

Análise da Revisão Cochrane: Pregabalina no Tratamento da Dor Crónica Moderada a Grave em Adultos com Fibromialgia. Cochrane Database Syst Rev. 2016;9:CD011790 e 2016;4:CD009002



Analysis of the Cochrane Review: Pregabalin for Pain in Fibromyalgia in Adults. Cochrane Database Syst Rev. 2016;9:CD011790 and 2016;4:CD009002

Guilherme FERREIRA-DOS-SANTOS^{✉*1,2,3}, David Cordeiro SOUSA^{*4,5}, João COSTA^{2,3}, António VAZ-CARNEIRO^{2,3,6}
 Acta Med Port 2018 Jul-Aug;31(7-8):376-381 • <https://doi.org/10.20344/amp.10433>

RESUMO

A fibromialgia é uma doença caracterizada por dor generalizada, com mais de três meses de duração, com dor à palpação em pelo menos 11 de 18 pontos anatomicamente definidos. Um elevado número de doentes com fibromialgia sofre de dor moderada a grave durante vários anos, para a qual os analgésicos convencionais se mostraram ineficazes, de tal forma que foram substituídos por antidepressivos tricíclicos, inibidores seletivos da recaptção da serotonina e noradrenalina e anticonvulsivantes, como a pregabalina e a gabapentina. A pregabalina é um fármaco anti-epiléptico aprovado para o tratamento da fibromialgia nos Estados Unidos da América, cujo mecanismo de ação se assemelha ao da gabapentina, com efeitos anticonvulsivante, analgésico e ansiolítico. Nesta revisão sistemática Cochrane os autores incluíram um total de oito ensaios clínicos aleatorizados, controlados por placebo, com baixo risco global de viés, que estudaram o efeito da administração de uma dose diária de pregabalina no tratamento da dor crónica moderada a grave, em doentes adultos com fibromialgia. Dos principais resultados desta revisão sistemática destacam-se o efeito substancial que uma dose diária de 300 a 600 mg de pregabalina teve na diminuição da intensidade da dor moderada a grave, numa minoria dos doentes adultos com fibromialgia, durante um período de *follow-up* de 12 a 26 semanas, bem como a elevada incidência de eventos adversos associados ao tratamento, a maioria dos quais bem tolerados. Neste artigo sumarizam-se e discutem-se os principais resultados e conclusões desta revisão sistemática, bem como as suas implicações para a prática clínica diária.

Palavras-chave: Dor Crónica; Ensaios Clínicos Aleatorizados; Fibromialgia; Pregabalina; Revisão Sistemática

ABSTRACT

Fibromyalgia can be clinically defined by widespread pain lasting for longer than 3 months with tenderness on palpation in 11 or more of 18 specified tender points. Many people with fibromyalgia are significantly disabled, and experience moderate to severe pain for many years, for which conventional analgesics are usually not effective. For these patients treatment options generally include antidepressants like tricyclic agents, serotonin and noradrenaline reuptake inhibitors, or anticonvulsants like pregabalin or gabapentin. Pregabalin is a drug licensed for the treatment of fibromyalgia in the United States of America, with a mechanism of action similar to gabapentin. This mode of action confers antiepileptic, analgesic, and anxiolytic effects. This Cochrane systematic review included 8 randomized, placebo-controlled trials with low risk of bias, which studied the effect of a daily dose of pregabalin for the treatment of moderate to severe pain in adult patients suffering from fibromyalgia. Of the main results of this systematic review we highlight the major effect that a daily dose of 300 to 600 mg of pregabalin had in the reduction of pain intensity over a follow-up period of 12 to 26 weeks, with tolerable adverse effects, for a minority of people with moderate to severe pain due to fibromyalgia. This paper aims to summarize and discuss the main results and conclusions of this systematic review, as well as its implications for the daily clinical practice.

Keywords: Chronic Pain; Fibromyalgia; Pregabalin; Randomized Controlled Trials; Systematic Review

QUESTÃO CLÍNICA

Existe evidência científica disponível para suportar a utilização da pregabalina no tratamento da dor em doentes adultos com fibromialgia?

em doentes adultos com fibromialgia.

OBJECTIVOS

Analisar e avaliar a evidência científica atualmente disponível sobre a eficácia analgésica e eventos adversos associados à utilização da pregabalina no tratamento da dor

METODOLOGIA

Revisão sistemática (RS) de ensaios clínicos aleatorizados (ECAs), que compararam a eficácia analgésica e a ocorrência de eventos adversos com o tratamento com pregabalina *versus* outro princípio ativo ou um placebo, no tratamento da dor moderada a grave em doentes adultos com fibromialgia.

* Co-primeiros autores, com contribuições iguais para o artigo

1. Departamento de Medicina Física e Reabilitação. Hospital de Curry Cabral. Centro Hospitalar de Lisboa Central. Lisboa. Portugal.
2. Centro de Estudos de Medicina Baseada na Evidência. Faculdade de Medicina. Universidade de Lisboa. Lisboa. Portugal.
3. Centro Colaborador Português da Rede Cochrane Iberoamericana. Cochrane Portugal. Faculdade de Medicina. Universidade de Lisboa. Lisboa. Portugal.
4. Serviço de Oftalmologia. Hospital de Santa Maria. Centro Hospitalar de Lisboa Norte. Lisboa. Portugal.
5. Centro de Estudos das Ciências da Visão. Faculdade de Medicina. Universidade de Lisboa. Lisboa. Portugal.
6. Instituto de Medicina Preventiva e Saúde Pública. Faculdade de Medicina. Universidade de Lisboa. Lisboa. Portugal.

✉ Autor correspondente: Guilherme Ferreira dos Santos. guilhermesantos@campus.ul.pt

Recebido: 20 de fevereiro de 2018 - Aceite: 18 de junho de 2018 | Copyright © Ordem dos Médicos 2018



A pesquisa foi efectuada no Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), MEDLINE, EMBASE e no portal da Organização Mundial da Saúde [World Health Organization (WHO) - *International Clinical Trials Registry Platform* (ICTRP)], sem restrições de linguagem, desde 1946 (MEDLINE) e 1974 (EMBASE), até 16 de março de 2016.

Foram considerados para inclusão todos os ECAs que avaliaram a pregabalina, independentemente da dosagem ou via de administração, no tratamento de doentes adultos (mais de 18 anos) com dor associada à fibromialgia, diagnosticada de acordo com os critérios de Wolfe de 1990 ou 2010.¹ Para serem incluídos na RS, os ECAs tinham que ter uma duração mínima de tratamento de oito semanas e incluir pelo menos 20 doentes por braço de estudo (por forma a diminuir o risco de viés relacionado com amostras pequenas). Foram excluídos todos os estudos não aleatorizados, estudos experimentais, relatos de casos clínicos e artigos de revisão.

Todos os ECAs identificados durante a pesquisa foram avaliados para inclusão nesta RS por dois autores, de forma independente. No caso de discordância na seleção dos estudos a incluir, a decisão final incluiu a participação de um terceiro autor.

Os ECAs incluídos foram analisados no que concerne às características clínico-demográficas, número de participantes, princípio ativo, via de administração, dosagem, desenho do estudo (controlo ativo ou por placebo), duração do tratamento, *follow-up*, medidas de eficácia analgésica e outros resultados estudados, abandonos e eventos adversos (participantes que sofreram algum evento adverso, ou um evento adverso grave).

A principal medida de eficácia estudada (*outcome* primário) foi a melhoria auto-reportada da dor, classificada como moderada ou substancial. Esta estratificação foi feita de acordo com as definições da *Initiative on Methods, Measurement, and Pain Assessment in Clinical Trials* (IMMPACT) de 2008, para 'melhoria moderada' e 'melhoria substancial' em estudos de dor crónica.

De acordo com estas definições, os principais resultados estudados foram definidos como:

- I. Melhoria da dor em pelo menos 30% de intensidade, quando em comparação com o valor base (melhoria moderada);
- II. Melhoria da dor em pelo menos 50% de intensidade, quando em comparação com o valor base (melhoria substancial);
- III. Impressão subjetiva de 'melhor' ou 'muito melhor', na escala *Patient Global Impression of Change* (PGIC) (melhoria moderada);
- IV. Impressão subjetiva de 'muito melhor' na PGIC (melhoria substancial).

Os *outcomes* secundários estudados foram definidos como:

- a) Todos os resultados relacionados com a dor, que indicassem uma melhoria do quadro algíco;
- b) Abandono dos estudos devido a falta de eficácia, ocorrência de eventos adversos ou qualquer outra

causa;

- c) Ocorrência de eventos adversos;
- d) Ocorrência de eventos adversos graves, definidos como eventos que resultaram em morte, incapacidade, hospitalização ou prolongamento de um internamento a decorrer, ou que podiam requerer uma intervenção médica para prevenir o aparecimento de um destes;
- e) Ocorrência de eventos adversos específicos, nomeadamente tontura ou sonolência.

A análise da qualidade da evidência para cada *outcome* foi realizada por dois autores, de forma independente, de acordo com as normas estabelecidas pelo *Grades of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation* (GRADE).

RESULTADOS

Esta RS incluiu oito ECAs, cinco dos quais de desenho clássico, em que os participantes (num total de 3283) foram distribuídos aleatoriamente, no início do estudo, no grupo de tratamento (dose diária fixa de 150, 300, 450 ou 600 mg de pregabalina) ou no grupo de controlo (placebo em todos estes cinco ECAs), com avaliação dos resultados após 8 a 13 semanas de tratamento. O risco global de viés foi considerado baixo, com excepção do método de imputação utilizado para a análise dos *outcomes* principais [*last observation carried forward* (LOCF)], que pode sobrestimar o efeito do tratamento.

Nos ECAs de desenho clássico incluídos nesta RS, a taxa de participantes do grupo de tratamento que reportou um resultado de 'melhoria substancial' (melhoria da dor em pelo menos 50% de intensidade) foi superior à do grupo placebo, após 12 ou 13 semanas de tratamento (dose diária de pregabalina de 450 mg; risco relativo [RR] de 1,8 [IC 95%: 1,4 a 2,1]; 1874 participantes; 5 ECAs; evidência científica de alta qualidade). Nos ECAs em que a dose diária de pregabalina foi de 300 a 600 mg, a taxa de participantes que reportou um resultado de 'melhoria substancial' no grupo de tratamento foi de 22% a 24%, enquanto a do grupo de controlo (placebo) foi de 14%, o que representou uma diferença absoluta de 9% entre o grupo de tratamento e o grupo de controlo (evidência científica de alta qualidade). A taxa de participantes do grupo de tratamento que reportou um resultado de 'melhoria moderada' (melhoria da dor em pelo menos 30% de intensidade) foi também superior no grupo de tratamento *versus* grupo de controlo (placebo), após 12 ou 13 semanas de tratamento (dose diária de pregabalina de 450 mg; RR de 1,5 (IC 95%: 1,3 a 1,7); 1874 participantes; 5 ECAs; evidência científica de alta qualidade). Nos ECAs em que a dose diária de pregabalina foi de 300 a 600 mg, a taxa de participantes que reportou um resultado de 'melhoria moderada' no grupo de tratamento foi de 39% a 43%, enquanto a do grupo de controlo (placebo) foi de 28%, o que representou uma diferença absoluta de 11% entre o grupo de tratamento e o grupo de controlo (evidência científica de alta qualidade). A magnitude do efeito foi similar quando foram analisados os resultados de

'impressão subjetiva de melhor ou muito melhor' e 'impressão subjetiva de muito melhor' da escala PGIC. O *number needed to treat* (NNT) para estes *outcomes* variou entre 7 e 14 (IC 95%; evidência científica de alta qualidade) durante 12 a 13 semanas.

Dois dos outros ECAs incluídos nesta RS utilizaram um desenho adaptativo com recurso a um protocolo *enriched enrolment randomised withdrawal* (EERW). Nestes estudos, apenas os participantes que reportaram alívio algíco com a dose inicial de titulação foram posteriormente aleatorizados, de forma duplamente cega, para um grupo de tratamento com uma dose fixa eficaz de pregabalina (dose diária única de 300 a 600 mg) ou para um grupo de controlo (titulações sucessivas até ao placebo), com avaliação após 13 a 26 semanas. Nestes dois ECAs foram inicialmente incluídos um total de 1492 participantes que iniciaram uma dose inicial de titulação, tendo sido posteriormente aleatorizados 687 participantes.

Para a análise destes dois ECAs, os autores selecionaram como *outcome* principal a resposta terapêutica mantida sem abandonos [*maintained therapeutic response* (MTR)], um possível equivalente ao *outcome* de 'melhoria moderada'. Dos participantes que foram aleatorizados após a dose de titulação inicial (n = 687), a taxa de MTR foi de 40% no grupo de tratamento com a dose fixa eficaz de pregabalina, enquanto a MTR do grupo de controlo (placebo) foi de 20% (evidência científica de alta qualidade). O NNT foi de 5 (IC 95%), para o período de avaliação às 13 e 26 semanas, mas subiu para 12 após a normalização para a população inicialmente incluída nos ECAs (n = 1492). Cerca de 10% da população inicialmente estudada teria atingido a MTR, um resultado semelhante ao encontrado na análise conjunta dos 5 ECAs de desenho clássico. O cálculo da MTR enquanto medida de eficácia não apresentou risco apreciável de viés de imputação.

Por fim, foi ainda incluído nesta RS um ECA de pequenas dimensões (num total de 177 participantes) que comparou a administração bi-diária de pregabalina com a administração de uma dose diária única à noite. Neste estudo, a análise dos resultados de eficácia não demonstrou qualquer diferença entre os dois grupos.

A maioria (70% a 90%) dos participantes de todos os grupos de tratamento e de controlo reportou eventos adversos. Alguns eventos adversos específicos foram mais comuns com a pregabalina do que com o placebo, com destaque para a tontura, sonolência, aumento ponderal e edema periférico, com um *Number Needed to Harm* (NNH) de 4, 7, 18 e 19, respetivamente, para todas as doses combinadas dos estudos de desenho clássico (IC 95%; evidência científica de alta qualidade), para o período de avaliação das 8 às 13 semanas. A taxa de eventos adversos graves não diferiu entre os grupos de tratamento e os grupos de controlo com placebo (evidência científica de muito baixa qualidade). Nos ECAs de desenho clássico, com doses diárias de tratamento de 600 mg, a taxa de abandonos dos estudos por qualquer causa foi superior nos grupos de tratamento com pregabalina. A taxa de abandonos dos estudos por

ocorrência de eventos adversos foi cerca de 10% superior nos grupos de tratamento com pregabalina. No entanto, a taxa de abandonos dos estudos por falta de eficácia foi 6% inferior nos grupos de tratamento com pregabalina (evidência científica de alta qualidade).

A Tabela 1 sistematiza os principais resultados desta RS (ECAs de desenho clássico).

CONCLUSÃO

O tratamento com pregabalina numa dose diária fixa de 300 a 600 mg está associado a uma melhoria significativa da intensidade da dor durante 12 a 26 semanas, com eventos adversos toleráveis que ocorrem numa proporção relativamente pequena de doentes (cerca de 10% superior ao tratamento com placebo) com dor crónica moderada a grave associada à fibromialgia. De acordo com a literatura, o grau de alívio da intensidade da dor documentado nesta RS está associado a uma melhoria da qualidade do sono, diminuição dos sintomas depressivos, melhoria da qualidade de vida e da produtividade laboral.^{2,3}

De acordo com a evidência científica atualmente disponível, não existe diferença de eficácia entre um esquema de tratamento com uma dose diária única de pregabalina, administrada à noite, e um esquema de tratamento com uma dose de pregabalina equivalente, repartida numa administração bi-diária.

Os resultados (dimensão do efeito) do tratamento com pregabalina, em doentes adultos com dor crónica moderada a grave associada à fibromialgia, são de magnitude semelhante aos de outros fármacos que previamente já haviam demonstrado benefício no tratamento de doentes com fibromialgia (milnaciprano e duloxetine).^{4,5}

COMENTÁRIO

A fibromialgia foi definida em 1990 pelo American College of Rheumatology como uma doença caracterizada por dor generalizada, com mais de 3 meses de duração, com dor à palpação em pelo menos 11 de 18 pontos anatomicamente definidos (pontos dolorosos ou *tender points*).¹

Um dos componentes da doença, a dor crónica generalizada, não só se encontra associada a outros sintomas, tais como a má qualidade do sono, fadiga e depressão, como se estima hoje poder afetar até cerca de 11% da população em geral.⁶

A etiologia definitiva da fibromialgia continua por esclarecer. Em 2012, Sommer *et al* propuseram um modelo, segundo o qual diversas variáveis biológicas, psicológicas e sociais influenciam a predisposição e o desenvolvimento dos sintomas crónicos associados à fibromialgia.⁷ Na literatura internacional existem descrições de múltiplos fatores associados à fisiopatologia da fibromialgia (alterações funcionais associadas ou resultantes da doença), mas a relação entre estes fatores e o desenvolvimento da doença permanece por esclarecer. Estas alterações funcionais incluem mudanças no processamento sensorial no cérebro, uma redução da reatividade do eixo hipotálamo-hipófise ao stress, aumento da atividade de citocinas pró-inflamatórias

Tabela 1 – Pregabalina versus placebo na dor crónica associada à fibromialgia (estudos de desenho clássico)

População: Adultos com dor crónica moderada a grave associada à fibromialgia (estudos de desenho clássico)						
Intervenção: Pregabalina, dose diária fixa de 450 mg						
Comparador: Placebo						
Medidas de eficácia avaliadas <i>Follow-up:</i> 8 - 14 semanas	Probabilidade por grupo		RR, NNT, NNH, NNTp (95% IC)	Número de participantes (estudos)	Qualidade da evidência (GRADE)*	Comentários
	Pregabalina	Placebo				
Melhoria substancial (pelo menos 50% da intensidade da dor)	240 em 1000	140 em 1000	RR de 1,8 (1,4 a 2,1) NNT de 9,7 (7 a 15)	1874 (5)	Alta	-
Melhoria substancial (impressão subjetiva de 'muito melhor' na PGIC)	170 em 1000	90 em 1000	RR de 1,9 (1,5 a 2,4) NNT de 12 (9 a 20)	1869 (5)	Alta	-
Melhoria moderada (pelo menos 30% da intensidade da dor)	430 em 1000	290 em 1000	RR de 1,5 (1,3 a 1,7) NNT de 7 (5 a 10)	1874 (5)	Alta	-
Melhoria moderada (impressão subjetiva de 'melhor' ou 'muito melhor' na PGIC)	360 em 1000	270 em 1000	RR de 1,3 (1,2 a 1,5) NNT de 11 (8 a 22)	1869 (5)	Alta	-
Abandono do estudo por falta de eficácia	40 em 1000	100 em 1000	RR de 0,4 (0,2 a 0,5) NNTp de 15 (11 a 24)	1874 (5)	Alta	Elevado número de participantes e eventos, reportados de forma clara
Abandono do estudo por eventos adversos	170 em 1000	90 em 1000	RR de 2,0 (1,6 a 2,6) NNH de 11 (8 a 17)	1874 (5)	Alta	Elevado número de participantes e eventos, reportados de forma clara
Eventos adversos graves	21 em 1000	11 em 1000	RR de 1,9 (0,8 a 4,6)	1238 (3)	Muito baixa	Número de eventos demasiado baixo para ser possível uma análise fiável
Morte	Não registado		-	3460 (6)	Muito baixa	Nenhum evento foi reportado

IC: intervalo de confiança; PGIC: *patient global impression of change*; NNH: *number needed to harm*; NNT: *number needed to treat*; NNTp: *number needed to treat to prevent one event*; RR: risco relativo.

* Sistema GRADE (*Grades of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation*):

- Qualidade alta: é altamente improvável que investigação ulterior altere a confiança na estimativa do efeito.

- Qualidade moderada: é provável que investigação ulterior tenha um impacto importante na confiança na estimativa do efeito, podendo mesmo alterá-la.

- Qualidade baixa: é altamente provável que investigação ulterior tenha um impacto importante na confiança na estimativa do efeito e que altere a própria estimativa do efeito.

- Qualidade muito baixa: existe uma grande incerteza na estimativa do efeito.

e redução da atividade de citocinas anti-inflamatórias, e distúrbios no controlo de neurotransmissores (tais como a dopamina e a serotonina).^{7,8}

Os doentes com fibromialgia reportam com frequência elevados níveis de incapacidade funcional e muitos sofrem

de dor moderada a grave durante vários anos.^{9,10}

O tratamento da fibromialgia é um desafio à prática clínica, em particular no caso de doentes que sofrem de dor crónica moderada a grave. Os analgésicos convencionais, como o paracetamol ou os anti-inflamatórios não

esteróides (AINEs), mostraram-se ineficazes no alívio da dor associada à doença, de tal forma que foram substituídos por antidepressivos tricíclicos, como a amitriptilina, inibidores seletivos da recaptção da serotonina e noradrenalina (ISRNs) e anticonvulsivantes, como a pregabalina e a gabapentina, fármacos que são hoje em dia recomendados nas principais normas de orientação clínica internacionais como primeira linha de intervenção farmacológica no controlo da sintomatologia associada à doença.^{11,12}

A pregabalina é um fármaco anti-epilético aprovado para o tratamento da fibromialgia nos Estados Unidos da América (EUA), cujo mecanismo de ação se assemelha ao da gabapentina, com efeitos anticonvulsivante, analgésico e ansiolítico. Esta RS é uma atualização de uma RS de 2009 que avaliou a eficácia e segurança da pregabalina em todos os tipos de dor. Nesse trabalho, a pregabalina demonstrou eficácia num pequeno número de doentes com fibromialgia. Esta atualização teve por objetivo avaliar o benefício da administração de pregabalina na dor moderada a grave associada exclusivamente à fibromialgia.

Nesta RS, os autores incluíram um total de oito ECAs controlados por placebo, três dos quais publicados após 2009. Da análise dos *outcomes* estudados sobressai o aumento do número de participantes que reportou um resultado de 'melhoria substancial' da intensidade da dor com o tratamento com pregabalina *versus* tratamento com o placebo (22% - 24% vs 14%), um resultado suportado por evidência científica de alta qualidade. Destaca-se ainda a elevada incidência de eventos adversos (70% - 90%), a maioria dos quais bem tolerados (tontura, sonolência, aumento ponderal e edema periférico), sendo estes mais comuns com o tratamento com pregabalina *versus* tratamento com placebo. Não ficou demonstrada qualquer diferença entre os diferentes braços de estudo relativamente à incidência de eventos adversos graves, um resultado suportado por evidência científica de muito baixa qualidade.

Numa população de doentes com fibromialgia, com dor crónica moderada a grave, é expectável que a instituição de um esquema de tratamento com uma dose diária fixa de 300 a 600 mg de pregabalina demonstre eficácia substancial no alívio da intensidade da dor em aproximadamente um em cada 10 doentes. Uma vez que não existe atualmente um tratamento único eficaz para a fibromialgia, a magnitude do efeito obtido com o tratamento com pregabalina pode constituir uma mais-valia no tratamento de uma minoria dos doentes, em particular por esta magnitude do efeito se associar a uma melhoria da qualidade do sono, diminuição dos sintomas depressivos, melhoria da qualidade de vida e da produtividade laboral.^{2,3} No entanto, tendo em conta a baixa taxa de doentes que apresenta um benefício significativo com o tratamento com pregabalina, os doentes que potencialmente podem beneficiar deste tratamento devem ser cuidadosamente selecionados, de forma a diminuir a incidência de potenciais eventos adversos associados ao tratamento, bem como promover uma favorável relação de custo-eficácia desta medida terapêutica nesta patologia.

IMPLICAÇÕES PARA A PRÁTICA CLÍNICA

- Tal como outros tratamentos para a fibromialgia (e.g. milnaciprano e duloxetina *per os*), a pregabalina é eficaz numa minoria de doentes, em aproximadamente mais 10% do que o tratamento com um placebo, com dor crónica moderada a grave associada à fibromialgia, pelo que a expectativa do clínico e dos doentes deve ser gerida de acordo com esta informação. Nos doentes em que esta é eficaz, a diminuição da intensidade da dor associa-se a uma melhoria da qualidade do sono, diminuição dos sintomas depressivos, melhoria da qualidade de vida e da produtividade laboral.
- Existe um conjunto de evidência científica emergente na literatura internacional¹³ que sugere que se não for documentado um alívio da intensidade da dor nas primeiras quatro a seis semanas após a instituição de um tratamento com pregabalina, não é expectável que exista uma redução da intensidade da dor após este período. Desta forma, findo este período, deve ser ponderada uma nova alternativa terapêutica na ausência de eficácia da pregabalina, com vista a reduzir a probabilidade de ocorrência de eventos adversos associada à administração continuada do tratamento. Quando o clínico optar por iniciar um esquema de tratamento com pregabalina, este deve ser iniciado em baixas doses, sendo que o melhor rácio entre eficácia analgésica e incidência de eventos adversos parece ocorrer com um esquema de dose diária fixa de 450 mg, para a maioria dos doentes.
- Antes de iniciar um esquema terapêutico para o tratamento de um doente adulto com sintomas e sinais compatíveis com o diagnóstico de fibromialgia, devem ser levados em consideração os seguintes três pontos: em primeiro lugar, devem ser excluídas doenças que mimetizem os sintomas e sinais da fibromialgia, incluindo défices vitamínicos, anemia, doenças metabólicas, oncológicas e inflamatórias; em segundo lugar, mais de 50% dos doentes com fibromialgia apresenta algum grau de intolerância a um ou vários fármacos, pelo que cada fármaco prescrito deve ser iniciado individualmente, em doses baixas com titulações progressivas e/ou adição de novos fármacos, em terapêutica dupla ou tripla; em terceiro lugar, é necessário ter em conta que muitas vezes é necessário um período de experimentação e erro com múltiplos fármacos diferentes, até que se atinja um esquema terapêutico eficaz para o controlo dos sintomas do doente.^{14,15}
- Tendo em conta a ausência de um fármaco único eficaz para o tratamento da dor crónica moderada a grave na maioria dos doentes adultos com fibromialgia, estudos que incluam intervenções não-farmacológicas e uma abordagem multidisciplinar poderão ser potencialmente úteis neste contexto.

REFERÊNCIAS

1. Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, Bennett RM, Bombardier C, Goldenberg DL, et al. The American College of Rheumatology 1990 Criteria for the Classification of Fibromyalgia. Report of the Multicenter Criteria Committee. *Arthritis Rheum.* 1990;33:160–72.
2. Moore RA, Straube S, Paine J, Phillips CJ, Derry S, McQuay HJ. Fibromyalgia: moderate and substantial pain intensity reduction predicts improvement in other outcomes and substantial quality of life gain. *Pain.* 2010;149:360–4.
3. Straube S, Moore RA, Paine J, Derry S, Phillips CJ, Hallier E, et al. Interference with work in fibromyalgia: effect of treatment with pregabalin and relation to pain response. *BMC Musculoskelet Disord.* 2011;12:125.
4. Cording M, Derry S, Phillips T, Moore RA, Wiffen PJ. Milnacipran for pain in fibromyalgia in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;10:CD008244.
5. Lunn MP, Hughes RA, Wiffen PJ. Duloxetine for treating painful neuropathy, chronic pain or fibromyalgia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;1:CD007115.
6. Mansfield KE, Sim J, Jordan JL, Jordan KP. A systematic review and meta-analysis of the prevalence of chronic widespread pain in the general population. *Pain.* 2016;157:55–64.
7. Sommer C, Häuser W, Burgmer M, Engelhardt R, Gerhold K, Petzke F, et al. Etiology and pathophysiology of fibromyalgia syndrome. *Schmerz.* 2012;26:259–67.
8. Oaklander AL, Herzog ZD, Downs HM, Klein MM. Objective evidence that small-fiber polyneuropathy underlies some illnesses currently labeled as fibromyalgia. *Pain.* 2013;154:2310–6.
9. Häuser W, Ablin J, Fitzcharles MA, Littlejohn G, Luciano JV, Usui C, et al. Fibromyalgia. *Nat Rev Dis Primers.* 2015;1:15022.
10. Bennett RM, Jones J, Turk DC, Russell IJ, Matallana L. An internet survey of 2,596 people with fibromyalgia. *BMC Musculoskelet Disord.* 2007;8:27.
11. Üçeyler N, Sommer C, Walitt B, Häuser W. Anticonvulsants for fibromyalgia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;10:CD010782.
12. Wiffen PJ, Derry S, Moore RA, Aldington D, Cole P, Rice ASC, et al. Antiepileptic drugs for neuropathic pain and fibromyalgia - an overview of Cochrane reviews. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;11:CD010567.
13. Toth C. Pregabalin: latest safety evidence and clinical implications for the management of neuropathic pain. *Ther Adv Drug Saf.* 2014;5:38–56.
14. Scholz BA, Hammonds CL, Boomershine CS. Duloxetine for the management of fibromyalgia syndrome. *J Pain Res.* 2009;2:99-108.
15. Slotkoff AT, Radulovic DA, Clauw DJ. The relationship between fibromyalgia and the multiple chemical sensitivity syndrome. *Scand J Rheum.* 1997;26:364–7.

