

Qual o papel da quetiapina na fibromialgia?



Rodrigo Miguel Loureiro,¹ Daniela Alves Azevedo²

RESUMO

Introdução: A fibromialgia é uma síndrome reumatológica crónica, de etiologia desconhecida, caracterizada pela distribuição generalizada de queixas álgicas e uma multiplicidade de sintomas. O seu tratamento continua a ser um importante desafio. Alguns fármacos antipsicóticos, como a quetiapina, têm sido estudados como terapêutica adjuvante. No entanto, existe ainda alguma controvérsia relativamente à sua eficácia e segurança. O objetivo deste trabalho foi avaliar o papel da quetiapina no controlo de sintomas em indivíduos com fibromialgia.

Métodos: Foi realizada uma revisão bibliográfica com pesquisa de artigos em diferentes plataformas científicas utilizando os termos MeSH *fibromyalgia* e *quetiapine*. Foram incluídos estudos que cumpriam os critérios definidos pelo modelo PICOS: (P) adultos com diagnóstico de fibromialgia; (I) plano terapêutico com recurso a quetiapina; (C) placebo ou outro tipo de comparador; (O) alívio de sintomas e perfis de tolerabilidade e segurança; (S) revisões sistemáticas e ensaios clínicos aleatorizados controlados. Foi utilizada a escala *Strength of Recommendation Taxonomy*, da *American Academy of Family Physicians*, para avaliação dos níveis de evidência e atribuição de forças de recomendação.

Resultados: Dos 66 artigos encontrados foram selecionados três ensaios clínicos aleatorizados controlados. Os resultados encontrados são heterogêneos e apesar de, na sua generalidade, parecerem mostrar vantagem no controlo dos principais sintomas dos doentes com a utilização da quetiapina não foi encontrada evidência robusta que comprove um benefício inequívoco. Os autores relataram boa tolerância e ausência de efeitos adversos severos com o seu uso.

Conclusões: A evidência atual é de fraca qualidade, não livre de viés e de difícil generalização, apesar de aparentemente favorável no alívio parcial de alguns sintomas de doentes com fibromialgia (força de recomendação B). Este perfil positivo não é sustentado por significância estatística. É necessário realizar novos estudos, mais robustos, com estrutura e metodologia mais específicas, claras e consensuais, de forma a chegar a conclusões de qualidade.

Palavras-chave: Fibromialgia; Antipsicóticos; Quetiapina; Reumatologia; Dor crónica.

INTRODUÇÃO

A fibromialgia (FM) é uma síndrome reumatológica crónica, caracterizada por uma distribuição generalizada de queixas álgicas em determinados pontos específicos e uma multiplicidade de sintomas, como fadiga, distúrbios do sono, alterações cognitivas, cefaleias e depressão, causando grande sofrimento e incapacidade.¹⁻³ A sua prevalência global varia entre 0,4% e 9,3%, sendo mais comum em mulheres entre os 20 e os 50 anos.⁴ A taxa de prevalência específica desta síndrome é de aproximadamente 1,7% (1,1% a 2,1%) do total das doenças reumatológicas em Portugal.⁵

O diagnóstico é realizado com base em critérios clínicos, dada a ausência de marcadores biológicos ou imagiológicos. O *American College of Rheumatology* (ACR) publicou esses critérios de classificação em 1990 e os critérios de diagnóstico de FM preliminares em 2010: existência de história de dor generalizada durante pelo menos três meses e presença de pontos dolorosos à digitopressão em áreas simétricas do corpo e com localização bem estabelecida.^{1,6-7}

A etiologia da FM continua a ser desconhecida. Tem sido sugerido um modelo de interação entre fatores psicossociais e biológicos que predispõem o desenvolvimento desta síndrome: perturbação depressiva, fatores genéticos (familiares em primeiro grau de doentes com FM apresentam um risco oito vezes superior de desenvolver a doença), obesidade combinada com

1. Médico Interno de Medicina Geral e Familiar. USF Novo Norte. Arouca, Portugal.
2. Médica Interna de Medicina Geral e Familiar. USF Famílias. Lourosa, Portugal.



inatividade física, abuso físico e/ou sexual na infância, problemas de sono, tabagismo e historial de conflitos interpessoais e biológicos prolongados.⁸⁻¹⁸ Sabe-se que existem alterações centrais no processamento da dor, diminuição da resposta do eixo neuroendócrino hipotálamo-pituitária-adrenal ao *stress* e aumento da concentração de citocinas pró-inflamatórias e alterações em determinados neurotransmissores (como a dopamina e serotonina). Contudo, a fisiopatologia desta síndrome também não está bem estabelecida.^{8,19-20}

Burckhardt e colaboradores desenvolveram, em 1991 (revisto em 2002), o instrumento mais aceite na avaliação do estado de saúde e capacidade funcional dos doentes com FM, bem como a progressão clínica ou a eficácia terapêutica: o *Fibromyalgia Impact Questionnaire* (FIQ). O FIQ é um questionário de autopreenchimento, que contém vinte questões agrupadas em dez itens e que mede a capacidade funcional, capacidade para o trabalho, depressão, ansiedade, sono, dor, rigidez, fadiga e bem-estar. Os valores do FIQ variam de 0 a 100, com 100 a indicar o impacto máximo da FM. O FIQ foi traduzido em diversas línguas, incluindo versões publicadas em português, mantendo as suas características métricas.²¹⁻²⁸

Em Portugal, a Direção-Geral da Saúde (DGS) emitiu a norma n.º 017/2016, de 27/12/2016, atualizada a 13/07/2017, baseada nos critérios do ACR, assim como em normas alemãs, canadianas e israelitas. Neste documento também se encontra incluído o questionário FIQ validado para a população portuguesa, que deve ser utilizado não só como instrumento para o estudo e compreensão da FM, mas também como monitorização da doença.²⁹

O tratamento da FM continua a constituir um importante desafio. Um importante passo inicial é estabelecer uma boa relação médico-paciente e proporcionar a informação necessária ao doente e família sobre o caráter autolimitado desta síndrome e a improbabilidade de deformação músculo-esquelética ou degradação física progressiva. Está recomendada uma abordagem multidisciplinar, bem como uma intervenção terapêutica combinada (tratamento farmacológico, físico e cognitivo-comportamental). Os objetivos do plano terapêutico visam proporcionar alívio da dor, melhorar a qualidade do sono, aumentar a funcionalidade, restabelecer o equilíbrio emocional e, acima de

tudo, fornecer ao doente as ferramentas necessárias para realizar a autogestão da sua doença.³⁰⁻³²

O tratamento farmacológico da FM tem sido baseado essencialmente em fármacos com atuação no sistema nervoso central, como antidepressivos (inibidores da recaptção de serotonina e noradrenalina e agentes tricíclicos), relaxantes musculares ou anticonvulsivantes. No entanto, a proporção de doentes com FM que alcança uma redução de pelo menos 50% na intensidade da dor com estes fármacos é extremamente reduzida. Alguns estudos revelam que o seu efeito é geralmente limitado no tempo e a sua eficácia é apenas 10% a 25% mais elevada que o tratamento com placebo. Os analgésicos convencionais também têm revelado respostas limitadas e pouco eficazes.³²⁻³⁷

Os fármacos antipsicóticos, inicialmente reservados para o tratamento de distúrbios que cursam com alterações do pensamento e/ou alucinações, têm apresentado eficácia em situações de ansiedade, depressão, *stress* pós-traumático e de transtorno somatoforme.³⁸⁻⁴¹

Dado estes distúrbios serem frequentemente associados à FM, esta classe de fármacos tem sido por vezes utilizada como terapêutica adjuvante.⁴² A quetiapina é um dos agentes antipsicóticos mais estudados neste âmbito. A interação com um largo número de receptores de neurotransmissores (serotonina, dopamina, histaminérgicos, alfa-1-adrenérgicos, alfa-2-adrenérgicos e muscarínicos) parece contribuir para a eficácia terapêutica deste fármaco como antidepressivo nas vias de sinalização da dor. No entanto, existe ainda controvérsia relativamente à sua eficácia e segurança.⁴³⁻⁵⁰ Este trabalho foi realizado com o objetivo de avaliar o papel da quetiapina no controlo de sintomas em indivíduos com FM.

MÉTODOS

Esta revisão foi estruturada de acordo com o modelo *Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses* (PRISMA) e a atribuição dos níveis de evidência (NE) e forças de recomendação segundo a escala *Strength of Recommendation Taxonomy* (SORT).⁵¹⁻⁵²

A pesquisa bibliográfica foi realizada durante o mês de janeiro de 2021, utilizando as bases de dados eletrónicas: *National Guideline Clearinghouse*, *National Institute for Health and Care Excellence Guidelines*



Finder, Direção-Geral da Saúde, *The Database of Abstracts of Reviews of Effects, The Cochrane Library, Turning Research Into Practice Database* e MEDLINE/PubMed. Foram pesquisados artigos publicados nos últimos dez anos nos idiomas inglês ou português. Adicionalmente foram analisadas as referências bibliográficas de alguns artigos, de forma a identificar bibliografia adicional relevante. Para a pesquisa aplicaram-se os termos MeSH *fibromyalgia* e *quetiapine*. Após este processo foi obtido um total de 66 artigos. Foram removidos os artigos em duplicado e selecionados aqueles cujo título ou resumo apresentavam conteúdo relevante para a revisão em causa.

Relativamente aos critérios de elegibilidade utilizou-se o modelo PICOS (*Population, Intervention, Comparison, Outcome, Studies*) para listar e definir as variáveis procuradas nos vários estudos analisados: a população alvo deste estudo foi a dos indivíduos adultos com diagnóstico de FM consoante os critérios ACR;⁶⁻⁷ a intervenção correspondeu a um plano terapêutico com recurso ao fármaco antipsicótico quetiapina (independentemente da dose ou de via de administração); a comparação foi realizada com placebo ou outro tipo de comparador; os *outcomes* primários avaliados incidiram sobretudo no alívio da dor, na melhoria da qualidade de vida reportada via *score* no questionário FIQ e, secundariamente, na melhoria de sintomas relacionados com o sono, estado emocional, ansiedade e fadiga. Adicionalmente foram avaliados os perfis de tolerabilidade e segurança (incidência de efeitos adversos). Os artigos incluídos foram revisões sistemáticas (RS) e ensaios clínicos aleatorizados controlados (ECAC). Não se definiu um período mínimo de *follow-up* para a inclusão dos estudos.

A elegibilidade inicial dos artigos foi determinada através da leitura dos resumos. Foram excluídos os artigos que não satisfaziam os critérios de inclusão definidos e aqueles em que apenas o resumo estava disponível para consulta. Foram extraídos dados relativos às características da amostra, da intervenção e do comparador, ao método de aleatorização e ocultação, ao *follow-up*, aos resultados e ao perfil de segurança reportado. A avaliação da qualidade dos artigos foi realizada através do sistema de classificação da qualidade da evidência GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation*).⁵³⁻⁵⁴ Os pro-

cessos de pesquisa, seleção e recolha de dados importantes foram realizados exclusivamente pelos autores.

RESULTADOS

Características gerais dos estudos

Dos 66 artigos iniciais foram incluídos para a realização desta revisão três ECAC realizados no Canadá e Espanha entre 2012 e 2014.⁵⁵⁻⁵⁷ O processo de seleção dos estudos está apresentado no fluxograma da Figura 1 e o resumo das respetivas características, bem como o nível de evidência atribuído segundo a escala SORT, estão apresentados na Tabela 1.

A população amostral total foi de 259 pessoas, variando entre estudos entre os 72 e os 120 indivíduos. Todos os estudos seguiram os critérios diagnósticos de FM definidos pela ACR em 1990 como critério de inclusão. O estudo de McIntyre e colaboradores (2014) estabeleceu a perturbação depressiva *major* como critério de inclusão populacional adicional. A população foi recrutada através de bases de dados de unidades de dor, divulgação através de meios de comunicação social (televisão, rádio e jornal locais) e através de organizações de autoajuda. Em todos os estudos existia um predomínio de mulheres (98,6%). A idade dos pacientes nos três artigos variou de 38 a 61 anos (média de idades de 49,8 anos).

Nos estudos de McIntyre e colaboradores e de Calandre e colaboradores, ambos de 2014, após a seleção dos participantes realizaram um período de *washout* de outros fármacos que pudessem atuar como fatores de confundimento dos resultados (nomeadamente certos antipsicóticos, sedativos/hipnóticos, anticonvulsivantes e antidepressivos) e foi ainda limitada a medicação a que os participantes poderiam recorrer no caso de agravamento de sintomas.

Todos os estudos recorreram a intervenções através do uso de quetiapina, com esquemas crescentes e flexíveis desde 50 mg até 300 mg, consoante a tolerabilidade dos participantes. Calandras e colaboradores recorreram ao uso de amitriptilina em esquema crescente e flexível de 10 mg até 75 mg, consoante a tolerabilidade dos pacientes, como intervenção de comparação. A intervenção no grupo de controlo adotada nos restantes estudos considerados foi a administração de placebo.

Todos os estudos recorreram ao instrumento de medida FIQ para avaliar o estado de saúde e capacidade

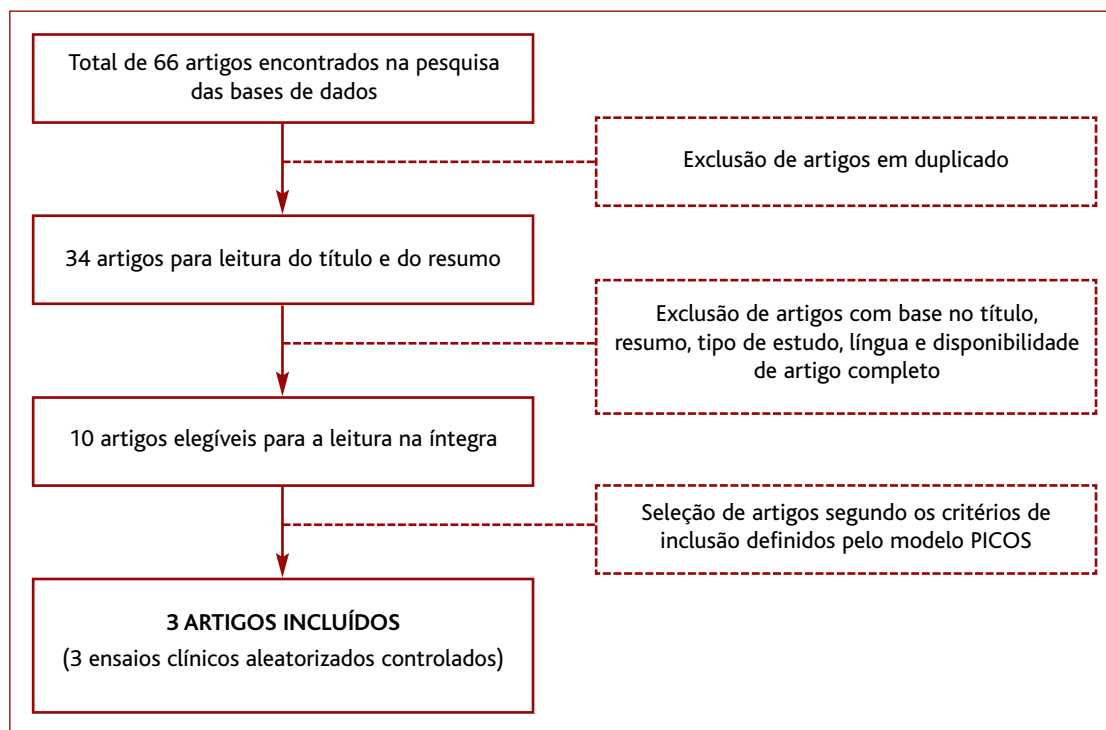


Figura 1. Esquema de seleção de artigos.

funcional dos participantes. Embora todos tenham avaliado os *outcomes* secundários de alterações no estado depressivo ou ansioso, na qualidade de sono, no limiar de dor e nos perfis de tolerabilidade e segurança, os investigadores recorreram a diferentes métodos e instrumentos para o fazer: os mais comuns foram a *Hamilton Depression Rating Scale* (HAM-D), *Hamilton Anxiety Rating Scale* (HAM-A), *Clinical Global Impression & Severity Scale* (CGI-S), o *Pittsburgh Sleep Quality Index* (PSQI) e o *Brief Pain Inventory Short Form* (BPI).

A duração conjunta da intervenção e *follow-up* variou de oito a doze semanas.

Impacto da quetiapina nos *outcomes* primário e secundários

A Tabela 2 apresenta o resumo dos principais resultados dos estudos incluídos nesta revisão, estando separados consoante o comparador utilizado (placebo ou amitriptilina). Todos os estudos verificaram que a intervenção com quetiapina melhorou o *score* final do FIQ e dos variados instrumentos que avaliaram os *out-*

comes secundários (depressão, ansiedade, qualidade de sono e dor). A variação de *score* obtida foi maior no grupo de intervenção com quetiapina, quando comparado com placebo. No entanto, aquando da correlação dos resultados obtidos entre grupos de intervenção e comparador com placebo ou amitriptilina não se verificou significância estatística.

Perfil de tolerabilidade e segurança

A dose média final diária de quetiapina variou nos vários estudos entre 121 mg e 224 mg. Apesar de todos os autores relatarem que o fármaco foi bem tolerado pelos participantes, McIntyre e colaboradores e Calandre e colaboradores relataram que a principal razão de abandono no braço da intervenção foi a ocorrência de efeitos adversos. Os principais efeitos adversos reportados foram a sonolência, sedação, astenia, xerostomia e cefaleia. Dois dos estudos revelaram aumento de triglicérides e diminuição da lipoproteína de alta densidade entre os participantes alocados ao braço da intervenção com quetiapina. No grupo de controlo, a



TABELA 1. Resumo das características dos ensaios clínicos aleatorizados controlados (ECAC) incluídos nesta revisão⁵⁵⁻⁵⁷

Autores (país, data)	Idade e género da população	Grupo da intervenção	Grupo de controlo	Outcome	Resultados	NE
McIntyre et al. (Canadá, 2014)	<ul style="list-style-type: none"> • 41 a 61 anos • 4 indivíduos do sexo masculino (M) e 116 indivíduos do sexo feminino (F) 	<ul style="list-style-type: none"> • n=61 • Intervenção: quetiapina em esquema crescente e flexível de 50 mg até 300 mg, consoante a tolerabilidade dos participantes • Duração da intervenção: 8 semanas 	<ul style="list-style-type: none"> • n=59 • Intervenção: placebo de composição não especificada • Duração da intervenção: 8 semanas 	<p>Alterações no score dos instrumentos: <i>Hamilton Depression Rating (HAM-D)</i>, <i>Brief Pain Inventory Short Form (BPI)</i>, <i>Hamilton Anxiety Rating Scale (HAM-A)</i>, <i>Clinical Global Impression (CGI)</i>, <i>Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ)</i>, <i>Sheehan Disability Scale (SDS)</i>, <i>Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire Short Form, 15-item Patient Health Questionnaire (PHQ-15)</i>, <i>Global Assessment Scale (GAS)</i> e número de pontos dolorosos. Adicionalmente também foram avaliados os perfis de tolerabilidade e de segurança.</p>	Reportados na Tabela 2	2
Calandre et al. (Espanha, 2014)	<ul style="list-style-type: none"> • 41 a 58 anos • 2 M e 88 F 	<ul style="list-style-type: none"> • n=45 • Intervenção: quetiapina em esquema crescente e flexível de 50 mg até 300mg, consoante a tolerabilidade dos participantes • Duração da intervenção: 12 semanas 	<ul style="list-style-type: none"> • n=45 • Intervenção: amitriptilina em esquema crescente e flexível de 10 mg até 75 mg, consoante a tolerabilidade dos participantes • Duração da intervenção: 12 semanas 	<p>Alterações no score dos instrumentos: <i>FIQ</i>, <i>BPI</i>, <i>Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI)</i>, <i>Beck Depression Inventory (BDI)</i>, <i>State and Trait Anxiety Inventory (STAI)</i>, <i>Short Form Health Survey (SF-36)</i> e <i>Patient Global Improvement scale (PGI)</i>. Adicionalmente também foram avaliados os perfis de tolerabilidade e de segurança.</p>	Reportados na Tabela 2	2
Potvin et al. (Canadá, 2012)	<ul style="list-style-type: none"> • 39 a 61 anos • 51 F 	<ul style="list-style-type: none"> • n=25 • Intervenção: quetiapina em esquema crescente e flexível de 50 mg até 300 mg, consoante a tolerabilidade dos participantes • Duração da intervenção: 12 semanas 	<ul style="list-style-type: none"> • n=26 • Intervenção: placebo de composição não especificada • Duração da intervenção: 12 semanas 	<p>Alterações no score dos instrumentos: <i>FIQ</i>, <i>HAM-D</i>, <i>HAM-A</i>, <i>CGI-S</i> e <i>PSQI</i>. Adicionalmente também foram avaliados os perfis de tolerabilidade e de segurança.</p>	Reportados na Tabela 2	2

TABELA 2. Resumo dos principais resultados dos ensaios clínicos aleatorizados controlados (ECAC) incluídos nesta revisão⁵⁵⁻⁵⁷

Instrumento	McIntyre et al. (2014)		Calandre et al. (2014)		Potvin et al. (2012)	
	Quetiapina	Placebo	Quetiapina	Placebo	Quetiapina	Amitriptilina
Hamilton Depression Rating Scale	-10,0 ± 0,9 p=0,001	-5,8 ± 0,8			-2,0 ± 4,9 p=0,245	-0,3 ± 4,9
Hamilton Anxiety Rating Scale	-9,4 ± 0,9 p=0,018	-6,3 ± 0,8			-1,5 ± 4,4 p=0,83	-1,2 ± 3,9
Clinical Global Impression Severity	-1,0 ± 0,1 p=0,019	-0,5 ± 0,1				
Brief Pain Inventory	-2,1 ± 0,4 p=0,007	-0,3 ± 0,4				
Brief Pain Inventory Severity	-0,5 ± 0,2 p=0,036	0,2 ± 0,2	-1,12 ± 2,0 p=0,6199	-1,12 ± 1,9		
Brief Pain Inventory Interference	-1,6 ± 0,3 p=0,008	-0,6 ± 0,3	-1,34 ± 2,3 p=0,9874	-1,48 ± 1,9		
Fibromyalgia Impact Questionnaire	-11,1 ± 2,1 p=0,022	-3,9 ± 2,1	-9,8 ± 15,5 p=0,3728	-13,9 ± 16,7	-5,2 ± 12,1 p=0,395	-2,5 ± 10,9
Global Assessment Scale	10,3 ± 1,1 p=0,003	5,4 ± 1,1				
15-item Patient Health Questionnaire	-4,7 ± 0,6 p=0,006	-2,5 ± 0,6				
Clinical Global Impression – Severity of Depression	-1,4 ± 0,2 p=0,003	-0,7 ± 0,1			-0,3 ± 0,8 p=0,556	-0,1 ± 1,3
Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire	7,8 ± 1,5 p=0,015	2,2 ± 1,4				
Sheehan Disability Scale	-3,8 ± 0,9 p=0,175	-1,9 ± 1,0				
Pittsburgh Sleep Quality Index			-3,88 ± 4,3 p=0,6239	-3,79 ± 4,1	-3,5 ± 4,5 p=0,009	-0,0 ± 3,9
Beck Depression Inventory			-2,12 ± 7,9 p=0,2498	-4,19 ± 7,6		
State and Trait Anxiety Inventory state			-5,45 ± 11,2 p=0,6234	-5,88 ± 10,1		

(continua)



TABELA 2. Resumo dos principais resultados dos ensaios clínicos aleatorizados controlados (ECAC) incluídos nesta revisão^{55,57} (continuação)

Instrumento	McIntyre et al. (2014)		Calandre et al. (2014)		Potvin et al. (2012)	
	Quetiapina	Placebo	Quetiapina	Placebo	Quetiapina	Amitriptilina
State and Trait Anxiety Inventory trait			-1,70 ± 7,9 p=0,0952	-4,63 ± 9,4		
Short Form Health Survey 36 PCS			2,34 ± 7,3 p=0,3749	0,94 ± 6,6		
Short Form Health Survey 36 MCS			5,26 ± 11,9 p=0,9395	5,5 ± 11,7		
Pontos dolorosos					-0,2 ± 0,5 p=0,392	0,01 ± 0,9

razão mais comum de abandono foi a falta de eficácia do placebo.

Calandre e colaboradores reportaram aumento ponderal em 15,6% dos pacientes tratados com amitriptilina e 11,1% dos tratados com quetiapina.

Risco de viés e qualidade

A Tabela 3 apresenta a avaliação crítica dos estudos incluídos nesta revisão e a atribuição dos respetivos NE. Verificou-se que, no geral, o risco de viés foi relativamente elevado, dado que nenhum estudo é completamente livre de viés.

Todos os estudos incluídos foram randomizados. Apenas o estudo de Calandre e colaboradores descreveu como foram realizadas a aleatorização e a ocultação. McIntyre e seus colaboradores foram os únicos investigadores que especificaram os métodos de ocultação dos participantes, profissionais e avaliadores de *outcome* (baixo viés de *performance*), não sendo claro nos restantes estudos. Verificou-se um recurso a avaliação estatística adequada e clara em todos os artigos incluídos. Verificou-se um *follow-up* global de apenas 66%, sendo as principais razões de abandono do estudo os efeitos adversos e a ineficácia da intervenção.

As características demográficas nos três estudos foram semelhantes. O número reduzido de participantes no braço da intervenção (Potwin: $n=25$; McIntyre: $n=61$ e Calandre: $n=45$) poderá ser uma potencial fonte de viés e limitação do estudo.

DISCUSSÃO

Apesar do reconhecimento e compreensão crescentes da FM, a sua complexidade e a interação multifatorial tornam a abordagem e tratamento desta síndrome um verdadeiro desafio. Assim, com esta revisão pretendeu-se avaliar os efeitos da quetiapina no controlo dos sintomas mais comuns entre pacientes com FM, de forma a compreender o seu papel no tratamento desta população específica.

Os resultados encontrados são heterogêneos e, apesar de na sua generalidade parecerem mostrar vantagem no controlo dos sintomas chave dos doentes com FM, não existe evidência robusta que comprove um benefício inequívoco.

A aparente divergência de resultados pode ser explicada pela variabilidade de diversos parâmetros dos es-

TABELA 3. Avaliação do risco de viés para os ECAC⁵⁵⁻⁵⁷

ECAC	Ocultação aleatorização	Ocultação participantes	Ocultação profissionais	Ocultação avaliadores de <i>outcome</i>	<i>Follow-up</i> adequado	Poder estatístico adequado	Nível de evidência
McIntyre <i>et al.</i> (Canadá, 2014)	Sim	Sim	Sim	Não reportado	Não (62%)	Sim	2
Calandre <i>et al.</i> (Espanha, 2014)	Sim	Não	Não	Não reportado	Não (62,5%)	Sim	2
Potvin <i>et al.</i> (Canadá, 2012)	Sim	Sim	Sim	Não reportado	Não (84,2%)	Sim	2

tudos: (1) as características da amostra variaram dados os critérios iniciais de elegibilidade escolhidos pelos investigadores; (2) a dosagem de quetiapina realizada variou consideravelmente entre participantes e entre estudos, bem como o comparador; (3) apesar de todos os estudos cumprirem o critério de recorrerem ao instrumento FIQ como avaliação do *outcome* primário, a metodologia da sua aplicação variou consideravelmente, sendo aplicado em número e momentos diferentes ao longo do *follow-up* dos estudos; (4) a disparidade entre a metodologia adicional relativa à avaliação dos *outcomes* secundários não permite uma adequada comparação; (5) o *follow-up* inadequado registado e a duração dos estudos foram outros dois fatores de flutuação. A estratificação destes parâmetros e da metodologia ajudaria a produzir estimativas e conclusões mais precisas e úteis.

No entanto, a elegibilidade da população segundo critérios de diagnóstico consensuais e o forte poder estatístico adequado são os pontos fortes e positivos dos estudos considerados nesta revisão. É de salientar que nenhum dos estudos relatou ausência de benefício clínico com este antipsicótico.

Os resultados observados estão em consonância com as conclusões descritas numa revisão do papel dos antipsicóticos na FM, que concluiu que a evidência científica disponível é insuficiente para recomendar esta classe farmacológica, dado não ter mostrado resultados significativos em relação ao placebo ou amitriptilina na melhoria da sintomatologia.⁴³

Adicionalmente, os achados alcançados estão em linha com os da revisão Cochrane intitulada *Antipsy-*

chotics for acute and chronic pain in adults, em que se concluiu que os antipsicóticos podem ser considerados como terapêutica adjuvante no tratamento da dor crónica em casos especiais, como é o caso de pacientes com FM. Nessa revisão é recomendado ponderar sempre o balanço dos possíveis benefícios e eventuais efeitos adversos.⁴⁴

Como descrito na literatura, o aumento ponderal, o aumento de triglicédeos e a diminuição da lipoproteína de alta densidade são um problema relativamente comum com o uso de quetiapina, sendo por isso um motivo importante de reflexão no uso deste fármaco.⁵⁸ Por outro lado, está bem estabelecido o efeito sinérgico negativo entre a obesidade e a síndrome de dor crónica, devendo motivar prudência adicional antes da introdução destes fármacos.⁵⁹

Nos estudos incluídos, o uso de quetiapina mostrou reduzir os sintomas relacionados com ansiedade e depressão. Zhou e colaboradores concluíram, na sua revisão com meta-análise, que os antipsicóticos são uma opção terapêutica adjuvante quando se verificam sintomas depressivos resistentes a outras classes farmacológicas e desde que os seus benefícios ultrapassem os riscos.⁶⁰

CONCLUSÃO

Com esta revisão conclui-se que a evidência atual é de qualidade fraca, não livre de viés e de difícil generalização, apesar de favorável em certos casos de FM, no que diz respeito à redução de dor, melhoria da qualidade de sono, melhoria de sintomas depressivos e ansiosos e na qualidade de vida (força de recomendação



B). Este perfil aparentemente positivo não é, no entanto, sustentado por significância estatística. Os efeitos adversos revelaram ser uma das principais limitações no uso desta classe de fármacos.

A evidência que suporta estas recomendações resume-se essencialmente a três estudos, cuja qualidade é heterogênea e a generalização dos resultados e respetiva aplicabilidade é limitada. Esta fraqueza foi também fomentada pela restrição da pesquisa de artigos em inglês ou português e pela disponibilidade gratuita do texto completo dos artigos, reduzindo assim a diversidade dos estudos a ser analisada. Através da pesquisa desta temática na base de dados de ensaios clínicos *ClinicalTrials.gov* (<https://clinicaltrials.gov/>), os autores concluíram que existem mais estudos, mas que não estão disponíveis para consulta.

Após revisão extensa das diversas plataformas de artigos científicos, os autores acreditam que esta é a primeira revisão sistemática nacional que avaliou esta temática.

A natureza crónica da FM implica um tratamento prolongado, com uma abordagem de acordo com o modelo biopsicossocial. Este deve associar medidas farmacológicas e não farmacológicas adaptadas à gravidade da dor, funcionalidade e sintomas associados, como depressão, fadiga e perturbações do sono e incluir a educação do doente. Apenas assim se pode motivar o indivíduo para uma melhor adesão à terapêutica.

No futuro será necessário realizar novos estudos com estruturas e metodologia mais específicas, claras e consensuais, de forma a chegar a conclusões de qualidade: o comparador utilizado deverá ser um fármaco com eficácia já documentada nesta patologia; futuras comparações poderão ser realizadas entre monoterapia e esquema combinado, incluindo um fármaco da classe dos antipsicóticos e os ensaios deverão ter um *follow-up* de maior duração, de forma a avaliar a eficácia, a custo-efetividade, a tolerabilidade e a segurança a médio/longo prazo de vários tratamentos numa doença que é crónica.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Mease P, Arnold LM, Choy EH, Clauw DJ, Crofford LJ, Glass JM, et al. Fibromyalgia syndrome module at OMERACT 9: domain construct. *J Rheumatol*. 2009;36(10):2318-29.
2. Chong YY, Ng BY. Clinical aspects and management of fibromyalgia syndrome. *Ann Acad Med Singap*. 2009;38(11):967-73.
3. Branco JC. State-of-the-art on fibromyalgia mechanism. *Acta Reumatol Port*. 2010;35(1):10-5.
4. Queiroz LP. Worldwide epidemiology of fibromyalgia. *Curr Pain Headache Rep*. 2013;17(8):356.
5. Branco JC, Rodrigues AM, Gouveia N, Eusébio M, Ramiro S, Machado PM, et al. Prevalence of rheumatic and musculoskeletal diseases and their impact on health-related quality of life, physical function and mental health in Portugal: results from EpiReumaPt – a national health survey. *RMD Open*. 2016;2(1):e000166.
6. 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(2):160-72.
7. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, Goldenberg DL, Katz RS, Mease P, et al. The American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity. *Arthritis Care Res*. 2010;62(5):600-10.
8. Sommer C, Häuser W, Burgmer M, Engelhardt R, Gerhold K, Petzke F, et al. Ätiologie und pathophysiologie des fibromyalgiesyndroms [Etiology and pathophysiology of fibromyalgia syndrome]. *Schmerz*. 2012;26(3):259-67. German
9. Markkula RA, Kalso EA, Kaprio JA. Predictors of fibromyalgia: a population-based twin cohort study. *BMC Musculoskelet Disord*. 2016;17:29.
10. Arnold LM, Fan J, Russell IJ, Yunus MB, Khan MA, Kushner I, et al. The fibromyalgia family study: a genome-wide linkage scan study. *Arthritis Rheum*. 2013;65(4):1122-8.
11. Lee YH, Choi SJ, Ji JD, Song GG. Candidate gene studies of fibromyalgia: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatol Int*. 2012;32(2):417-26.
12. Mork PJ, Vasseljen O, Nilsen TI. Association between physical exercise, body mass index, and risk of fibromyalgia: longitudinal data from the Norwegian Nord-Trøndelag Health Study. *Arthritis Care Res*. 2010;62(5):611-7.
13. Mork PJ, Nilsen TI. Sleep problems and risk of fibromyalgia: longitudinal data on an adult female population in Norway. *Arthritis Rheum*. 2012;64(1):281-4.
14. Häuser W, Kosseva M, Üceyler N, Klose P, Sommer C. Emotional, physical, and sexual abuse in fibromyalgia syndrome: a systematic review with meta-analysis. *Arthritis Care Res*. 2011;63(6):808-20.
15. Häuser W, Galek A, Erbslöh-Möller B, Köllner V, Kühn-Becker H, Langhorst J, et al. Posttraumatic stress disorder in fibromyalgia syndrome: prevalence, temporal relationship between posttraumatic stress and fibromyalgia symptoms, and impact on clinical outcome. *Pain*. 2013;154(8):1216-23.
16. Choi CJ, Knutsen R, Oda K, Fraser GE, Knutsen SF. The association between incident self-reported fibromyalgia and nonpsychiatric factors: 25-years follow-up of the Adventist Health Study. *J Pain*. 2010;11(10):994-1003.
17. Clauw DJ. Fibromyalgia: a clinical review. *JAMA*. 2014;311(15):1547-55.
18. Lange M, Petermann F. Einfluss von depression auf das fibromyalgiesyndrom: eine systematische literaturanalyse [Influence of depression on fibromyalgia: a systematic review]. *Schmerz*. 2010;24(4):326-33. German



19. Oaklander AL, Herzog ZD, Downs HM, Klein MM. Objective evidence that small-fiber polyneuropathy underlies some illnesses currently labeled as fibromyalgia. *Pain*. 2013;154(11):2310-6.
20. Üçeyler N, Zeller D, Kahn AK, Kewenig S, Kittel-Schneider S, Schmid A, et al. Small fibre pathology in patients with fibromyalgia syndrome. *Brain*. 2013;136(Pt 6):1857-67.
21. Rosado ML, Pereira JP, Fonseca JP, Branco JC. Adaptação cultural e validação do Fibromyalgia Impact Questionnaire - versão portuguesa [Cultural adaptation and validation of the Fibromyalgia Impact Questionnaire - Portuguese version]. *Acta Reumatol Port*. 2006;31(2):157-65. Portuguese
22. Marques AP, Santos AM, Assumpção A, Matsutani LA, Lage LV, Pereira CA. Validação da versão brasileira do Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ) [Validation of the Brazilian version of the Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ)]. *Rev Bras Reumatol*. 2006;46(1):24-31. Portuguese
23. Burckhardt CS, Clark SR, Bennett RM. The Fibromyalgia Impact Questionnaire: development and validation. *J Rheumatol*. 1991;18(5):728-33.
24. Bennett R. The Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ): a review of its development, current version, operating characteristics, and uses. *Clin Exp Rheumatol*. 2005;23(5 Suppl 39):S154-62.
25. Dunkl PR, Taylor AG, McConnell GG, Alfano AP, Conaway MR. Responsiveness of fibromyalgia clinical trial outcome measures. *J Rheumatol*. 2000;27(11):2683-91.
26. Bennett RM, Bushmakina AG, Cappelleri JC, Zlateva G, Sadosky AB. Minimal clinically important difference in the Fibromyalgia Impact Questionnaire. *J Rheumatol*. 2009;36(6):1304-11.
27. Offenbächer M, Cieza A, Brockow T, Amann E, Kollerits B, Stucki G. Are the contents of treatment outcomes in fibromyalgia trials represented in the International Classification of Functioning, Disability, and Health? *Clin J Pain*. 2007;23(8):691-701.
28. Lipkovich IA, Choy EH, Van Wambeke P, Deberdt W, Sagman D. Typology of patients with fibromyalgia: cluster analysis of duloxetine study patients. *BMC Musculoskelet Disord*. 2014;15:450.
29. Direção-Geral da Saúde. Abordagem diagnóstica da fibromialgia: norma n.º 017/2016, de 27/12/2016, atualizada a 13/07/2017. Lisboa: DGS; 2017.
30. Domingues ME, Branco JC. Viver com fibromialgia: a visão do doente e do médico. Lisboa: Gradiva; 2008. ISBN 9789896162467
31. Eich W, Häuser W, Arnold B, Bernardy K, Brückle W, Eidmann U, et al. Das fibromyalgiesyndrom: allgemeine behandlungsgrundsätze, versorgungskoordination und patientenschulung [Fibromyalgia syndrome: general principles and coordination of clinical care and patient education]. *Schmerz*. 2012;26(3):268-75. German
32. Fitzcharles MA, Ste-Marie PA, Goldenberg DL, Pereira JX, Abbey S, Choinière M, et al. 2012 Canadian guidelines for the diagnosis and management of fibromyalgia syndrome: executive summary. *Pain Res Manag*. 2013;18(3):119-26.
33. Lunn MP, Hughes RA, Wiffen PJ. Duloxetine for treating painful neuropathy or chronic pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(1):CD007115.
34. Üçeyler N, Sommer C, Walitt B, Häuser W. Anticonvulsants for fibromyalgia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(10):CD010782.
35. Moore RA, Straube S, Aldington D. Pain measures and cut-offs: 'no worse than mild pain' as a simple, universal outcome. *Anaesthesia*. 2013;68(4):400-12.
36. Moore A, Derry S, Eccleston C, Kalso E. Expect analgesic failure: pursue analgesic success. *BMJ*. 2013;346:f2690.
37. Kalso E, Aldington DJ, Moore RA. Drugs for neuropathic pain. *BMJ*. 2013;347:f7339.
38. Ammar G, Naja WJ, Pelissolo A. Troubles anxieux résistants: revue des stratégies de traitements médicamenteux [Treatment-resistant anxiety disorders: a literature review of drug therapy strategies]. *Encephale*. 2015;41(3):260-5. French
39. Edwards SJ, Hamilton V, Nherera L, Trevor N. Lithium or an atypical antipsychotic drug in the management of treatment-resistant depression: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2013;17(54):1-190.
40. Wang HR, Woo YS, Bahk WM. Atypical antipsychotics in the treatment of posttraumatic stress disorder. *Clin Neuropharmacol*. 2013;36(6):216-22.
41. Kleinstäuber M, Witthöft M, Steffanowski A, van Marwijk H, Hiller W, Lambert MJ. Pharmacological interventions for somatoform disorders in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(11):CD010628.
42. Galek A, Erbslöh-Möller B, Köllner V, Kühn-Becker H, Langhorst J, Petermann F, et al. Psychische störungen beim fibromyalgiesyndrom: screening in einrichtungen verschiedener fachrichtungen [Mental disorders in patients with fibromyalgia syndrome: screening in centres of different medical specialties]. *Schmerz*. 2013;27(3):296-304. German
43. Rico-Villademoros F, Calandre EP, Slim M. Current status of atypical antipsychotics for the treatment of fibromyalgia. *Drugs Today*. 2014;50(6):435-44.
44. Seidel S, Aigner M, Ossege M, Pernicka E, Wildner B, Sycha T. Antipsychotics for acute and chronic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(8):CD004844.
45. Ichikawa J, Li Z, Dai J, Meltzer HY. Atypical antipsychotic drugs, quetiapine, iloperidone, and melperone, preferentially increase dopamine and acetylcholine release in rat medial prefrontal cortex: role of 5-HT1A receptor agonism. *Brain Res*. 2002;956(2):349-57.
46. Jensen NH, Rodriguiz RM, Caron MG, Wetsel WC, Rothman RB, Roth BL. N-desalkylquetiapine, a potent norepinephrine reuptake inhibitor and partial 5-HT1A agonist, as a putative mediator of quetiapine's antidepressant activity. *Neuropsychopharmacology*. 2008;33(10):2303-12.
47. Weisler RH, Montgomery SA, Earley WR, Szamosi J, Lazarus A. Efficacy of extended release quetiapine fumarate monotherapy in patients with major depressive disorder: a pooled analysis of two 6-week, double-blind, placebo-controlled studies. *Int Clin Psychopharmacol*. 2012;27(1):27-39.
48. Liebowitz M, Lam RW, Lepola U, Datto C, Sweitzer D, Eriksson H. Efficacy and tolerability of extended release quetiapine fumarate monotherapy as maintenance treatment of major depressive disorder: a randomized, placebo-controlled trial. *Depress Anxiety*. 2010;27(10):964-76.
49. Katila H, Mezhebovsky I, Mulroy A, Berggren L, Eriksson H, Earley W, et al. Randomized, double-blind study of the efficacy and tolerability of extended release quetiapine fumarate (quetiapine XR) monotherapy



- in elderly patients with major depressive disorder. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2013;21(8):769-84.
50. Calandre EP, Rico-Villademoros F. The role of antipsychotics in the management of fibromyalgia. *CNS Drugs*. 2012;26(2):135-53.
51. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gotzsche PC, Ioannidis JP, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. *BMJ*. 2009;339:b2700.
52. Ebell MH, Siwek J, Weiss BD, Woolf SH, Susman J, Ewigman B, et al. Strength of recommendation taxonomy (SORT): a patient-centered approach to grading evidence in the medical literature. *Am Fam Physician*. 2004;69(3):548-56.
53. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2008;336(7650):924-6.
54. Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, Kunz R, Vist G, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction — GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol*. 2011;64(4):383-94.
55. McIntyre A, Paisley D, Kouassi E, Gendron A. Quetiapine fumarate extended-release for the treatment of major depression with comorbid fibromyalgia syndrome: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum*. 2014;66(2):451-61.
56. Calandre EP, Rico-Villademoros F, Galán J, Molina-Barea R, Vilchez JS, Rodríguez-Lopez CM, et al. Quetiapine extended-release (Seroquel-XR) versus amitriptyline monotherapy for treating patients with fibromyalgia: a 16-week, randomized, flexible-dose, open-label trial. *Psychopharmacology*. 2014;231(12):2525-31.
57. Potvin S, Morin M, Cloutier C, Gendron A, Bissonnette A, Marchand S. Add-on treatment of quetiapine for fibromyalgia: a pilot, randomized, double-blind, placebo-controlled 12-week trial. *J Clin Psychopharmacol*. 2012;32(5):684-7.
58. Ventriglio A, Gentile A, Stella E, Bellomo A. Metabolic issues in patients affected by schizophrenia: clinical characteristics and medical management. *Front Neurosci*. 2015;9:297.
59. Okifuji A, Hare BD. The association between chronic pain and obesity. *J Pain Res*. 2015;8:399-408.
60. Zhou X, Keitner GI, Qin B, Ravindran AV, Bauer M, Del Giovane C, et al. Atypical antipsychotic augmentation for treatment-resistant depression: a systematic review and network meta-analysis. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2015;18(11):pyv060.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

Conceptualização, RML; metodologia, RML; validação, RML; análise formal, RML; investigação, RML e DAA; gestão de dados, RML e DAA; redação do manuscrito original, RML e DAA; redação, revisão e validação do texto final, RML e DAA; supervisão e administração do projeto, RML.

CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram não possuir quaisquer conflitos de interesse.

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA

Rodrigo Miguel Loureiro

E-mail: rodrigo.mrsp.loureiro@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0001-7619-4604>

Recebido em 08-03-2021

Aceite para publicação em 27-02-2022



ABSTRACT

WHAT IS THE ROLE OF QUETIAPINE IN FIBROMYALGIA?

Introduction: Fibromyalgia is a chronic rheumatological syndrome, of unknown aetiology, defined as widespread pain and a multiplicity of symptoms. Its treatment remains an important challenge. Some antipsychotic drugs, such as quetiapine, have been studied and used in this syndrome as adjunctive therapy. However, there is still controversy regarding their effectiveness and safety. The aim of this paper was to assess the efficacy, tolerability, and safety of quetiapine in adults with fibromyalgia.

Methods: The articles were obtained through bibliographic research on different scientific platforms using the MeSH terms 'quetiapine' and 'fibromyalgia'. Studies were included according to the following PICOS model criteria: (P) adults diagnosed with fibromyalgia; (I) therapeutic plan using quetiapine; (C) placebo or another type of comparator; (O) symptom relief and tolerability and safety profiles; (S) systematic reviews and randomized controlled clinical trials. The Strength of Recommendation Taxonomy scale from the American Academy of Family Physicians was used to assess levels of evidence and to assign the strength of recommendation.

Results: From the 66 articles initially found, three randomized controlled trials were included. Although most studies reported somewhat heterogeneous and inconsistent results, they seem to present some advantages in symptom control with quetiapine. However, there is no robust evidence to prove an unequivocal benefit. The authors reported good tolerance and the absence of severe adverse effects with its use.

Conclusions: Current evidence is of poor quality, non-bias free, and difficult to generalize, despite being apparently favourable to some symptom relief in patients with fibromyalgia (strength of recommendation B). This positive profile is not supported by statistical significance. Adverse effects may limit its clinical usefulness. New studies with more specific, clear, and consensual structures and methodology are needed in order to reach quality conclusions.

Keywords: Fibromyalgia; Antipsychotics; Quetiapine; Rheumatology; Chronic pain.
