective chart review and cross-sectional survey of working-age U.S. adults. **Journal of Managed Care Pharmacy**, United States, v. 18, n. 6, p. 415–426, 2012.

CRONIN, Robert M. et al. Risk factors for hospitalizations and readmissions among individuals with sickle cell disease: results of a U.S. survey study. **Hematology (United Kingdom)**, [s. l.], v. 24, n. 1, p. 189–198, 2019.

FERREIRA-DOS-SANTOS, Guilherme et al. Analysis of the cochrane review: Pregabalin for pain in fibromyalgia in adults. *cochrane database syst rev*. 2016;9:CD011790 and 2016;4:CD009002. **Acta Medica Portuguesa**, [s. l.], v. 31, n. 7–8, p. 376–381, 2018.

FERREIRA, AleX João Oliveira. Fibromialgia : Conceito E Abordagem Clínica. **Artigo de revisão**, [s. l.], p. 40, 2015.

GODINHO, Maria Cecília; HEITOR, Márcio; DE, Antônio José Fonseca. Dor em gestantes e puérperas hospitalizadas. **Rev Med de Minas Gerais**. [s. l.], v. 29, n. Supl 8, p. 25–31, 2019.

GUZMÁN, Adolfo Figueiras; CAAMANO, Francisco; GESTAL-OTERO, Juan Jesús. Sociodemographic factors related to self-medication in Spain. **European Journal of Epidemiology**, [s. l.], v. 16, n. 1, p. 19–26, 2000. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10780338/>>. Acesso em: 9 ago. 2020.

HALPERN, Rachel et al. Evaluating Guideline-recommended Pain Medication Use Among Patients with Newly Diagnosed Fibromyalgia. **Pain Practice**, [s. l.], v. 16, n. 8, p. 1027–1039, 2016.

HAVILAND, M. G.; BANTA, J. E.; PRZEKOP, P. Fibromyalgia: prevalence, course, and co-morbidities in hospitalized patients in the United States, 1999-2007. **Clinical and experimental rheumatology**, [s. l.], v. 29, n. 6 Suppl 69, p. S79-87, [s.d.]. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22243553>>. Acesso em: 29 out. 2019.

HEYMANN, Roberto E. et al. Novas diretrizes para o diagnóstico da fibromialgia. **Revista Brasileira de Reumatologia**, [s. l.], v. 57, n. S 2, p. 467–476, 2017. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.rbr.2017.05.006>>

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

Inflação IHPC Europa - índice de preços ao consumidor harmonizado europeia. [s.d.]. Disponível em: <<https://pt.global-rates.com/estatisticas-economicas/inflacao/indice-de-precos-ao-consumidor/ihpc/eurozona.aspx>>. Acesso em: 22 maio. 2020.

J., Rivera et al. Prospective study of the use of healthcare resources and economic costs in patients with fibromyalgia after treatment in routine medical practice. **Clinical and Experimental Rheumatology**, [s. l.], v. 30, n. SUPPL.74, p. S31–S38, 2012.

Disponível em:

<<http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L368525219%0Ahttp://www.clinexprheumatol.org/article.asp?a=5246>>

KIA, Sanam; CHOY, Ernet. **Update on treatment guideline in fibromyalgia syndrome with focus on pharmacology** *Biomedicines* MDPI AG, , 2017.

KIM, Seong Kyu et al. Effect of fibromyalgia syndrome on the health-related quality of life and economic burden in Korea. **Rheumatology (United Kingdom)**, [s. l.], v. 52, n. 2, p. 311–320, 2013.

KNIGHT, Tyler et al. Health-resource use and costs associated with fibromyalgia in France, Germany, and the United States. **ClinicoEconomics and outcomes research : CEOR**, [s. l.], v. 5, p. 171–180, 2013. Disponível em: <<http://www.dovepress.com/health-resource-use-and-costs-associated-with-fibromyalgia-in-france-g-peer-reviewed-article-CEOR>>. Acesso em: 26 jun. 2019.

KNOPF, H.; GRAMS, D. Arzneimittelanzwendung von Erwachsenen in Deutschland: Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). **Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz**, 2013. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23703508/>>. Acesso em: 9 ago. 2020.

LACASSE, Anaïs; BOURGAULT, Patricia; CHOINIÈRE, Manon. Fibromyalgia-related costs and loss of productivity: a substantial societal burden. **BMC musculoskeletal disorders**, [s. l.], v. 17, n. 1, p. 168, 2016. Disponível em: <<http://bmcmusculoskeletaldisord.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12891-016-1027-6>>. Acesso em: 26 jun. 2019.

LAMOTTE, M. et al. Health economic evaluation of outpatient management of fibromyalgia patients and the costs avoided by diagnosing fibromyalgia in France. **Clinical and Experimental Rheumatology**, Italy, v. 28, n. 6 SUPPL. 63, p. S64-70, 2010.

LIAN, Yan Na et al. Duloxetine for pain in fibromyalgia in adults: a systematic review and a meta-analysisInternational. **Journal of Neuroscience**. Taylor and Francis Ltd, , 2019.

LIU, Yifei; QIAN, Chunlin; YANG, Mei. Treatment patterns associated with ACR-recommended medications in the management of fibromyalgia in the United States. **Journal of Managed Care and Specialty Pharmacy**, [s. l.], v. 22, n. 3, p. 263–271, 2016.

LUNN, Michael PT; HUGHES, Richard AC; WIFFEN, Philip J. Duloxetine for treating painful neuropathy, chronic pain or fibromyalgia. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, [s. l.], 2014. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD007115.pub3>>. Acesso em: 9 maio. 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, Amelia Pasqual et al. A prevalência de fibromialgia: atualização da revisão de literatura. **Revista Brasileira de Reumatologia**, [s. l.], v. 57, n. 4, p. 356–363, 2017.

MENDES, Zilda et al. Self-medication prevalence in a Portuguese Urban Area. **Revista Brasileira de Ciências Farmaceuticas/Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, [s. l.], v. 40, n. 1, p. 21–25, 2004. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-93322004000100005&lng=en&nrm=iso&tlng=pt>. Acesso em: 9 ago. 2020.

MOORE, R. A. et al. Amitriptyline for fibromyalgia in adults. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, [s. l.], n. 7, 2015. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD011824>>

MUÑOZ, Rilva Lopes de Sousa et al. Itinerários terapêuticos de pessoas com fibromialgia até um centro de tratamento da dor: Um estudo qualitativo. **ABCS Health Sciences**, [s. l.], v. 43, n. 3, p. 148–155, 2018.

NURCAN, Üçeyler et al. Anticonvulsants for fibromyalgia. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, [s. l.], n. 10, 2013. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD010782/abstract>>

OLIVEIRA JÚNIOR, José Oswaldo De; ALMEIDA, Mauro Brito De. The current treatment of fibromyalgia. **Brazilian Journal Of Pain**, [s. l.], v. 1, n. 3, p. 255–262, 2018.

OLIVEIRA JÚNIOR, José Oswaldo De; RAMOS, Júlia Villegas Campos. Adherence to fibromyalgia treatment: challenges and impact on the quality of life. **Brazilian Journal Of Pain**, [s. l.], v. 2, n. 1, p. 81–87, 2019.

PAPANICOLAS, Irene; WOSKIE, Liana R.; JHA, Ashish K. Health care spending in the United States and other high-income countries. **JAMA - Journal of the American Medical Association**, [s. l.], v. 319, n. 10, p. 1024–1039, 2018.

PERROT, Serge et al. Societal and individual burden of illness among fibromyalgia patients in France: association between disease severity and OMERACT core domains. **BMC musculoskeletal disorders**, [s. l.], v. 13, n. 1, p. 22, 2012. Disponível em: <<http://bmcmusculoskeletdisord.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2474-13-22>>. Acesso em: 26 jun. 2019.

RAHMAN, Anisur; UNDERWOOD, Martin; CARNES, Dawn. CLINICAL REVIEW Fibromyalgia. **Bmj**, [s. l.], v. 348, n. March, p. 1224, 2014. Disponível em: <www.awmf.org/leitlinien/detail/II/041->

RIVERA, J. et al. Resource utilisation and health care costs in patients diagnosed with fibromyalgia in Spain. **Clinical and experimental rheumatology**, Italy, v. 27, n. 5 Suppl 56, p. S39-45, 2009.

SANTOS, Alethele De Oliveira. A situação atual e o futuro da judicialização da política de assistência farmacêutica no Brasil – o papel da Farmacoeconomia. **Jornal de Assistência Farmacêutica e Farmacoeconomia**, [s. l.], p. 7–9, 2017.

SCHAEFER, Caroline et al. The Comparative Burden of Chronic Widespread Pain and Fibromyalgia in the United States. **Pain practice : the official journal of World Institute of Pain**, United States, v. 16, n. 5, p. 565–579, 2016. a. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1111/papr.12302>>. Acesso em: 26 jun. 2019.

SCHAEFER, Caroline P. et al. Fibromyalgia Outcomes Over Time: Results from a Prospective Observational Study in the United States. **The open rheumatology journal**, [s. l.], v. 10, n. 1, p. 109–121, 2016. b. Disponível em: <<https://openrheumatologyjournal.com/VOLUME/10/PAGE/109/>>. Acesso em: 26 jun. 2019.

SICRAS-MAINAR, Antoni et al. Treating patients with fibromyalgia in primary care settings under routine medical practice: a claim database cost and burden of illness study. **Arthritis research & therapy**, [s. l.], v. 11, n. 2, p. 1–14, 2009. a.

SICRAS-MAINAR, Antoni et al. Perfil de uso de recursos y costes en pacientes que demandan atención por fibromialgia o trastorno de ansiedad generalizada en el ámbito de la atención primaria de salud. **Atencion Primaria**, [s. l.], v. 41, n. 2, p. 77–84, 2009. b.

SILVERMAN, Stuart et al. The economic burden of fibromyalgia: Comparative analysis with rheumatoid arthritis. **Current Medical Research and Opinion**, [s. l.], v. 25, n. 4, p. 829–840, 2009. Disponível em: <<http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1185/03007990902728456>>. Acesso em: 26 jun. 2019.

SKAER, Tracy L. Fibromyalgia: Disease Synopsis, Medication Cost Effectiveness and Economic Burden. **PharmacoEconomics**, [s. l.], v. 32, n. 5, p. 457–466, 2014. Disponível em: <<http://link.springer.com/10.1007/s40273-014-0137-y>>. Acesso em: 19 mar. 2019.

SOMMER, C. et al. Drug therapy of fibromyalgia syndrome: Updated guidelines 2017 and overview of systematic review articles. **Schmerz**, [s. l.], v. 31, n. 3, p. 274–284, 2017.

SOUZA, Juliana Barcellos De; PERISSINOTTI, Dirce Maria Navas. The prevalence of fibromyalgia in Brazil – a population-based study with secondary data of the study on chronic pain prevalence in Brazil. **Brazilian Journal Of Pain**, [s. l.], v. 1, n. 4, p. 345–348, 2018.

TAVARES DE SOUZA, Marcela; DIAS DA SILVA, Michelly; DE CARVALHO, Rachel. Revisão integrativa: o que é e como fazer Integrative review: what is it? How to do it? **Einstein**, [s. l.], v. 8, n. 1, p. 102–108, 2010. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/eins/v8n1/pt_1679-4508-eins-8-1-0102>

THOMPSON JM, LUEDTKE CA, OH TH, SHAH ND, LONG KH, KING S, BRANDA M, SWANSON, R. Direct Medical Costs in Patients with Fibromyalgia: Cost of Illness

and Impact of a Brief Multidisciplinary Treatment Program. **Am. J. Phys. Med. Rehabil.**, [s. l.], v. 90, n. 1, p. 40–46, 2011.

VAN EIJK-HUSTINGS, Yvonne et al. Resource utilisation and direct costs in patients with recently diagnosed fibromyalgia who are offered one of three different interventions in a randomised pragmatic trial. **Clinical Rheumatology**, [s. l.], v. 35, n. 5, p. 1307–1315, 2016. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1007/s10067-015-3067-y>>

VERVOORT, Vera M. et al. Cost of illness and illness perceptions in patients with fibromyalgia. **Clinical and experimental rheumatology**, Italy, v. 34, n. 2 Suppl 96, p. S74-82, 2016. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26886404>>. Acesso em: 26 jun. 2019.

WARE, John E.; SHERBOURNE, Cathy Donald. The MOS 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36). **Medical Care**, 1992.

WOLFE, Frederick et al. The American college of rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia. **Arthritis & Rheumatism**, [s. l.], v. 33, n. 2, p. 160–172, 1990.

WOLFE, Frederick et al. The American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity. **Arthritis Care and Research**, [s. l.], v. 62, n. 5, p. 600–610, 2010.

WOLFE, Frederick et al. The Relation of Physical Comorbidity and Multimorbidity to Fibromyalgia, Widespread Pain, and Fibromyalgia-related Variables. **The Journal of rheumatology**, [s. l.], v. 47, n. 4, p. 624–631, 2020.

APÊNDICES

APÊNDICE A: ESTRATÉGIAS DE BUSCA

ARTIGO 1

Pubmed

((("fibromyalgia"[MeSH Terms] OR "fibromyalgia"[All Fields]) OR "fibromyalgias"[All Fields]) AND (((("health resource"[All Fields] OR "health resources"[All Fields]) OR "health care cost"[All Fields]) OR "health care costs"[All Fields]))

Lilacs

("Fibromyalgia" OR "Fibromialgia") AND ("Health resources" OR "health care cost")

Scielo

("Fibromyalgia" OR "Fibromialgia") AND ("Health resources" OR "health care cost")

ARTIGO 2

Cochrane Library

(fibromyalgia AND amitriptyline OR tricyclic antidepressant OR duloxetine OR selective serotonin and noradrenaline reuptake inhibitor OR pregabalin OR anti convulsivant AND pain):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
with Cochrane Library publication date from Jan 2009 to Nov 2019, (Word variations have been searched)

Pubmed

((fibromyalgia) AND ((((((amitriptyline) OR tricyclic antidepressant) OR duloxetine) OR (selective serotonin and noradrenaline reuptake inhibitor)) OR pregabalin) OR anti convulsivant)) AND pain Filters: From 2009/01/01 to 2019/11/30

APÊNDICE B: ESTUDOS INCLUÍDOS NO ARTIGO 1

CHANDRAN, Arthi et al. The comparative economic burden of mild, moderate, and severe fibromyalgia: results from a retrospective chart review and cross-sectional survey of working-age US adults. **Journal of Managed Care Pharmacy**, v. 18, n. 6, p. 415-426, 2012.

KIM, Seong-Kyu, et al. Effect of fibromyalgia syndrome on the health-related quality of life and economic burden in Korea. **Rheumatology**, 2013, 52.2: 311-320.

KNIGHT, Tyler et al. Health-resource use and costs associated with fibromyalgia in France, Germany, and the United States. **Clinic Economics and outcomes research: CEOR**, v. 5, p. 171, 2013.

LACASSE, Anaïs; BOURGAULT, Patricia; CHOINIÈRE, Manon. Fibromyalgia-related costs and loss of productivity: a substantial societal burden. **BMC musculoskeletal disorders**, v. 17, n. 1, p. 168, 2016.

PERROT, Serge, et al. Societal and individual burden of illness among fibromyalgia patients in France: association between disease severity and OMERACT core domains. **BMC musculoskeletal disorders**, 2012, 13.1: 22.

RIVERA, Javier et al. Prospective study of the use of healthcare resources and economic costs in patients with fibromyalgia after treatment in routine medical practice. **Clin Exp Rheumatol**, v. 30, n. 6 Suppl 74, p. 31-8, 2012.

SCHAEFER, Caroline et al. The comparative burden of chronic widespread pain and fibromyalgia in the United States. **Pain Practice**, v. 16, n. 5, p. 565-579, 2016.

SICRAS-MAINAR, Antoni, et al. Treating patients with fibromyalgia in primary care settings under routine medical practice: a claim database cost and burden of illness study. **Arthritis research & therapy**, 2009, 11.2: R54.

VERVOORT, V. M. et al. Cost of illness and illness perceptions in patients with fibromyalgia. **Clin Exp Rheumatol**, v. 34, n. 2 Suppl 96, p. S74-S82, 2016.

APÊNDICE C: ESTUDOS EXCLUÍDOS APÓS LEITURA NA ÍNTEGRA – ARTIGO 1

Autor/Ano	Título	Motivo da exclusão
Schaefer et al., 2016	Fibromyalgia Outcomes Over Time: Results from a Prospective Observational Study in the United States	Estudo com dados de coorte repetidos de outro artigo já incluso.
Van Eijk-Hustings et al., 2016	Resource utilisation and direct costs in patients with recently diagnosed fibromyalgia who are offered one of three different interventions in a randomised pragmatic trial	Estudo onde os pacientes foram randomizados para receberem intervenções não farmacológicas.
Placzek et al., 2015	Prior Authorization in the Treatment of Patients with pDPN and FM	Não atende aos critérios de inclusão por avaliar o impacto da autorização prévia em pacientes com neuropatia diabética e fibromialgia.
Skaer et al., 2014	Fibromyalgia: Disease Synopsis, Medication Cost Effectiveness and Economic Burden	Não atende aos critérios de inclusão por se focar no tratamento medicamentoso.
Thompson et al., 2011	Direct medical costs in patients with fibromyalgia: Cost of illness and impact of a brief multidisciplinary treatment program	Não atende aos critérios de inclusão por se focar na comparação entre antes e após implementação de um programa multidisciplinar de tratamento.
Sabariego et al., 2011	Determinants of major direct medical cost categories among patients with osteoporosis, osteoarthritis, back pain or fibromyalgia undergoing outpatient rehabilitation.	Não atende aos critérios de inclusão por fazer análise em pacientes em reabilitação ambulatorial.
Marshall et al., 2011	Behandlung und Krankheitskosten des Fibromyalgiesyndroms in Deutschland	Não atende aos critérios de inclusão por não estar disponível nos idiomas pré-estabelecidos.
Pastor Mira et al., 2010	Predictores de la utilización de recursos sanitarios en la fibromialgia	Dados não atendem aos critérios de inclusão.

Boyer et al., 2009	Comparing fibromyalgia patients from primary care and rheumatology settings	Possui a mesma coorte de pacientes de outro estudo já excluído nesta revisão, onde os dados não atendem aos critérios de inclusão.
Sicras-Mainar et al., 2009	Perfil de uso de recursos y costes en pacientes que demandan atención por fibromialgia o transtorno de ansiedad generalizada en el ámbito de la atención primaria de salud	Não atende aos critérios de inclusão por compor a mesma coorte de pacientes de estudo já incluso nesta revisão, porém analisado sob uma outra perspectiva.
Spaeth, 2009	Epidemiology, costs, and the economic burden of fibromyalgia	Editorial.
Gore et al., 2009	Clinical Characteristics, Pharmacotherapy and Healthcare Resource Use among Patients with Fibromyalgia Newly Prescribed Gabapentin or Pregabalin	Não atende aos critérios de inclusão por avaliar apenas pacientes em uso recente de medicamentos prescritos.
Lamotte et al., 2010	Health economic evaluation of outpatient management of fibromyalgia patients and the costs avoided by diagnosing fibromyalgia in France	Não atende aos critérios de inclusão por não incluir dados de custos.

APÊNDICE D: ESTUDOS INCLUÍDOS NO ARTIGO 2

Revisões sistemáticas

DERRY, S. et al. Pregabalin for pain in fibromyalgia in adults. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, 29 set. 2016.

HÄUSER, W. et al. Comparative efficacy and acceptability of amitriptyline, duloxetine and milnacipran in fibromyalgia syndrome: A systematic review with meta-analysis. **Rheumatology**, v. 50, n. 3, p. 532–543, 2011.

LIAN, Y. N. et al. Duloxetine for pain in fibromyalgia in adults: a systematic review and a meta-analysis. **International Journal of Neuroscience Taylor and Francis Ltd**, 2 jan., 2019.

LUNN, M.; HUGHES, R.; WIFFEN, P. Duloxetine for treating painful neuropathy, chronic pain or fibromyalgia (Review). **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 1, p. Art. No.: CD007115., 2014.

MOORE, R. Andrew et al. Amitriptyline for fibromyalgia in adults. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 7, 2015.

NURCAN, Ü. et al. Anticonvulsants for fibromyalgia. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 10, 2013.

SILER, A. C. et al. Systematic Review of the Comparative Effectiveness of Antiepileptic Drugs for Fibromyalgia. **The Journal of Pain**, v. 12, n. 4, p. 407–415, abr. 2011.

TZELLOS, T. G. et al. Gabapentin and pregabalin in the treatment of fibromyalgia: A systematic review and a meta-analysis. **Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics**, v. 35, n. 6, p. 639–656, 2010.

Ensaio clínico randomizado

ARNOLD, L. M. et al. A 14-week, Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Monotherapy Trial of Pregabalin in Patients With Fibromyalgia. **Journal of Pain**, v. 9, n. 9, p. 792–805, 2008.

ARNOLD, L. M. et al. A double-blind, multicenter trial comparing duloxetine with placebo in the treatment of fibromyalgia patients with or without major depressive disorder. **Arthritis and Rheumatism**, v. 50, n. 9, p. 2974–2984, 2004.

ARNOLD, L. M. et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of duloxetine in the treatment of women with fibromyalgia with or without major depressive disorder. **Pain**, v. 119, n. 1–3, p. 5–15, 2005.

ARNOLD, L. M. et al. Flexible dosed duloxetine in the treatment of fibromyalgia: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. **Journal of Rheumatology**, v. 37, n. 12, p. 2578–2586, 2010.

ARNOLD, L. M.; ZHANG, S.; PANGALLO, B. A. Efficacy and safety of duloxetine 30 mg per day: A randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study. **Clinical Journal of Pain**, v. 28, n. 9, p. 775–781, 2012.

CARETTE, S. et al. Comparison of Amitriptyline, Cyclobenzaprine, and Placebo in the Treatment of Fibromyalgia. **Arthritis & Rheumatism**, v. 37, n. 1, p. 32–40, 1994.

CARETTE, S. et al. Evaluation of amitriptyline in primary fibrositis. A double-blind, placebo-controlled study. **Arthritis & Rheumatism**, v. 29, n. 5, p. 655–659, 1986.

CARETTE, S. et al. Sleep electroencephalography and the clinical response to amitriptyline in patients with fibromyalgia. **Arthritis & Rheumatism**, v. 38, n. 9, p. 1211–1217, 1995.

CHAPPELL, A. S. et al. A Six-Month Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized Clinical Trial of Duloxetine for the Treatment of Fibromyalgia. **Int J Gen Med**, p. 91-102, 2008.

CROFFORD, L. J. et al. Pregabalin for the treatment of Fibromyalgia syndrome: Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. **Arthritis & Rheumatism**, v. 52, n. 4, p. 1264–1273, 2005.

GINSBERG, FRANCIS; MANCAUX, ANDRÉ; JOOS, ERIKA; VANHOVE, PHILLIPPE; FAMAËY, J.-P. A randomized placebo-controlled trial of sustainer-release amitriptyline in primary fibromyalgia. **J musculoskeletal Pain**, v. 4, p. 37–47, 1996.

MURAKAMI, M. et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial of duloxetine in Japanese fibromyalgia patients. **Arthritis Research and Therapy**, v. 17, n. 1, 22 ago. 2015.

OHTA, H. et al. A randomized, double-blind, multicenter, placebo-controlled phase III trial to evaluate the efficacy and safety of pregabalin in Japanese patients with fibromyalgia. **Arthritis Research and Therapy**, v. 14, n. 5, p. R217, 2012.

PAUER, L. et al. An international, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial of pregabalin monotherapy in treatment of patients with fibromyalgia. **Journal of Rheumatology**, v. 38, n. 12, p. 2643–2652, 2011.

RUSSELL, I. J. et al. Efficacy and safety of duloxetine for treatment of fibromyalgia in patients with or without major depressive disorder: Results from a 6-month, randomized, double-blind, placebo-controlled, fixed-dose trial. **Pain**, v. 136, n. 3, p. 432-444, 2008.

APÊNDICE F: ESTUDOS EXCLUÍDOS APÓS LEITURA NA ÍNTEGRA – ARTIGO 2

Autor, ano	Título	Justificativa
Nishishinya, B. et al., 2008	Amitriptyline in the treatment of fibromyalgia: A systematic review of its efficacy	Não se enquadra no critério temporal desta pesquisa.
Hauser et al., 2009a	Treatment of fibromyalgia syndrome with gabapentin and pregabalin--a meta-analysis of randomized controlled trials.	As medidas de resultados foram expressas em diferença de médias e os estudos não foram desagregados quanto as doses dos medicamentos.
Lunn et al., 2009	Duloxetine for treating painful neuropathy or chronic pain	Versão desatualizada.
Hauser et al., 2009b	Treatment of fibromyalgia syndrome with antidepressants: a meta-analysis.	As medidas de resultados foram expressas em diferença de médias e os estudos não foram desagregados quanto as doses dos medicamentos.
Vossen et al., 2009	Serotonin-noradrenalin reuptake inhibitors in the treatment of non-malignant pain syndromes; a systematic review	Não apresenta os dados nos desfechos de interesse nem em subgrupos.
Moore et al., 2009	Pregabalin for acute and chronic pain in adults.	Versão desatualizada.
Choy et al., 2011	A systematic review and mixed treatment comparison of the efficacy of pharmacological treatments for fibromyalgia.	As medidas de resultados foram expressas em diferença de médias.
Hauser et al., 2012	The role of antidepressants in the management of fibromyalgia syndrome: a systematic review and meta-analysis.	Não faz análise por subgrupo de doses dos tratamentos.
Sommer et al., 2012	Drug therapy of fibromyalgia syndrome. Systematic review, meta-analysis and guideline	Guideline.
Tort et al., 2012	Monoamine oxidase inhibitors (MAOIs) for fibromyalgia syndrome	Não avaliou os medicamentos de

		interesse desta pesquisa.
Wiffen et al., 2013	Antiepileptic drugs for neuropathic pain and fibromyalgia - an overview of Cochrane reviews.	Não é revisão sistemática.
Hauser et al., 2013	Serotonin and noradrenaline reuptake inhibitors (SNRIs) for fibromyalgia syndrome.	Versão desatualizada.
Wallitt et al., 2015	Selective serotonin reuptake inhibitors for fibromyalgia syndrome	Não faz análise por subgrupo de medicamentos.
Moore et al., 2015	Amitriptyline for Neuropathic Pain in Adults	Não é a doença de interesse.
Wallitt, et al., 2016	Antipsychotics for fibromyalgia in adults	Não faz análise por subgrupo de doses de medicamentos.
Angel Garcia et al., 2016	Clinical approach to fibromyalgia: Synthesis of Evidence-based recommendations, a systematic review	Guideline.
Nuncan et al., 2017	Anticonvulsants for fibromyalgia	Retirada por motivo de financiamento.
Nuncan et al., 2017	WITHDRAWN: Anticonvulsants for fibromyalgia.	Não é revisão sistemática.
Welsch et al., 2018	Serotonin and noradrenaline reuptake inhibitors (SNRIs) for fibromyalgia.	Não faz análise por subgrupo de doses de medicamentos.
Ferreira-dos-Santos et al., 2018	Análise da Revisão Cochrane: Pregabalina no Tratamento da Dor Crônica Moderada a Grave em Adultos com Fibromialgia.	Faz análise descritiva de resultados de metanálise inclusa nesta pesquisa.

APÊNDICE G: AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS PELA FERRAMENTA Rob 2.0 DA COCHRANE COLLABORATION – ARTIGO 2

Estudo	Intervenção x Comparador	Alvo	Randomização	Desvios das intervenções	Resultados ausentes	Medição dos resultados	Seleção dos resultados	Geral
Arnold, 2004	Duloxetina x Placebo	Efeito intenção de tratar	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo
Arnold, 2005	Duloxetina x Placebo	Efeito intenção de tratar	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo
Arnold, 2008	Pregabalina x Placebo	Efeito intenção de tratar	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo
Arnold, 2010	Duloxetina x Placebo	Efeito intenção de tratar	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo
Arnold, 2012	Duloxetina x Placebo	Efeito intenção de tratar	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo
Carette 1986	Amitriptilina x Placebo	Efeito intenção de tratar	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo
Carette, 1994	Amitriptilina x Placebo	Efeito intenção de tratar	Baixo	Alto	Baixo	Baixo	Baixo	Alto
Carette, 1995	Amitriptilina x Placebo	Efeito intenção de tratar	Baixo	Incerto	Baixo	Baixo	Baixo	Incerto
Chappell, 2008	Duloxetina x Placebo	Efeito intenção de tratar	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo
Crofford, 2005	Pregabalina x Placebo	Efeito intenção de tratar	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo
Ginsberg, 1996	Amitriptilina x Placebo	Efeito intenção de tratar	Incerto	Baixo	Baixo	Alto	Baixo	Baixo

Murakami, 2015	Duloxetina x Placebo	Efeito intençaõ de tratar	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo
Ohta, 2012	Pregabalina x Placebo	Efeito intençaõ de tratar	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo
Pauer, 2011	Pregabalina x Placebo	Efeito intençaõ de tratar	Incerto	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Incerto
Russell, 2008	Duloxetina x Placebo	Efeito intençaõ de tratar	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo

APÊNDICE H: BANCO DE DADOS

Desfecho: Redução da intensidade da dor em 30%

Estudo	T	Grupo	tpos	ttot	C	cpos	ctot
Russell et al., 2008 (A)	Duloxetina 120 mg	D1	77	147	Placebo	52	144
Arnold et al., 2005 (A)	Duloxetina 120 mg	D1	61	114	Placebo	39	118
Arnold et al., 2004	Duloxetina 120 mg	D1	29	104	Placebo	17	103
Arnold et al., 2010	Duloxetina 120 mg	D1	119	249	Placebo	85	248
Russell et al., 2008 (B)	Duloxetina 60 mg	D2	76	150	Placebo	52	144
Arnold et al., 2005 (B)	Duloxetina 60 mg	D2	64	116	Placebo	39	118
Murakami et al., 2015	Duloxetina 60 mg	D2	99	196	Placebo	75	197
Chappell et al., 2008	Duloxetina 60 mg	D2	60	158	Placebo	55	167
Arnold et al., 2012	Duloxetina 30 mg	D3	77	155	Placebo	66	153
Russell et al., 2008 (C)	Duloxetina 20 mg	D4	37	79	Placebo	52	144
Arnold et al., 2008 (A)	Pregabalina 600 mg	B1	88	188	Placebo	56	184
Pauer et al., 2011 (A)	Pregabalina 600 mg	B1	48	186	Placebo	35	184
Crofford et al., 2005 (A)	Pregabalina 450 mg	B2	64	132	Placebo	36	131
Arnold et al., 2008 (B)	Pregabalina 450 mg	B2	94	190	Placebo	56	184
Pauer et al., 2011 (B)	Pregabalina 450 mg	B2	62	182	Placebo	35	184
Ohta et al., 2012	Pregabalina 450 mg	B2	101	250	Placebo	76	248
Crofford et al., 2005 (B)	Pregabalina 300 mg	B3	51	134	Placebo	35	131
Arnold et al., 2008 (C)	Pregabalina 300 mg	B3	76	183	Placebo	56	184
Pauer et al., 2011 (C)	Pregabalina 300 mg	B3	61	184	Placebo	35	184
Crofford et al., 2005 (C)	Pregabalina 150 mg	B4	41	132	Placebo	36	131

Desfecho: Redução da intensidade da dor em 50%

Estudo	T	Grupo	tpos	ttot	C	cpos	ctot
Carette et al., 1986	Amitriptilina 50 mg	A1	6	27	Placebo	5	32
Carette et al., 1994	Amitriptilina 50 mg	A1	30	84	Placebo	8	42
Carette et al., 1995	Amitriptilina 25 mg	A2	6	22	Placebo	0	20
Ginsberg et al., 1996	Amitriptilina 25 mg	A2	14	24	Placebo	0	22
Russell et al., 2008 (A)	Duloxetina 120 mg	D1	59	147	Placebo	34	144
Arnold et al., 2005 (A)	Duloxetina 120 mg	D1	47	114	Placebo	27	118
Arnold et al., 2004	Duloxetina 120 mg	D1	29	104	Placebo	17	103
Arnold et al., 2010	Duloxetina 120 mg	D1	83	249	Placebo	52	248
Russell et al., 2008 (B)	Duloxetina 60 mg	D2	51	150	Placebo	34	144
Arnold et al., 2005 (B)	Duloxetina 60 mg	D2	48	116	Placebo	27	118
Murakami et al., 2015	Duloxetina 60 mg	D2	68	196	Placebo	48	197
Chappell et al., 2008	Duloxetina 60 mg	D2	37	158	Placebo	30	167
Arnold et al., 2012	Duloxetina 30 mg	D3	57	155	Placebo	55	153
Russell et al., 2008 (C)	Duloxetina 20 mg	D4	26	79	Placebo	34	144
Arnold et al., 2008 (A)	Pregabalina 600 mg	B1	57	188	Placebo	28	184
Pauer et al., 2011 (A)	Pregabalina 600 mg	B1	28	186	Placebo	17	184
Crofford et al., 2005 (A)	Pregabalina 450 mg	B2	38	132	Placebo	17	131
Arnold et al., 2008 (B)	Pregabalina 450 mg	B2	52	190	Placebo	28	184
Pauer et al., 2011 (B)	Pregabalina 450 mg	B2	33	182	Placebo	17	184
Ohta et al., 2012	Pregabalina 450 mg	B2	57	250	Placebo	30	248
Crofford et al., 2005 (B)	Pregabalina 300 mg	B3	25	134	Placebo	17	131
Arnold et al., 2008 (C)	Pregabalina 300 mg	B3	44	183	Placebo	28	184
Pauer et al., 2011 (C)	Pregabalina 300 mg	B3	33	184	Placebo	17	184
Crofford et al., 2005 (C)	Pregabalina 150 mg	B4	17	132	Placebo	17	131

ANEXOS

ANEXO A: NORMAS PARA SUBMISSÃO DE ARTIGOS CIENTÍFICOS NA GACETA SANITÁRIA

As normas de submissão podem ser acessadas através do link:

<https://www.gacetasanitaria.org/es-guia-autores>

GACETA SANITARIA

SOCIEDAD ESPAÑOLA DE SALUD PÚBLICA Y ADMINISTRACIÓN SANITARIA

NORMAS PARA LOS/LAS AUTORES/AS DE GACETA SANITARIA

GACETA SANITARIA es una revista Open Access que requiere de una aportación económica por parte de los/las autores/ras. Tras la aceptación definitiva de un artículo, los/las autores/ras recibirán información específica sobre cómo efectuar el pago a SESPAS y posteriormente al autor de correspondencia le llegará otro e-mail informativo con un enlace a la versión electrónica del "Contrato de publicación en la revista" que deberán completar todos los autores. Consulte el apartado Gastos de Publicación incluido en estas normas. Consulte también el siguiente enlace para obtener más información sobre el copyright y sobre los derechos que tienen los autores a reutilizar su trabajo

<http://www.elsevier.com/about/company-information/policies/copyright>

Esta revista es de acceso totalmente abierto; todos los artículos serán accesibles de forma inmediata y permanente para facilitar su lectura y su descarga. La licencia Creative Commons presente en cada artículo, define los usos permitidos para el mismo. En el caso de la licencia CC BY-NC-ND, que es la de los artículos de GACETA SANITARIA, permite a otros distribuir y copiar el artículo e incluirlo en una obra colectiva (como una antología) siempre y cuando no exista una finalidad comercial, que no se altere ni modifique el artículo, y siempre que se indique la autoría y cite apropiadamente el trabajo original

<http://www.elsevier.com/about/company-information/policies/open-access-licenses>

Si usted necesita cumplir con la política del organismo de financiación, puede solicitar una licencia CC-BY después de que su manuscrito sea aceptado para su publicación.

GACETA SANITARIA (www.elsevier.es/gs) publica trabajos originales, originales breves, artículos de revisión, artículos de opinión, editoriales, debates, cartas al/la director/a y otros trabajos relacionados con cualquier aspecto de la salud pública y la administración sanitaria. Todos los trabajos recibidos se someten a evaluación por el comité editorial y, si procede, por revisores/as externos/as. Los manuscritos deben elaborarse siguiendo las recomendaciones del Comité Internacional de Directores de Revistas Médicas en su última versión (disponible en <http://www.icmje.org>), y ajustarse a las instrucciones aquí expuestas. La falta de consideración de estas instrucciones producirá inevitablemente un retraso en el proceso editorial y en la posible publicación del manuscrito, y también puede ser causa de rechazo del trabajo.

Tipos de artículos

Originales. Trabajos empíricos realizados con metodología cuantitativa o cualitativa relacionados con cualquier aspecto de la investigación en el campo de la salud pública y la administración sanitaria: promoción y protección de la salud, educación sanitaria, epidemiología, estadística en ciencias de la salud, medicina preventiva, sistemas de información

sanitaria, salud laboral y ambiental, economía de la salud, farmacoeconomía, investigación de servicios sanitarios, enfermería comunitaria, planificación y políticas de salud, determinantes sociales de la salud y desigualdades en salud. Los apartados que debe incluir el trabajo son los siguientes: Introducción, Métodos, Resultados y Discusión. La extensión máxima del texto será de 3000 palabras, y se admitirán hasta un máximo de 6 tablas o figuras (para las normas de tablas y figuras ver más adelante). Los trabajos originales incluirán un resumen estructurado de 250 palabras como máximo. Se recomienda un máximo de 35 referencias bibliográficas.

Este tipo de artículos debe incluir un cuadro al final del documento en el que se explique qué se sabe sobre el tema y qué añade el estudio realizado a la literatura, con el fin de ofrecer a los/las lectores/as una visión general del contenido más relevante. En este cuadro no debe copiarse literalmente el contenido del resumen. Se evitarán las abreviaturas. Ha de incluirse la siguiente información:

¿Qué se sabe sobre el tema? Explicar en un máximo de 300 caracteres el estado del conocimiento científico sobre el tema abordado en el estudio y por qué ha sido pertinente realizar el estudio. Deber ser claro y conciso.

¿Qué añade el estudio realizado a la literatura? Describir en una sola frase de 200 caracteres como máximo qué aporta el estudio realizado al conocimiento ya existente. Debe ser breve, conciso y preciso. Añadir una segunda frase también de un máximo de 200 caracteres en la que se planteen las implicaciones para la práctica, la investigación, las políticas o la salud pública de los resultados obtenidos.

Originales breves. Trabajos de las mismas características que los originales, pero que pueden ser publicados de forma abreviada por la concreción de sus objetivos y resultados. La extensión máxima del texto será de 1200 palabras, admitiéndose hasta un máximo de 2 tablas o figuras (para las normas de tablas y figuras ver más adelante). La estructura de estos trabajos será la misma que la de los originales (Introducción, Métodos, Resultados y Discusión), con un resumen estructurado de 150 palabras y 15 referencias bibliográficas como máximo.

Los artículos originales breves también deben incluir un cuadro al final del documento en el que se explique qué se sabe sobre el tema y qué añade el estudio realizado a la literatura. Para la elaboración de este cuadro deben seguirse las pautas indicadas en el apartado de artículos originales.

Revisiones. Estudios bibliométricos, revisiones sistemáticas, metaanálisis y metasíntesis sobre temas relevantes y de actualidad en salud pública y administración sanitaria, con los siguientes apartados: Introducción, Métodos, Resultados, y Discusión y Conclusiones. La extensión máxima del texto será

ANEXO B: NORMAS PARA SUBMISSÃO DE ARTIGOS CIENTÍFICOS NA VALUE IN HEALTH

As normas de submissão podem ser acessadas através do link: [https://www.valueinhealthjournal.com/article/S1098-3015\(11\)03494-2/fulltext](https://www.valueinhealthjournal.com/article/S1098-3015(11)03494-2/fulltext)

Value in Health Instructions for Authors

I. EDITORIAL SCOPE

About the Journal

As the official journal of ISPOR, *Value in Health* provides a forum for researchers, healthcare decision makers, and policy makers to apply health economics and outcomes research into healthcare decisions. The goal of *Value in Health* is to advance scholarly and public dialogue about the assessment of *value* in health and healthcare.

Increasingly, healthcare decision makers and policy makers are seeking outcomes research information (ie, comparative treatment effectiveness, economic costs and benefits, and patient-reported outcomes) that can guide them in healthcare resource allocation and in evaluating alternative treatments and health services interventions. *Value in Health* publishes original research articles in the areas of economic evaluation (including drugs and other medical technologies), outcomes research (“real-world” treatment effectiveness and patient-reported outcomes research), and conceptual, methodological, and health policy articles. All research papers accepted for publication must be conducted in a rigorous manner and must reflect valid and reliable theory and methods. Empirical analyses and conceptual models must reflect ethical research practices and provide valuable information for healthcare decision makers and the research community as a whole.

The journal uses the peer review process to ensure rigorous and transparent use of statistical methods. *Value in Health* also requires that papers reporting modeling results include sensitivity analysis of key and influential model parameters.

ISPOR Journals: Where to Publish?

In 2012, ISPOR launched a companion journal to *Value in Health* called *Value in Health Regional Issues*. The mission of *Value in Health Regional Issues* is to provide a forum for the advancement and dissemination of research in health economics and the health-related outcomes of populations in 3 specific regions: Asia, Latin America and Central and Eastern Europe, Western Asia and Africa.

A major objective of the new journal was to provide an additional publication outlet for researchers in these regions, in addition to their local journals and international peer-reviewed journals. However, *Value in Health Regional Issues* has grown in stature over the years and is now a MEDLINE-indexed journal. Therefore, the distinction between *Value in Health* and *Value in Health Regional Issues* is less clear than initially intended. Thus, potential authors from the regions covered by *Value in Health Regional Issues* may be wondering which journal they should submit their paper to.

The main distinction between the two journals is not in the methodological quality of papers they publish, but rather in their focus. Given the international readership of *Value in Health*, papers submitted to this journal should have relevance beyond the country in which the research was conducted. The clearest example of this would be a paper discussing a new methodological approach that could be applied in a number of settings, or the ISPOR Good Research Practices Task Force Reports, which provide statements on current international methodological standards.

For empirical papers, *Value in Health* might publish some of the first results of the cost-effectiveness or health outcomes gained from a new health technology, since these may be helpful for countries that have not yet evaluated the technology concerned. It might also publish papers exploring the impact of an innovative health policy that may be capable of application in other countries.

However, *Value in Health* is less interested in publishing country applications of economic models that have been published previously, or country adaptations of quality-of-life instruments, unless there are some broader insights from these adaptations.

On the other hand, *Value in Health Regional Issues* may have higher interest in these papers if (1) they meet the journal's methodological standards and (2) they provide useful estimates for the region concerned.

Therefore, in considering whether to submit to *Value in Health* or *Value in Health Regional Issues*, the main issue for an author to consider is: **Does my paper offer important insights beyond the country in which the research was conducted?**

Mission Statement

The mission of *Value in Health* is to set a high scientific standard using editorial review and peer review, not just to screen articles, but also to foster communication within the research community—facilitating knowledge-sharing between the outcomes research community and healthcare decision makers. As such, the editors of *Value in Health* aim to enhance the validity, reliability, and transparency of health economics and outcomes research and its real-world applicability.

Editorial Scope

In keeping with its broad mission, *Value in Health* welcomes papers that make substantial contributions to the existing literature by providing new evidence or ideas that extend the current knowledge base. As such, manuscripts should describe the unique contribution of the article and place the current paper in context with the existing literature. *Value in Health* does not consider papers reporting data series or data sets that do not include appropriate statistical analyses.