



**FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA**

**TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO  
GRAU DE MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE MESTRADO  
INTEGRADO EM MEDICINA**

**AXEL JOÃO OLIVEIRA FERREIRA**

***FIBROMIALGIA: CONCEITO E ABORDAGEM  
CLÍNICA***

**ARTIGO DE REVISÃO**

**ÁREA CIENTÍFICA DE PSIQUIATRIA**

**TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:  
MANUEL JOÃO RODRIGUES QUARTILHO**

**MARÇO 2015**

Quero agradecer, em primeiro lugar, ao Prof. Dr. Quartilho pelo apoio e disponibilidade.

Aos meus pais que me fizeram assim, o que foi difícil, ainda é.

Ao meu irmão Vasco que insiste em me aturar.

À Marina, por tudo, e tudo quer dizer tudo.

## ÍNDICE

|  |    |
|--|----|
| 1) Resumo.....   | 2  |
| 2) Abstract.....   | 3  |
| 3) Acrónimos.....  | 4  |
| 4) Introdução.....   | 5  |
| 5) Materiais e métodos.....  | 6  |
| 6) Epidemiologia.....  | 6  |
| 7) Fisiopatologia.....   | 7  |
| a. Sensibilização central.....                                     | 8  |
| b. Fatores genéticos e familiares.....                             | 10 |
| c. Fatores psicológicos e relação com os maus tratos infantis..... | 11 |
| d. Fibromialgia e distúrbios do sono.....                          | 12 |
| e. Estados inflamatórios e fibromyalgia.....                       | 13 |
| f. Outros mecanismos possíveis.....                                | 14 |
| 8) Clínica e diagnóstico.....                                      | 15 |
| a. Critérios de diagnóstico.....                                   | 17 |
| 9) Tratamento.....   | 23 |
| a. Terapia cognitiva-comportamental.....                           | 23 |
| b. Exercício.....  | 26 |
| c. Outros tipos de terapia e medicina alternativa.....             | 27 |
| d. Terapia farmacológica.....                                      | 30 |
| i. Antidepressivos.....  | 30 |
| ii. Antiepiléticos.....  | 32 |
| iii. Outros fármacos.....  | 33 |
| 10) Conclusão.....   | 35 |
| 11) Bibliografia.....  | 38 |

## RESUMO

A fibromialgia é uma doença crónica, de etiologia pouco clarificada, diagnóstico incerto, fenótipo muito variável e tratamento muito heterogéneo. O objetivo deste trabalho foi o de reunir e relacionar a informação mais recente e relevante sobre a fibromialgia. A sua prevalência parece ser de 2 a 8% da população. A sua etiologia é provavelmente multifatorial e a teoria mais bem aceite sobre o seu mecanismo fisiopatológico é a da sensibilização central, onde as áreas matriciais da dor no cérebro são mais fortemente ativadas que em outros indivíduos por diversos estímulos. Ela parece ter também uma forte componente genética. Outros fatores psicológicos e biológicos podem estar na sua origem, como os abusos sofridos na infância e os distúrbios do sono. O seu diagnóstico é sobretudo clínico e a sua sintomatologia inclui não só a dor generalizada mas também uma miríade de outros sintomas, de entre os quais os mais relevantes são a fadiga, os sintomas cognitivos, os distúrbios do sono e a depressão. O seu tratamento deve incluir, para obter eficácia máxima, uma componente farmacológica e uma componente não farmacológica. A terapia cognitivo-comportamental e o exercício aeróbico são as modalidades não farmacológicas com maior evidência. Dentro da terapia farmacológica, os fármacos mais eficientes parecem ser os antidepressivos, particularmente os antidepressivos tricíclicos e os IRSN, e os antiepiléticos, particularmente a pregabalina. Outros fármacos e complementos dietéticos promissores estão em processo de investigação.

**Palavras-chave:** Fibromialgia, Epidemiologia, Etiologia, Fisiopatologia, Diagnóstico, Tratamento.

## **ABSTRACT**

Fibromyalgia is a chronic disease, of uncertain etiology, uncertain diagnosis, a rather variable phenotype and with an heterogenic treatment. The objective of this work was to compile and relate the most recent and relevant information about fibromyalgia. Its prevalence ranges from 2 to 8% of the general population. The etiology of this disease seems to be multifactorial and the most accepted theory for his physiopatological mechanism is central sensitization, where the matricial pain zones of the brain are strongly activated, in comparison with other individuals, by diverse stimuli. Fibromyalgia seems to have a strong genetic component. Also, other psychological and biological factors may be involved in its origin, like child abuse and sleep disturbances. The diagnosis is most of all clinical and the symptomatology includes not only generalized pain as well as other symptoms, between each, the most relevant are fatigue, cognitive symptoms, sleep disturbances and depression. The treatment should include, for optimized effect, non-pharmacological and pharmacological components. Cognitive behavioral therapy and aerobic exercise are the non-pharmacological therapies with stronger evidence. Within the pharmacological therapy, the most efficient drugs seem to be antidepressants, particularly tricyclic antidepressants and NSRI, and antiepileptics, particularly pregabaline. Other promising drugs or dietetic supplements are under investigation.

**Key-words:** Fibromyalgia, Epidemiology, Etiology, Physiopathology, Diagnosis, Treatment.

## ACRÓNIMOS

ACR – do inglês *American College of Rheumatology*

ATC – Antidepressivos tricíclicos

BDNF – do inglês *Brain Derived Neurotrophic Factor*

COMT – Catecol-O-metiltransferase

EEG - Eletroencefalografia

EMG - Eletromiografia

GH – Hormona de crescimento do inglês *Growth Factor*

IGF-1 – do inglês *Insulin-like Growth Factor-1*

IMAO - Inibidores da Mono Amino Oxidase

IRN - Inibidores da Recaptação da Norepinefrina

IRSN - Inibidores da Recaptação da Serotonina e Norepinefrina

ISRS - Inibidores Selectivos da Recaptação da Serotonina

NNT - Número Necessário Tratar

REM – do inglês *Rapid Eye Movement*

SSC - Síndrome de Sensibilidade Central

TCC - Terapia Cognitivo-Comportamental

TNF - do inglês *Tumor Necrosis Factor*

## INTRODUÇÃO

A fibromialgia é uma doença crônica que afeta entre 2 a 8% da população. [1] É uma entidade patológica que se caracteriza não só pela dor generalizada, mas também, embora nem sempre, pela fadiga, depressão, distúrbios do sono e outros sintomas somáticos. [2, 3] A sua etiologia é muito provavelmente multifatorial, podendo envolver fatores genéticos, estados inflamatórios, perturbações do sono e vários fatores psicológicos. A teoria mais aceita sobre a sua fisiopatologia é a da sensibilização central, na qual uma série de alterações nas vias da dor estaria na origem de uma resposta anormal a estímulos nociceptivos e não nociceptivos. [1, 4-7] O seu diagnóstico é principalmente clínico, e os critérios para o estabelecimento do seu diagnóstico têm vindo a ser alterados para incluir, para além da dor generalizada, outros sintomas altamente correlacionados com a fibromialgia como a fadiga, os distúrbios do sono, os sintomas cognitivos e muitos outros sintomas somáticos. [2, 8] O tratamento da fibromialgia deve ser composto por terapias farmacológicas e não farmacológicas, sendo a fibromialgia uma doença com um fenótipo muito variável, é importante também ajustar a terapêutica aos principais sintomas apresentados pelo paciente. [9, 10] De entre as diversas terapias não farmacológicas, as mais aceites e com maior evidência são a terapia cognitivo-comportamental, a realização de exercício aeróbico, a toma de antidepressivos e a toma de antiepiléticos, mais especificamente da pregabalina. [5, 10] Este trabalho de revisão tem por objetivo reunir e correlacionar a informação mais relevante e consensual sobre a epidemiologia, a fisiopatologia, o diagnóstico e o tratamento da fibromialgia. Concentrando-se também em artigos recentes que revelam novos possíveis mecanismos fisiopatológicos e novas alternativas terapêuticas.

## **MATERIAIS E MÉTODOS**

Seguindo os objetivos desta tese, a tarefa realizada foi a de tentar reunir a informação mais relevante e recente sobre fibromialgia. Utilizando a base de dados da PubMed foi efectuada, numa primeira fase, uma pesquisa com as palavras-chave “fibromyalgia” e “fibrositis”, que incluía os artigos publicados desde 2012 até 2014. Desta pesquisa obteve-se uma lista de mais de 800 artigos científicos e de revisão, foram selecionados aqueles considerados como mais pertinentes. Após seleção e leitura crítica foram pesquisados, numa segunda fase, artigos mais antigos considerados também eles pertinentes, utilizando a palavra-chave “fibromyalgia” associada a “diagnosis”, “epidemiology”, “etiology”, “physiopathology” e “therapy” e também artigos diretamente selecionados a partir de citações encontradas. O objetivo foi então o de encontrar artigos que focassem os diversos temas de uma maneira mais holística, para depois encontrar outros com uma abordagem mais específica e que fossem considerados como relevantes para os objetivos estabelecidos.

## **EPIDEMIOLOGIA**

Uma meta-análise de estudos epidemiológicos que incluía populações de quatro continentes (América, Ásia, África e Europa) mostrou uma prevalência média de fibromialgia de 2,7%. Esta prevalência média difere com o género, sendo de 4,2% em mulheres e de 1,4% em homens, sendo que o rácio mulher-para-homem é de 3:1. [11] Apesar desta mesma prevalência média global variar entre 2 e 8% segundo os critérios diagnósticos utilizados. [1] Quanto à incidência de fibromialgia, um estudo que analisou a incidência de fibromialgia em homens e mulheres identificou uma incidência de 6,88

casos por 1 000 pessoas por ano em homens e 11,28 casos por 1 000 pessoas por ano em mulheres. Sendo que, segundo o estudo, a probabilidade de uma mulher vir a ter a doença é 1,67 vezes maior que no homem. [12] A meta-análise antes referida também verificou que nos estudos epidemiológicos onde estas variáveis foram identificadas e estudadas, a prevalência de fibromialgia era maior dos 30 aos 50 anos ou após os 50 anos, nas pessoas com baixo nível educativo, nas pessoas com baixo rendimento e nas pessoas que habitam em áreas rurais. [11] Um estudo feito numa grande base de dados de empresas de seguros norte-americanas verificou que os indivíduos com fibromialgia têm uma probabilidade 2,14 a 7,05 vezes maior de terem uma ou mais das seguintes comorbilidades: depressão, ansiedade, cefaleias, síndrome do intestino irritável, síndrome da fadiga crónica, lúpus eritematoso sistémico e artrite reumatoide. [12] Após a osteoartrite, a fibromialgia é a segunda patologia reumatológica mais prevalente. [1]

## **FISIOPATOLOGIA**

A fibromialgia é hoje em dia considerada como um problema de dor centralizada. [1] Entende-se que a fibromialgia tem mecanismos fisiopatológicos semelhantes a outras patologias, sendo considerada um fenótipo particular de um grupo mais largo de doenças que estão agrupadas no chamado Síndrome de Sensibilidade Central (SSC). Este espectro de doenças inclui, para além da fibromialgia: síndrome da fadiga crónica, dor pélvica crónica e endometriose, cefaleias de tensão e *migraines*, dor lombar idiopática, cistite intersticial, síndrome do intestino irritável, sensibilidade química múltipla, síndrome de dor miofascial, stresse pós-traumático, dismenorreia primária, síndrome das pernas inquietas e disfunção da articulação temporomandibular. [5] Existem vários fatores

etiológicos e epidemiológicos que foram significativamente relacionados com a fibromialgia e a sensibilização central.

### **Sensibilização central**

Um artigo de revisão sistemática que analisou diversos artigos que investigavam mudanças funcionais e estruturais do cérebro relacionadas com a sensibilização central, concluiu que existe evidência moderada de diminuição da massa cinzenta em áreas específicas do cérebro relacionadas com a dor e o stresse (no córtex pré-frontal, no giro cingular, na região insular e no giro parahipocampal), enquanto a massa cinzenta global permanecia com um volume normal. [4] Também foram verificadas alterações funcionais em diversas áreas relacionadas com o cérebro em vários estudos realizados.

Existe igualmente uma resposta aumentada das áreas matriciais da dor e um menor limiar da dor nos pacientes com fibromialgia. [4, 13] Mais do que a hipersensibilidade a estímulos dolorosos semelhantes, um estudo conclui que existe uma maior ativação do córtex sensitivomotor, temporal, parietal e pré-frontal para um mesmo nível subjetivo de dor. [13]

Vários estudos demonstraram evidências de que as respostas moduladoras da dor, particularmente a resposta descendente moduladora da dor, estão alteradas na fibromialgia. [4, 6, 14, 15] Um deles, usando ressonância magnética funcional, demonstrou-se que os pacientes com fibromialgia têm uma menor conectividade, como resposta à dor, entre o córtex cingulado anterior rostral e o hipocampo bilateral, a amígdala, o tronco cerebral e a medula ventromedial rostral, regiões altamente envolvidas na modulação descendente da dor, quando comparados com controlos saudáveis. Também mostrou que existe menor conectividade entre o tálamo e o córtex orbitofrontal,

uma região importante na modulação endógena da dor e do controle emocional. [6] Um outro estudo apontou alterações não só na resposta à dor, mas também nos mecanismos de antecipação da dor e de antecipação do alívio da dor, intimamente ligado com os mecanismos de recompensa e de modulação descendente da dor. Este estudo mostrou que havia menor resposta, em pacientes com fibromialgia, à antecipação da dor no córtex cingulado anterior, na zona periaquedutal, no tálamo e no córtex pré-frontal, bem como no córtex somato-sensorial primário e secundário, no córtex pré-frontal dorsolateral, no córtex insular frontal e nos gânglios basais, zonas envolvidas na integração sensorial e cognitiva e na modulação da dor. Estes pacientes também mostraram uma menor resposta na antecipação do alívio da dor em múltiplas regiões, incluindo o córtex somatosensorial primário, o córtex motor, o lobo parietal superior e o córtex insular. [14] Um outro estudo investigou um conhecido mecanismo de indução de modulação inibitória descendente da dor, a contração isométrica de um músculo até atingir a fadiga muscular. Este estudo mostrou que nos pacientes com fibromialgia os mecanismos moduladores descendentes não só não aumentaram o limiar da dor como o diminuíram. Sugerindo que na fibromialgia, a resposta a este tipo de estímulo é facilitadora e não inibidora. [15] A evidência de que os mecanismos da modulação da dor estão alterados na fibromialgia já foi considerada como sendo moderada. [4]

Existe também a ideia de que pode haver disfunção nas ligações entre as áreas de função cognitiva e as áreas de processamento da dor. [4, 16] Um estudo recente propõe que não existe uma incapacidade de inibição cognitiva de outros estímulos em simultâneo com a dor, mas sim um atraso no processamento desses mesmos estímulos. [16]

Estes estudos que utilizaram técnicas de neuroimagem vêm suportar resultados anteriores que indicavam a existência de alterações na concentração de neurotransmissores facilitadores e inibidores da dor no líquido cefalorraquidiano,

alterando as vias de modulação da dor. [1, 5, 7] Além disso, um outro estudo mostrou a existência de valores aumentados de glutamato e glutamina no córtex cingulado posterior, que se correlacionam com a intensidade da dor, que podem estar por trás de processos de hiperexcitabilidade e neurotoxicidade, alterando o metabolismo dos neurónios em relação a outros neurotransmissores. Tais achados identificaram a atividade glutamatérgica como um possível alvo terapêutico. [17]

### **Fatores genéticos e familiares**

Um estudo demonstrou que a fibromialgia é 8,5 vezes mais provável (com um intervalo de confiança de 95% entre 2,8 e 26 e um P de 0,0002) em familiares de primeiro grau de pacientes com a mesma patologia. [18] Vários marcadores genéticos para a serotonina, a dopamina e a catecol-O-metiltransferase (COMT) estão relacionados com a fibromialgia, sugerindo fatores genéticos na fisiopatologia desta doença.[5] A COMT regula a concentração extracelular de catecolaminas no córtex pré-frontal e nos tecidos periféricos. Sabe-se também que as catecolaminas interferem na neurotransmissão da dor a vários níveis, como foi verificado por alguns polimorfismos do gene que codifica a COMT que modificam a percepção da dor. A baixa atividade da COMT foi relacionada com o aumento da sensibilidade à dor. Mais especificamente, o polimorfismo de nucleotídeo único rs4680 foi associado à fibromialgia e à dor crónica. [19] Um outro estudo que envolveu 496 pacientes com fibromialgia e 348 indivíduos sem patologia crónica da dor (controlos), tentou averiguar se existia alguma correlação entre mais de 350 genes que se sabe estarem envolvidos na nocicepção, inflamação e humor e fibromialgia. Foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos para três polimorfismos de três genes diferentes, o GABRB3, o TAAR1 e o GBP1.

Esta correlação com o TAAR1 também foi encontrada num segundo *cohort*. Sabe-se que o TAAR1 intervém na função e biodisponibilidade da dopamina, podendo afetar a sensibilidade à dor. [20] É sabido que a sensibilidade à dor é poligénica e pode resultar de alterações na atividade de vários neurotransmissores, explicando o porquê de os analgésicos centrais serem eficazes em apenas alguns indivíduos com fibromialgia e não em todos. [1]

### **Fatores psicológicos e relação com os maus tratos infantis**

Várias síndromes psiquiátricas são mais frequentes em pacientes com fibromialgia, tais como a depressão, a ansiedade, distúrbios obsessivo-compulsivos, e stress pós-traumático. [1] Quanto ao stress pós-traumático, já foi estabelecida uma correlação forte entre *post-deployment syndrome*, a alteração da neuroplasticidade e o aparecimento de síndromes relacionadas com a dor crónica como a fibromialgia. [21] De facto, a frequência de distúrbios do humor e de ansiedade é mais do que três vezes maior nos pacientes com fibromialgia do que na população em geral. [22] Existe também uma associação entre maus tratos infantis e fibromialgia. [5, 23] Podendo este facto dever-se à assimilação de comportamentos de catastrofização e sentimentos de impotência em pacientes que durante a infância lidavam com pais alcoólicos ou famílias disfuncionais. [5]

A depressão é altamente prevalente entre os pacientes com fibromialgia. A prevalência de síndrome depressiva entre os pacientes com fibromialgia varia entre 28,6 e 70%, sendo que a incidência durante a vida inteira do doente varia entre 62 e 86%. No entanto, alguns estudos apontam para o facto de muitos sintomas hipomaniacos, como por exemplo as mudanças rápidas de humor, estarem presentes nestes pacientes com uma

frequência duas vezes superior à normal. Sugerindo que o comportamento hiperativo encontrado em muitos destes pacientes pode ser uma manifestação hipomaníaca. Segundo esta teoria as manifestações hipomaníacas seriam o principal distúrbio de humor presente nestes pacientes, e a depressão só apareceria secundariamente a estes. [22] A relação entre fibromialgia e depressão é também apoiada pela sobreposição de regiões cerebrais que estão envolvidas nestas duas síndromes, tal como a região límbica e paralímbica do córtex frontal. [14, 22]

Um estudo feito em mulheres caucasianas tentou associar a fibromialgia aos abusos sofridos durante a infância. Dentre estas 47,9% disseram ter sofrido de abuso emocional, sendo que 20,5% disseram que este abuso era severo; 28,2% disseram ter sofrido de abuso físico, sendo que 8,6% disseram ter sofrido de abuso físico severo e 28,2% revelaram ter sofrido de abuso sexual, sendo que 12,8% disseram ter sofrido de abuso sexual severo. O estudo também teve em conta os relatos de negligência, 45,3% relataram sofrer de negligência emocional de qualquer tipo, sendo que 25,6% disseram que essa negligência era severa e 46,2% disseram sofrer de negligência física, sendo que 12% definiram essa negligência como severa. Este estudo encontrou uma alta prevalência de relatos de abuso sofrido durante a infância entre estes pacientes. Os relatos de abuso emocional, abuso sexual, negligência emocional e negligência física foram significativamente correlacionados com os sintomas somatoformes e a severidade dos mesmos. [23]

### **Fibromialgia e distúrbios do sono**

Os pacientes com fibromialgia frequentemente apresentam distúrbios do sono, é possível que o processo fisiológico do sono esteja também afetado pelas disfunções do

sistema nervoso central presentes na fibromialgia. [24] Pessoas normais com privação de sono desenvolvem sintomas de fibromialgia. [5] Os pacientes com fibromialgia demonstram uma pior qualidade do sono e referem agravamento dos sintomas após insónias ou outros distúrbios do sono. Nos estudos polisomnográficos foi demonstrada a existência de atividade alfa durante o sono não-REM (*rapid eye movement*) no eletroencefalograma (EEG) de pacientes com fibromialgia, sendo conhecido este fenómeno como “intrusão alfa-delta”. A existência de intrusão alfa-delta está associado à diminuição da produção de hormona do crescimento (GH) e conseqüentemente de *insulin-like growth factor type 1* (IGF-1) e outros metabolitos. Sabe-se também que a GH e o IGF-1 são necessário à reparação fisiológica dos microtraumas musculares, podendo aumentar assim a sensação de dor. É assim sugerido que a tentativa de tratar os distúrbios do sono pode ser fundamental para melhorar a sintomatologia da fibromialgia. [24]

### **Estados inflamatórios e fibromialgia**

Estados inflamatórios como infeções virais, entre as quais a infeção por Epstein-Barr e a hepatite vírica, infeções bacterianas, como a doença de Lyme ou a febre Q, doenças autoimunes crónicas, como lúpus eritematosos sistémico e artrite reumatoide, trauma físico e stresse psicológico estão associadas ao aparecimento de fibromialgia. [1, 5] Existe, hoje em dia, a teoria de que os estados inflamatórios estão relacionados com o patofisiologia da fibromialgia, teoria corroborada pela correlação estabelecida entre certas doenças acompanhadas por estados inflamatórios generalizados e o aparecimento de fibromialgia, podendo ser, a inflamação, o processo que origina a sensibilização central, característica desta doença, em indivíduos sensíveis. [1, 5, 25] Um artigo apontou para a possibilidade de o estado inflamatório existente na fibromialgia poder estar

relacionado com a disfunção mitocondrial. Esta disfunção estaria relacionada com uma deficiência de coenzima Q10, verificada em pacientes com fibromialgia. Esta deficiência levaria a que as mitocôndrias produzissem espécies reativas de oxigênio em maior quantidade. O aumento destas espécies reativas de oxigênio estaria relacionado não só com o aumento da disfunção mitocondrial, como também com o aumento do stresse oxidativo que está presente nos doentes com fibromialgia, aumentando a resposta inflamatória com a produção de citocinas pró-inflamatórias como o *tumor necrosis factor*  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ). Este estudo aponta para que a coenzima Q10 possa ser um futuro alvo terapêutico na fibromialgia. [25]

### **Outros mecanismos possíveis**

Existe uma ligação entre o stresse físico e psicológico e a ativação do eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal. [5] Apesar de nos pacientes com fibromialgia este eixo estar hiperativo, tal como o sistema nervoso simpático, existe um hipocortisolismo associado. [5, 26] Foi proposta como hipótese em que o défice persistente de cortisol como resposta ao stresse em indivíduos traumatizados ou com stresse crónico possa sensibilizá-los para o desenvolvimento de diversas síndromes relacionadas com o stresse, como a fibromialgia. [26] Outros estudos apontam para a possibilidade de poder haver uma correlação entre a deficiência de vitamina D e a fibromialgia, apontando a vitamina D como uma possível terapia. Mas apenas alguns estudos conseguiram estabelecer esta correlação e por vezes com critérios de diagnóstico de fibromialgia duvidosos. [27] Além de que a deficiência severa de vitamina D é um dos principais diagnósticos diferenciais de fibromialgia. [5]

O *brain derived neurotrophic factor* (BDNF) modula as vias nociceptivas e está expresso constitutivamente nos nociceptores peptidérgicos, é um fator que influencia a neurogênese e a plasticidade dos neurónios e tem também um papel importante na modulação da dor em adultos. Existe um aumento nas concentrações de BDNF centrais e periféricas na fibromialgia. Sabe-se que o exercício intenso de curta duração aumenta os níveis séricos de BDNF e que o exercício aeróbico de longa duração diminui os níveis séricos de BDNF, podendo, este tipo de exercício, ter um papel no tratamento da fibromialgia. [28] Um outro estudo aponta para a possibilidade de haver alterações funcionais significativas na membrana muscular dos pacientes com fibromialgia, usando eletromiografia superficial, mostraram que os pacientes com fibromialgia têm uma velocidade de condução mais elevada e, apesar de conseguirem realizar as tarefas com a mesma eficiência dos controlos, mostraram menor fadiga eletromiográfica que esses mesmos controlos. Esta descoberta fez ponderar a possibilidade de que as fibras nervosas afetadas pela fibromialgia são menos sensíveis à fadiga, contribuindo para a fisiopatologia da doença. [29]

## **CLÍNICA E DIAGNÓSTICO**

A fibromialgia é uma doença de etiologia desconhecida, o seu diagnóstico é então estabelecido maioritariamente pela clínica, apesar de outros métodos de diagnóstico estarem a ser propostos. A dor muscular generalizada, definida como dor axial esquelética localizada acima e abaixo da cintura e em ambos os lados do corpo, é a principal característica da fibromialgia. As regiões proximais, como os ombros, as ancas e coxas e o pescoço são as áreas mais frequentemente envolvidas, embora também possa existir envolvimento das mãos e dos pés. A fadiga está presente na maioria dos pacientes. A

depressão também é comum entre os indivíduos com fibromialgia. [2, 3, 5, 8] A parestesia que não segue os dermatômos e sem outras alterações neurológicas é comum, em casos extremos até um abraço pode ser percebido como doloroso. [5] A característica mais importante na dor relacionada com a fibromialgia é que não consegue ser totalmente explicada por outras causas como um trauma físico ou inflamação, a dor pode acontecer em qualquer região devido à sensibilização central. Sintomas como cefaleias crônicas, dor de garganta, dor visceral e dor despoletada por estímulos não nociceptivos são muito comuns. [1] Exaustão e rigidez ao despertar são também comumente encontrados. Outros sintomas como distúrbios do sono, com frequentes despertares noturnos, dificuldades de concentração e perda de memória a curto prazo, dificuldades de equilíbrio, síndrome tipo Sjögren com sensação de boca e olhos secos, e fenômeno de Raynaud são muitas vezes referidos. [3] Muitos outros sintomas fazem parte dos critérios de diagnóstico do *American College of Rheumatology (ACR)* de 2010, além da dor generalizada, da fadiga, dos sintomas cognitivos e do sono não reparador, são eles: dor muscular, síndrome do intestino irritável, problemas de raciocínio ou de memória, fraqueza muscular, cefaleia, dor ou cólicas no abdômen, dormência ou formigamento, tonturas, insônias, depressão, obstipação, dor no abdômen superior, náusea, nervosismo, dor torácica, visão turva, febre, diarreia, xerostomia, prurido, *wheezing*, fenômeno de Raynaud, urticária, zumbido, vômitos, pirose, aftas, disgeusia ou ageusia, convulsões, xeroftalmia, dispneia, perda de apetite, exantema, sensibilidade à exposição solar, dificuldades auditivas, equimose fácil, perda de cabelo, aumento da frequência urinária, disúria e espasmos da bexiga. Além disso, o mesmo estudo estabeleceu que os distúrbios do humor têm uma alta correlação com a fibromialgia. [2] Um artigo de revisão estabeleceu também uma relação moderada entre fibromialgia e disfunção sexual, apesar

de atribuir esta disfunção a um efeito decorrente da restante sintomatologia de fibromialgia, como a dor generalizada, a fadiga e o sono não-reparador. [30]

### **Critérios de diagnóstico**

Os critérios clássicos para o diagnóstico de fibromialgia são os critérios de classificação de fibromialgia do ACR de 1990 (tabela 1). Estes critérios apresentaram uma sensibilidade de 88,4% e uma especificidade de 81,1%, esteja a fibromialgia isolada no quadro clínico ou seja concomitante a uma outra patologia reumatológica. [8]

Estes critérios têm diversos problemas, além do facto de ignorarem diversos sintomas como a fadiga e os problemas cognitivos, em parte porque ainda não tinha sido reconhecida a sua importância na altura em que foram concebidos. [5, 31] A análise de pontos sensíveis foi pouco usada a nível clínico, e quando foi usada não o foi corretamente, mesmo após o desenvolvimento de um método standardizado. [5, 31] A contagem de pontos sensíveis é influenciada pela interação entre o paciente e o médico para além de estar altamente relacionada com o stress e podem estar ausentes em até 25% dos doentes com fibromialgia. [1, 31] Na verdade, a fiabilidade do exame de pontos sensíveis nunca foi testada. [31]

Devido a estes problemas, a ACR em 2010 criou novos critérios, os critérios diagnósticos preliminares da ACR 2010 (tabela 2). Estes critérios eliminaram a necessidade do exame de pontos sensíveis e incluíram outros sintomas característicos de fibromialgia não presentes nos critérios anteriores, como fadiga, sono não-reparador e sintomas cognitivos. [2]

**Tabela 1**

|   |
|---|
| 1. História de dor generalizada por mais de 3 meses   |
| <p><b>Definição</b> - A dor é considerada generalizada quando apresenta todos os critérios dos seguintes:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Dor do lado esquerdo do corpo,</li><li>• Dor do lado direito do corpo,</li><li>• Dor acima da cintura,</li><li>• Dor abaixo da cintura,</li><li>• Dor axial esquelética (coluna cervical ou tórax anterior ou coluna torácica ou lombar)</li></ul> <p>Por definição, dor nos ombros ou nas nádegas é considerada dor lateralizada dos dois lados. A dor lombar é considerada como dor abaixo da cintura.</p>  |
| 2. Dor à palpação digital em 11 de 18 pontos sensíveis  |
| <p><b>Definição</b> - Dor à palpação digital de 11 dos seguintes 18 pontos sensíveis:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Occipital: bilateral, na inserção do músculo suboccipital.</li><li>• Cervical baixa: bilateral, ao nível dos aspetos anteriores dos espaços intertransversos entre C5-C7.</li><li>• Trapézio: bilateral, a meio do bordo superior.</li><li>• Supra espinhoso: bilateral, na sua origem, acima da espinha da escápula ao pé do bordo medial.</li><li>• Segunda costela: bilateral, na segunda articulação costochondral, juncionalmente lateral às articulações na superfície cutânea.</li><li>• Epicôndilo lateral: bilateral, distal 2 cm aos epicôndilos.</li><li>• Glúteo: bilateral, no quadrante superior externo da nádega, no bordo anterior do músculo.</li><li>• Grande trocânter: bilateral, posteriormente à proeminência trocanteriana.</li><li>• Joelho: bilateral, na região mole medial à linha da articulação.</li></ul> <p>A palpação digital deve ser efetuada com uma força de aproximadamente 4 kg.</p> |

Tabela 1 - critérios de classificação de fibromialgia do ACR de 1990. A força de 4 kg é também definida como a força suficiente para esbranquiçar a unha do polegar. [8]

**Tabela 2**

**Critérios:**

Um doente satisfaz critérios diagnósticos para fibromialgia se estas três condições forem cumpridas:

1. O score de dor generalizada  $\geq 7$  e um índice na escala de severidade de sintomas  $\geq 5$  ou índice de dor generalizada de 3 a 6 e o score na escala de severidade de sintomas  $\geq 9$ .
2. Os sintomas estão presentes com um nível de intensidade similar nos últimos 3 meses.
3. O paciente não tem outra síndrome que possa explicar a dor.

**Scores:**

1. Score de dor generalizada: anotar o número de zonas onde o doente diz ter tido dor na última semana. O score situa-se entre 0 e 19.
  - a. Articulação escapulo-umeral esquerda
  - b. Articulação escapulo-umeral direita
  - c. Braço esquerdo
  - d. Braço direito
  - e. Antebraço esquerdo
  - f. Antebraço direito
  - g. Anca (nádega, trocânter) esquerda
  - h. Anca (nádega, trocânter) direita
  - i. Coxa esquerda
  - j. Coxa direita
  - k. Perna esquerda
  - l. Perna direita
  - m. Mandíbula à esquerda
  - n. Mandíbula à direita
  - o. Peito
  - p. Abdómen
  - q. Costas superior
  - r. Costas inferior
  - s. Pescoço

2. Score na escala de severidade de sintomas:

- a. Fadiga
- b. Sono não-reparador
- c. Sintomas cognitivos
  - Para cada um destes três sintomas, indicar o nível de severidade na última semana usando a seguinte escala:
    - 0 = nenhum problema
    - 1 = problema muito ligeiro a ligeiro, geralmente ligeiro ou intermitente
    - 2 = moderado, problemas consideráveis, presentes frequentemente e/ou com um nível moderado
    - 3 = severo: generalizados, contínuos, que perturbam o quotidiano
- d. Considerando os sintomas somáticos em geral, indicar se o doente tem:
  - 0 = nenhum sintoma
  - 1 = poucos sintomas
  - 2 = um número moderado de sintomas
  - 3 = um grande número de sintomas

O score na escala de severidade de sintomas é a soma da severidade dos 3 sintomas (fadiga, sono não-reparador, sintomas cognitivos) mais a severidade dos sintomas somáticos em geral. O score final está entre 0 e 12.

Sintomas somáticos que podem ser considerados: dor muscular, síndrome do intestino irritável, fadiga, problemas de raciocínio ou memória, fraqueza muscular, cefaleia, dor ou cólicas no abdómen, dormência ou formiguelo, tonturas, insónias, depressão, obstipação, dor no abdómen superior, náusea, nervosismo, dor torácica, visão turva, febre, diarreia, xerostomia, prurido, *wheezing*, fenómeno de Raynaud, urticária, zumbido, vómitos, pirose, aftas, disgeusia ou ageusia, convulsões, xeroftalmia, dispneia, perda de apetite, exantema, sensibilidade à exposição solar, dificuldades auditivas, equimose fácil, perda de cabelo, aumento da frequência urinária, disúria e espasmos da bexiga.

Tabela 2 - Critérios diagnósticos preliminares da ACR 2010 [2]

Esta definição de fibromialgia reconhece que a fibromialgia é mais do que dor generalizada, exigindo a presença simultânea de outros sintomas para estabelecer o diagnóstico. Reconhece também que um nível elevado de outros sintomas deveria ser suficiente para diagnóstico, sempre que exista um nível mínimo de dor generalizada. [2]

Esta metodologia, apesar de facilitar o estudo etiológico da fibromialgia e englobar uma definição mais universal, apresenta diferentes problemas. Ela introduz bastantes fatores de ambiguidade, porque além de eliminar o exame de pontos sensíveis, deixa que seja o paciente a avaliar a severidade e a existência de muitos dos seus sintomas. Além disso, deixa ao critério do examinador definir que número corresponde a “poucos sintomas”, “uma quantidade moderada de sintomas” ou “uma grande quantidade de sintomas”, criando uma grande variabilidade entre examinadores. [32]

Esta classificação, segundo a ACR, permite a correta classificação de 88,1 % dos casos anteriormente diagnosticados com fibromialgia pelos critérios de 1990. Este número era esperado porque os novos critérios representam uma mudança na própria definição de fibromialgia mas têm a vantagem de não necessitar do exame de pontos sensíveis, apesar de os autores recomendarem que o exame físico seja sempre feito. É interessante notar que 25% dos pacientes diagnosticados pelos seus médicos como tendo fibromialgia não cumprem estes critérios. Os autores apontaram como responsável o facto de que uma ligeira melhoria da sintomatologia poder fazer com que o paciente não complete os critérios. Mesmo assim o score de severidade de sintomas continua a ser um bom indicador da severidade da sintomatologia nestes pacientes. [2]

Para além destes critérios é de salientar a importância da realização de outros testes para excluir outras doenças ou síndromes que podem ser confundidos com fibromialgia, como hipotiroidismo, miopatias, artrite reumatoide e outras doenças reumáticas, infeções virais crónicas, entre as quais a infeção por vírus Epstein-Barr, vírus

da hepatite B ou C ou parvovírus e deficiência severa de vitamina D. Com a ressalva de que estes estados inflamatórios crônicos podem despoletar fibromialgia, e a coexistência entre ambos é possível. [5]

Além disso existe a grande tentação de tentar obter um teste analítico objetivo capaz de efetuar o diagnóstico de fibromialgia com alguma sensibilidade. Existem diversos testes diagnósticos capazes de efetuar o diagnóstico diferencial entre fibromialgia e outros diagnósticos possíveis. [5] Um estudo conseguiu até estabelecer, com 100% de precisão, o diagnóstico diferencial entre fibromialgia e osteoartrite e artrite reumatoide, numa pequena amostra, usando microespectroscopia infravermelha em amostras de sangue dos diversos pacientes. [33] Um outro estudo conseguiu relacionar a dor crônica com o comprimento dos telómeros em leucócitos. Este estudo estabeleceu uma relação entre um menor comprimento dos telómeros e um maior nível de dor. Independentemente da idade do paciente, existe uma perda no comprimento dos telómeros comparável a 4/5 anos de envelhecimento no grupo com dor mais elevada. Além disso o estudo estabeleceu também uma associação entre o comprimento dos telómeros e o volume de massa cinzenta em diversas áreas envolvidas no processamento da dor como o córtex pré-frontal, o *girus* frontal medial esquerdo e o *precuneus* esquerdo. [34] É de interesse assinalar que a relação entre o volume de massa cinzenta em certas áreas relacionadas com a dor e a fibromialgia já tinha sido estabelecida em vários estudos de ressonância magnética funcional. [4]

## **TRATAMENTO**

Parece consensual que a melhor aproximação para o tratamento da fibromialgia é a conjugação do tratamento farmacológico e não farmacológico conseguindo, ao mesmo tempo, que o paciente seja um participante ativo no processo. [1, 9] As estratégias de *self-management* ajudam os pacientes a reconhecer e a adaptar-se aos sintomas, tendo como objetivo preservar ou melhorar a sua atividade quotidiana e manter a sua qualidade de vida. [9] É importante salientar também a importância de fornecer informação ao doente sobre a sua doença. Informar que o doente não tem uma doença ameaçadora de vida reduz a ansiedade e informar que a doença se correlaciona com alterações fisiopatológicas do organismo ajuda a validar a mesma. É também importante salientar que é uma doença crónica que pode ser controlada com tratamento, mas que apesar dele nem toda a sintomatologia desaparece. A informação ao doente é essencial para que ele possa contribuir para e aderir ao seu próprio tratamento. [5] Existem diversas modalidades de tratamento, entre as mais aceites estão o uso de terapia cognitivo-comportamental, o exercício aeróbio e o uso de fármacos antidepressivos e antiepiléticos.

### **Terapia cognitivo-comportamental**

Os doentes com fibromialgia apresentam muitas vezes sentimentos de frustração e indefesa e uma descrença pessoal que pode agravar a sua condição para além dos seus sintomas físicos habituais. [35] Como já referido, os próprios sentimentos de catastrofização podem contribuir para o início e a perpetuação da doença. [5] De facto, estes sentimentos por si só podem contribuir para a diminuição da qualidade de vida, agravando a sintomatologia. As estratégias de *coping* e a crença na própria capacidade de

poder agir em situações difíceis, ou *Self-efficacy*, parecem estar relacionadas com um grau menor de dor e uma melhor qualidade de vida. [35] A terapia cognitivo-comportamental (TCC) dirigindo-se a estes comportamentos desajustados, com técnicas de *self-management* e técnicas de redução do stresse, é efetiva em alguns pacientes com fibromialgia. [5]

A TCC no tratamento da dor engloba uma variedade de procedimentos baseados nos componentes cognitivo, afetivo, comportamental e sensorial da memória de dor. O objetivo desta terapia é contrariar as emoções negativas originadas no pensamento disfuncional destes indivíduos. A explicação de que o stresse e a catastrofização subsequente podem influenciar a percepção da dor é essencial. É também importante criar estratégias de *coping*, mudando os pensamentos relacionados com o stresse para pensamentos ativos, e ensinar técnicas de distração e relaxamento para diminuir os níveis de stresse. Esta aproximação fornece ao doente a habilidade de interferir com a percepção da dor, o que aumenta a sua capacidade de lidar com a doença. [36] Uma revisão sistemática de diversos artigos chegou à conclusão de que a TCC obtém melhores resultados quando combinada com outros tratamentos como o relaxamento, técnicas de controlo corpo-mente ou TCC focada na insónia. Mais do que isso referiu na sua discussão que o tratamento deve ter objetivos individualizados, adequados às circunstâncias específicas dos doentes e ao tipo de sintomas que possuem associados à fibromialgia (como insónias, distúrbios do humor, tendência para a dor e catastrofização), e que deve ser programado por profissionais de saúde. Para tal é importante definir para que sintomas e para que pacientes com fibromialgia estes tratamentos podem ser eficazes, apesar de os resultados nunca serem imediatos e de a perseverança ser necessária. O objetivo da TCC não é o de eliminar a dor, mas sim de fornecer aos doentes as habilidades necessárias para controlar os seus sintomas, de maneira a poderem viver com eles. [37]

Um estudo comparou a eficácia do tratamento farmacológico isolado com a TCC e a TCC mais hipnose, dividindo um grupo de 93 pacientes com fibromialgia para cada um dos três tratamentos ao acaso. Ele concluiu que os pacientes com fibromialgia que receberam TCC ou TCC mais hipnose tiveram melhorias adicionais da sua sintomatologia em diversos parâmetros e que adicionar hipnose à TCC aumentou a eficácia do tratamento, exceto para a insónia onde o grupo com TCC sem hipnose obteve um melhor resultado. No melhoramento do stresse psicológico e da intensidade da dor, a TCC com hipnose mostrou-se superior à TCC. Em termos de funcionalidade não houve diferença entre os dois grupos, mas ambos se mostraram superiores ao controlo. Ao fim de seis meses, a percentagem de pacientes tratados com hipnose que demonstrou melhoria significativa variou entre 27,6 a 34,8%. [38] A hipnoterapia já se tinha mostrado eficaz no tratamento de outros tipos de dor crónica (como artrite, lombalgias ou dor associada a cancro). [37] Um outro estudo que investigou os efeitos de práticas de higiene do sono ao longo de três meses, mostrou que esses pacientes tiveram melhoria nos parâmetros do nível de dor e de fadiga em relação ao grupo de controlo. Este estudo parece indicar que a prática isolada de medidas de higiene do sono pode ser efetiva no tratamento da fibromialgia. [39] Outras aproximações podem ser feitas complementarmente ou em alternativa à TCC, como técnicas de relaxamento, *neuro/biofeedback*, reforço do comportamento positivo, psicoeducação, tratamento baseado em *mindfulness*, TCC focada na insónia, apresentando na sua maioria resultados positivos em relação aos controlos. A psicoeducação é particularmente comum neste tipo de tratamento e o seu objetivo é de proporcionar ao paciente a informação sobre o processo psicológico que pode manter ou exacerbar a dor. [37] Outra grande preocupação são os distúrbios do sono, que podem estar envolvidos na própria etiologia da fibromialgia. [24] A TCC focada na insónia baseia-se na disponibilização de informação sobre os processos patológicos do

sono, os ciclos circadianos e a sua relação com a dor e propõe técnicas como a higiene do sono, a restrição do sono e o controlo dos estímulos que perturbam o sono para melhorar a qualidade do sono. Técnicas de hipnose também podem ser usadas para melhorar a qualidade do sono. [37]

### **Exercício**

O exercício físico é normalmente recomendado aos pacientes com fibromialgia. [7] Os pacientes que praticam atividades das quais gostam (como fazer caminhadas, fazer exercício em piscina e outras atividades físicas de grupo) e que começam com baixos níveis de exercício, estão mais propensos ao sucesso no controlo da fibromialgia a longo termo. [5]

Uma revisão sobre o treino da resistência tentou encontrar evidência dos benefícios do treino de resistência nas mulheres com fibromialgia. O exercício de resistência foi definido como o exercício que envolve o levantamento de pesos ou o uso de máquinas ou bandas elásticas que forneçam resistência ao movimento. Este estudo encontrou diferenças estatisticamente significativas favorecendo os grupos de treino de resistência, em relação aos grupos de controlo, na função multidimensional, função física, dor, sensibilidade e força muscular. As diferenças entre o treino de resistência e o treino aeróbico não foram estatisticamente significativas exceto na redução da dor, que é mais acentuada no grupo de exercício aeróbico. No que toca ao treino da flexibilidade, não houve diferenças estatisticamente significativas entre este e o treino de resistência exceto na função multidimensional e na dor, favorecendo o grupo do treino de resistência. A evidência de todos estes dados é baixa devido ao baixo número de estudos existentes. Mesmo assim parece evidenciar que o treino moderado a intenso da resistência melhora

parâmetros como a função multidimensional, a dor, a sensibilidade e a força muscular, senso ainda assim superado pelo benefício do treino aeróbico. [40] O exercício aeróbico mostrou um benefício pequeno a moderado no controlo da dor e benefício moderado a alto na qualidade de vida na fibromialgia noutra revisão sistemática. [10] Um outro estudo verificou os efeitos do treino e da interrupção do treino na fibromialgia, usando um programa de treino bissemanal misturando treino aeróbico e de resistência. O estudo foi conduzido durante um longo período de 30 meses intervalando 6 meses de treino com 6 meses sem treino. Neste estudo verificaram que as melhorias conseguidas a nível funcional com o treino são mantidas durante o período sem treino mas desaparecem eventualmente quando o exercício é descontinuado e que os benefícios do exercício podem ser mantidos por um período de até três anos. [41] Uma outra meta-análise tenta comparar a eficácia da fisioterapia dentro de água a outros tipos de tratamento, como o exercício físico feito em terra. Mas só encontrou evidências de benefício em relação aos grupos de controlo sem prática de exercício, em comparação a outros métodos de exercício não houve diferenças estatisticamente significativas. [42]

### **Outros tipos de terapias e medicina alternativa**

Terapias alternativas como técnicas de controlo corpo-mente e *mindfulness* têm recebido uma alta aceitação como complemento da TCC e até como alternativas não farmacológicas ao tratamento da fibromialgia. Estes tratamentos incluem exercícios de meditação, yoga e qigong (técnica chinesa que treina a postura, a respiração e a concentração nas intenções e objetivos), em adição ao treino da capacidade de estar completamente consciente do momento presente, sem julgar ou reagir a experiências internas (sentimentos, pensamentos ou emoções). Os resultados de uma revisão

sistemática que incluiu quatro estudos sobre este tema mostraram que estas terapias apresentam uma melhoria nos sintomas de dor, depressão, ansiedade e uma melhora da qualidade de vida em pacientes com fibromialgia. [37] Enquanto outra meta-análise mostra que as evidências de benefício do tratamento da *mindfulness* são contraditórias, com uma maioria de estudos apontando para um benefício ligeiro a moderado e outros que não encontram diferenças estatisticamente significativas entre o grupo sob tratamento e o grupo controlo. No entanto concluiu que certos tipos de terapia dirigida como terapia de redução do stress baseada em *mindfulness* e terapia cognitiva baseada em *mindfulness* são mais efetivas que que terapia com base em *mindfulness* não específica. [43]

Existem também as técnicas de *biofeedback*, o *neurobiofeedback*, que se baseia no uso de um *software* específico destinado a corrigir as anormalidades de ritmo da EEG de pacientes com fibromialgia através do reforço positivo das frequências desejadas e da inibição da amplitude não desejada. [37] Também existe o *biofeedback* com eletromiografia (EMG), onde os pacientes aprendem, através de um método similar usando EMG, a controlar e aliviar a sua tensão muscular. Numa meta-análise apenas o *biofeedback* baseado no EMG, mas não o baseado em EEG, mostrou benéfico a curto termo na redução da intensidade da dor na fibromialgia, sendo que este benefício foi definido como grande, e nenhum dos dois teve qualquer efeito nos sintomas de depressão, distúrbios do sono e fadiga ou sequer na qualidade de vida. [44]

Outra terapia alternativa envolve o uso de estimulação eletromagnética transcraniana repetitiva ou de estimulação de corrente direta transcraniana. As áreas estimuladas são normalmente o córtex motor primário e o córtex pré-frontal dorsolateral. Numa meta-análise de vários estudos, a maioria dos que usaram estimulação magnética, registaram uma diminuição significativa do nível da dor. No entanto, todos os estudos analisados que usaram estimulação de corrente direta registaram a mesma diminuição

significativa da dor. O uso destas terapias deve ser considerado particularmente para os doentes com fibromialgia que não responderam a outro tipo de terapias. [45] Um outro estudo usou estimulação nervosa elétrica transcutânea para o alívio da dor na fibromialgia, que atua por diminuição da excitabilidade central e por ativação central das vias moduladoras da dor. Este estudo mostrou uma diminuição significativa da dor a curto termo, apenas quando a estimulação está ativa, nos pacientes que receberam o tratamento, em comparação com o grupo de placebo e o grupo sem tratamento. [46] Ainda que um outro estudo, que usou igualmente a estimulação nervosa elétrica transcutânea durante um período alargado de doze semanas, não tenha conseguido observar diferenças significativas no controlo da dor entre o grupo que obteve este tratamento e o grupo controlo. Ressalvando no entanto que esta técnica pode ter importância no alívio imediato da dor. [47] Segundo uma meta-análise a balneoterapia tem um grande efeito na redução da dor na fibromialgia. [10] Uma revisão sistemática encontrou evidência de que o uso de balneoterapia, especialmente em associação com outro tipo de tratamento, é eficaz no controlo dos principais sintomas de fibromialgia como a ansiedade e a dor. Esta terapia é baseada em banhos de água quente mineral, normalmente doze, estendidos por um período de 2 semanas. [48] Outros tratamentos como acupuntura ou terapias de movimento meditativo como o qigong, o tai chi e o yoga parecem ter um efeito benéfico na sintomatologia da fibromialgia, tendo a acupuntura um efeito específico sobre a dor e as terapias de movimento meditativo um efeito holístico sobre a dor, os distúrbios do sono, a depressão, a fadiga e um aumento da qualidade de vida. No entanto, os artigos de revisão sobre estes temas concordam no facto de que são necessários estudos de melhor qualidade e com uma amostra maior de pacientes para os efeitos referidos serem considerados significativos. [49, 50]

## **Terapia farmacológica**

A fibromialgia é uma doença que cursa com desregulação de muitos mecanismos relacionados com a dor, como a sua percepção ou a modulação da mesma. Estudos apontam para o facto de muitos neurotransmissores terem as suas concentrações alteradas em áreas específicas do cérebro e da espinhal medula. [1, 5, 7, 17] Não é de espantar o uso de fármacos que modulam a neurotransmissão no tratamento da fibromialgia. No entanto, os pacientes com fibromialgia são muitas vezes afetados por uma miríade de sintomas aparentemente não relacionados. Este facto ajuda a perceber o porquê de não existir um fármaco que possa atuar em todos os potenciais sintomas da fibromialgia. [5] Fármacos diferentes são mais ou menos eficientes para o tratamento dos diferentes sintomas. A escolha do fármaco deve ser discutida com o paciente e deve ter como alvo o sintoma mais incapacitante, tendo em conta todos os possíveis efeitos secundários. [7]

### **Antidepressivos**

Os antidepressivos são os medicamentos mais estudados para o tratamento da fibromialgia. Existem diversos estudos que investigaram o efeito dos inibidores da monoamino oxidase (IMAO), dos inibidores da recaptção da norepinefrina (IRN), dos inibidores da recaptção da serotonina e norepinefrina (IRSN), dos inibidores selectivos da recaptção da serotonina (ISRS) e os antidepressivos tricíclicos (ATC) na sintomatologia da fibromialgia. [51] Nos Estados Unidos, vários fármacos antidepressivos têm nível de evidência 1A para tratamento da fibromialgia, sendo eles a amitriptilina e a ciclobenzaprina (ATC) e a duloxetina e o minalcipran (IRSN). [1] Os

IMAO não parecem ter um efeito significativo sobre a dor, os distúrbios do sono e a fadiga em comparação com o uso de placebo. [51]

Em uma metanálise os IRSN parecem ter efeitos significativos na dor, nos distúrbios do sono, na fadiga, na depressão e no aumento da qualidade de vida. O nível do efeito na dor foi considerado como pequeno e os efeitos restantes foram considerados como não substanciais. No cômputo geral, esta classe tem um número necessário tratar (NNT) para obter um alívio de 30% no alívio da dor de 10. [51] Um artigo de revisão que estudou os efeitos da duloxetina na fibromialgia. Apesar de ter um efeito significativo na dor, em média, para uma dose de 60 mg, o NNT para obter um alívio da dor superior a 50% era de 8. As doses de 30 mg ou inferiores pareceram não ser efetivas, apenas as doses de 60 e 120 mg se parecem correlacionar com um alívio da dor. Apesar de este estudo se basear no tratamento da dor, parece ter havido um benefício na qualidade de vida dos pacientes com doses de 30, 60 e 120 mg. [52] Um outro estudo duplamente cego estudou os efeitos do minalcipran na fibromialgia. Existiu um benefício clínico substancial no controlo da dor e no aumento da qualidade de vida independentemente do estado emocional do paciente. No entanto parece não haver efeitos na depressão e na ansiedade. O efeito principal do minalcipran é analgésico e parece ser dose-dependente, atuando maioritariamente a nível supra-espinhal, mais especificamente no aumento da neurotransmissão inibitória nos mecanismos cerebrais moduladores da dor. [53] Os efeitos secundários mais vezes reportados com o uso de IRSN são obstipação, insónia, secura da boca, cefaleia, náusea, hiperhidrose, palpitações e anorexia. [51]

Os efeitos dos ATC na dor, nos distúrbios do sono, na fadiga e no aumento da qualidade de vida parecem ser significativos em comparação com o placebo. O nível de efeito na dor e nos distúrbios do sono parece ser moderado, no entanto na fadiga e no aumento da qualidade de vida parece ser baixo. Esta classe tem um NNT para obter uma

redução de 30% do nível da dor de 4.9. [51] Um artigo de revisão estudou o efeito da amitriptilina na dor crônica e na fibromialgia. A análise dos dados mostrou alguma evidência de que o uso de 25 ou 50 mg de amitriptilina na fibromialgia era melhor que o uso de placebo. O seu efeito parece ser principalmente analgésico. [54] Os principais efeitos secundários reportados dos ATC foram sonolência, secura da boca e tonturas. [51]

Os ISRS têm também um efeito significativo no tratamento da dor, dos distúrbios do sono, da depressão e no aumento da qualidade de vida. O nível de efeito sobre a dor, a depressão e o aumento da qualidade de vida foram considerados baixos, e o sobre os distúrbios do sono não foi substancial. Têm um NNT para obter uma redução de 30% no nível da dor de 6.3. [51] O NNT para obter uma redução de 30% do nível da dor com a fluoxetina é de 1.64 segundo uma outra meta-análise. [7] Os efeitos secundários mais frequentemente reportados com o uso de ISRS são náusea, distúrbios do sono e impotência sexual. Na comparação entre a eficácia dos ACT e ISRS não parece haver diferenças estatisticamente significativas entre as duas classes. [51]

### Antiepiléticos

Para muitos países o uso de pregabalina tem um nível de recomendação 1A para o tratamento da fibromialgia. [9] O benefício do uso de outros antiepiléticos não é tão evidente, porque existem poucos estudos, a maior parte deles com um número baixo de participantes e com uma duração inferior a 4 semanas. [55] Os antiepiléticos são muitas vezes utilizados como terapia adjuvante, sendo adicionadas a outros fármacos que afetam outro tipo de vias da dor. [5] O mecanismo de ação da pregabalina inclui a ligação a canais de cálcio, modulando o influxo de cálcio e influenciando a neurotransmissão GABAérgica. [55] Assim eles inibem a libertação de neurotransmissores como o

glutamato e a substância P nas vias da dor. [5] Um outro estudo que utilizou a ressonância magnética funcional mostrou que a pregabalina influencia aspetos em toda a matriz da dor no cérebro. Além de registar simultaneamente uma redução no nível da dor e no limiar da dor com o seu uso. [56] Uma meta-análise de diversos estudos comparou o uso das doses de 300, 450 e 600 mg de pregabalina, mostrando para os diferentes resultados que a dose 450 mg é a que revela um menor NNT. De facto, o NNT para uma redução do nível da dor de 50% foi de 9.8, para uma redução de 30% o NNT foi de 6.6. [55] A pregabalina também mostra efeitos sobre outros sintomas como a fadiga, os distúrbios do sono e a ansiedade. [7] A gabapentina tem um mecanismo de ação semelhante ao da pregabalina, que lhe permite ter efeitos antiepiléticos, analgésicos e sedativos. O NNT da gabapentina para uma redução do nível da dor de 30% foi de 5.4 na mesma meta-análise. Outros antiepiléticos podem vir a ser usados, entre os quais a carbamazepina, a lamotrigina, a fenitoína, o topiramato, a oxcarbazepina, o ácido valpróico, o clonazepam e o levotirocetam, mas mais estudos, com um maior número de pessoas e durante maiores períodos de tempo têm de ser feitos para verificar a sua eficácia. O uso de antiepiléticos tem vários riscos, sendo que já foram relatados casos de discrasias sanguíneas e problemas cutâneos ameaçadores de vida, os efeitos secundários mais comuns são o *impairment* da função mental e motora, que limitam muito o seu uso, especialmente em idosos. [55]

#### Outros fármacos

Contrariamente ao que seria de esperar, o uso de opióides é desaconselhado na fibromialgia, devido aos seus efeitos secundários do seu uso crónico e pelo facto de sendo a fibromialgia um estado de amplificação central da dor, os pacientes assim tratados

poderem estar em risco de hiperalgesia induzida por opióides. [57] Outros estudos mostraram-se prometedores no uso de outras substâncias no tratamento da fibromialgia. Uma das mais interessantes é o oxibato de sódio, que se pensa melhorar a qualidade e a quantidade de sono de ondas lentas. [58] Como já referido, pensa-se que os distúrbios do sono possam estar envolvidos na etiologia da fibromialgia. [24] Esta substância mostrou ter efeitos substâncias sobre a dor e os distúrbios do sono, apesar de efeitos secundários como náuseas, tonturas, vômitos, insónias, ansiedade, sonolência, fadiga, espasmos musculares e edema periférico terem uma incidência igual ou superior a 5%. [58] Muitos antipsicóticos mostraram efeitos analgésicos, para além de alguns deles terem efeitos na depressão, na ansiedade e na qualidade do sono. Um artigo de revisão conclui que estudos não controlados mostraram que a olanzapina e a quetiapina poderiam ser usados no tratamento da fibromialgia, no entanto os pacientes com fibromialgia parecem ser particularmente sensíveis aos efeitos secundários da olanzapina, contraindicando o seu uso. Estudos randomizados mostraram que a quetiapina tem um efeito global sobre a sintomatologia da fibromialgia comparável ao efeito da amitriptilina. [59] Um outro estudo randomizado obteve benefícios na redução da dor com doses baixas de naltrexona (4,5 mg/dia). Este grupo teoriza que este efeito possa ser provocado pelo bloqueio dos recetores das células imunes, incluindo as células da microglia. [60] Alguns estudos apontam para o facto de que aproximadamente 50% dos pacientes com fibromialgia têm anormalidades da hormona do crescimento. A suplementação com hormona de crescimento em pessoas com fibromialgia severa e níveis baixos de fator de crescimento semelhante à insulina mostrou eficácia na redução do nível da dor com mais de 50% das pessoas a terem uma redução superior a 30%. [61] A creatina tem um papel fundamental no fornecimento rápido de energia durante a contração do músculo. Num estudo randomizado a suplementação dietética com creatina aumentou a capacidade funcional

dos membros superiores e inferiores nos pacientes com fibromialgia. [62] Estudos já apontaram para o facto de existir deficiência de coenzima Q10 nos pacientes com fibromialgia, esta deficiência correlaciona-se com disfunção mitocondrial e consequente stresse oxidativo, podendo contribuir para um processo inflamatório que pode estar na base da etiologia da fibromialgia. [25] Um estudo randomizado investigou o uso de suplementação com coenzima Q10 em pacientes com fibromialgia, notando um benefício sintomatológico geral bem como uma diminuição do stresse oxidativo a nível celular. [63]

## **CONCLUSÃO**

A fibromialgia é uma doença de etiologia ainda incerta, com um diagnóstico bastante subjetivo e com um tratamento em constante evolução. A sua prevalência depende dos métodos usados para considerar o diagnóstico como positivo, e varia entre 2 e 8%.

Entre todos os mecanismos propostos para a sua fisiopatologia destaca-se o da sensibilização central, onde se teoriza a existência de uma desregulação central das vias da dor. Esta teoria é suportada por estudos que encontraram uma resposta aumentada das áreas matriciais da dor, como o córtex sensitivo-motor, temporal, parietal e pré-frontal, a estímulos semelhantes em doentes com fibromialgia. Em parentes de primeiro grau de doentes com fibromialgia existe uma probabilidade 8,5 vezes maior de ter a doença. A ligação mais forte foi estabelecida com os marcadores genéticos da COMT. Além de várias síndromes psiquiátricas, como a depressão, serem mais prevalentes em indivíduos com fibromialgia, existe também a noção de que o stresse pós-traumático pode modificar a neuroplasticidade podendo estar assim também por trás de alguns casos de fibromialgia.

É também relevante notar que pessoas saudáveis com privação de sono desenvolvem sintomas de fibromialgia, e que os distúrbios do sono podem estar relacionados com a diminuição da concentração sérica de GH e que a GH já foi proposta como complemento terapêutico para a fibromialgia. Como sugerido pelas doenças com estado inflamatório crônico que também podem despoletar fibromialgia, a fibromialgia pode estar associada à inflamação. O stresse oxidativo aumentado pode levar também à inflamação, mesmo que ela não seja aparente. Outros mecanismos também foram propostos sem o mesmo grau de evidência. No entanto é importante destacar que a fibromialgia tem uma origem provavelmente multifatorial e que vários mecanismos diferentes, isoladamente ou em grupo, podem estar na sua origem.

Devido ao desconhecimento do mecanismo fisiopatológico exato da fibromialgia, o diagnóstico da mesma é sobretudo clínico. No entanto, com o evoluir do tempo e com o evoluir do entendimento da doença e do seu fenótipo extremamente variável, os critérios de diagnóstico tiveram de ir sendo alterados para incluir um grande número de sintomas e sintomatologias diferentes. Sendo que a dor generalizada continua a ser essencial para o seu diagnóstico, os critérios da ACR incluem agora também os sintomas cognitivos, a fadiga e os distúrbios do sono, bem como mais de 50 sintomas somáticos diferentes. É de notar também que, com a mudança de critérios houve também uma mudança de definição, o que leva a que indivíduos antes diagnosticados com fibromialgia a agora não serem compatíveis com os critérios e vice-versa. No entanto estes critérios continuam a ter uma forte variância diagnóstica entre examinadores.

Nada sobre o tratamento desta doença está ainda definido além da evidência de que o tratamento deve ser simultaneamente farmacológico e não farmacológico. As associações entre tratamentos parecem ser mesmo essenciais para o controlo da sintomatologia. O tratamento não farmacológico parece ter um alívio mais ubíquo da

sintomatologia. A TCC é uma das estratégias não farmacológicas com maior evidência, sendo usada em diferentes modalidades e associada a outros tipos de terapia como hipnose, *mindfulness*, ou *biofeedback*. Ela é particularmente importante no desenvolvimento por parte do paciente de estratégias de *coping* para reduzir o stress e induzir o relaxamento, algo que pode até diminuir a dor sentida pelo doente. Quase todas as abordagens incluem a psicoeducação, particularmente porque se pensa ser essencial o doente perceber a sua doença para se atingir um máximo de observância e eficácia terapêutica. A prática de exercício, particularmente de exercício aeróbico, parece ter um efeito benéfico, particularmente no aumento da qualidade de vida. Existem outras terapias como o movimento meditativo e a acupuntura que carecem de estudos de maior qualidade. A terapia farmacológica mais utilizada nestes casos não inclui analgésicos opióides, eles podem até ser prejudiciais. Inclui sim antidepressivos, particularmente os ATC e os IRSN e os antiepiléticos, particularmente a pregabalina. A terapia farmacológica tem um efeito mais específico, atuando particularmente na dor. Outras terapias farmacológicas andam a ser investigadas como o uso de antipsicóticos como a quetiapina (que pode ter um efeito importante também na depressão), o oxibato de sódio (que tem um efeito importante sobre os distúrbios do sono), a naltrexona e suplementações com GH, coenzima Q10 e creatina. Apesar de todas estas alternativas terapêuticas, o tratamento da fibromialgia ainda é pouco satisfatório, e estas aproximações têm muitas vezes por objetivo apenas ajudar a viver com a doença e não ter um alívio sintomatológico completo. Por estas razões será importante individualizar a terapêutica e utilizar sempre a mais adequada para aliviar os sintomas prementes do doente. Mais investigação é necessária para encontrar alternativas mais eficazes.

## BIBLIOGRAFIA

1. Clauw, D.J., *Fibromyalgia: a clinical review*. *Jama*, 2014. **311**(15): p. 1547-55.
2. Wolfe, F., et al., *The American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity*. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2010. **62**(5): p. 600-10.
3. Bennett, R.M., *Clinical manifestations and diagnosis of fibromyalgia*. *Rheum Dis Clin North Am*, 2009. **35**(2): p. 215-32.
4. Cagnie, B., et al., *Central sensitization in fibromyalgia? A systematic review on structural and functional brain MRI*. *Semin Arthritis Rheum*, 2014. **44**(1): p. 68-75.
5. Hawkins, R.A., *Fibromyalgia: a clinical update*. *J Am Osteopath Assoc*, 2013. **113**(9): p. 680-9.
6. Jensen, K.B., et al., *Patients with fibromyalgia display less functional connectivity in the brain's pain inhibitory network*. *Mol Pain*, 2012. **8**: p. 32.
7. Rahman, A., M. Underwood, and D. Carnes, *Fibromyalgia*. *Bmj*, 2014. **348**: p. g1224.
8. Wolfe, F., 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): p. 160-72.
9. Ablin, J., et al., *Treatment of fibromyalgia syndrome: recommendations of recent evidence-based interdisciplinary guidelines with special emphasis on complementary and alternative therapies*. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2013. **2013**: p. 485272.
10. Nuesch, E., et al., *Comparative efficacy of pharmacological and non-pharmacological interventions in fibromyalgia syndrome: network meta-analysis*. *Ann Rheum Dis*, 2013. **72**(6): p. 955-62.
11. Queiroz, L.P., *Worldwide epidemiology of fibromyalgia*. *Curr Pain Headache Rep*, 2013. **17**(8): p. 356.
12. Weir, P.T., et al., *The incidence of fibromyalgia and its associated comorbidities: a population-based retrospective cohort study based on International Classification of Diseases, 9th Revision codes*. *J Clin Rheumatol*, 2006. **12**(3): p. 124-8.
13. Maestu, C., et al., *Increased brain responses during subjectively-matched mechanical pain stimulation in fibromyalgia patients as evidenced by MEG*. *Clin Neurophysiol*, 2013. **124**(4): p. 752-60.
14. Loggia, M.L., et al., *Disrupted brain circuitry for pain-related reward/punishment in fibromyalgia*. *Arthritis Rheumatol*, 2014. **66**(1): p. 203-12.
15. Ge, H.Y., et al., *Descending pain modulation and its interaction with peripheral sensitization following sustained isometric muscle contraction in fibromyalgia*. *Eur J Pain*, 2012. **16**(2): p. 196-203.
16. Veldhuijzen, D.S., S.F. Sondaal, and J.M. Oosterman, *Intact cognitive inhibition in patients with fibromyalgia but evidence of declined processing speed*. *J Pain*, 2012. **13**(5): p. 507-15.
17. Fayed, N., et al., *Brain dysfunction in fibromyalgia and somatization disorder using proton magnetic resonance spectroscopy: a controlled study*. *Acta Psychiatr Scand*, 2012. **126**(2): p. 115-25.
18. Arnold, L.M., et al., *Family study of fibromyalgia*. *Arthritis Rheum*, 2004. **50**(3): p. 944-52.

19. Tammimaki, A. and P.T. Mannisto, *Catechol-O-methyltransferase gene polymorphism and chronic human pain: a systematic review and meta-analysis*. Pharmacogenet Genomics, 2012. **22**(9): p. 673-91.
20. Smith, S.B., et al., *Large candidate gene association study reveals genetic risk factors and therapeutic targets for fibromyalgia*. Arthritis Rheum, 2012. **64**(2): p. 584-93.
21. Lewis, J.D., et al., *Central sensitization as a component of post-deployment syndrome*. NeuroRehabilitation, 2012. **31**(4): p. 367-72.
22. Alciati, A., et al., *Psychiatric problems in fibromyalgia: clinical and neurobiological links between mood disorders and fibromyalgia*. Reumatismo, 2012. **64**(4): p. 268-74.
23. Bohn, D., et al., *The association among childhood maltreatment, somatic symptom intensity, depression, and somatoform dissociative symptoms in patients with fibromyalgia syndrome: a single-center cohort study*. J Trauma Dissociation, 2013. **14**(3): p. 342-58.
24. Spaeth, M., M. Rizzi, and P. Sarzi-Puttini, *Fibromyalgia and sleep*. Best Pract Res Clin Rheumatol, 2011. **25**(2): p. 227-39.
25. Cordero, M.D., et al., *Is inflammation a mitochondrial dysfunction-dependent event in fibromyalgia?* Antioxid Redox Signal, 2013. **18**(7): p. 800-7.
26. Heim, C., U. Ehler, and D.H. Hellhammer, *The potential role of hypocortisolism in the pathophysiology of stress-related bodily disorders*. Psychoneuroendocrinology, 2000. **25**(1): p. 1-35.
27. Jesus, C.A., D. Feder, and M.F. Peres, *The role of vitamin D in pathophysiology and treatment of fibromyalgia*. Curr Pain Headache Rep, 2013. **17**(8): p. 355.
28. Nugraha, B., et al., *Brain-derived neurotrophic factor and exercise in fibromyalgia syndrome patients: a mini review*. Rheumatol Int, 2012. **32**(9): p. 2593-9.
29. Klaver-Krol, E.G., et al., *Muscle fiber velocity and electromyographic signs of fatigue in fibromyalgia*. Muscle Nerve, 2012. **46**(5): p. 738-45.
30. Bazzichi, L., et al., *Fibromyalgia and sexual problems*. Reumatismo, 2012. **64**(4): p. 261-7.
31. Hauser, W. and F. Wolfe, *Diagnosis and diagnostic tests for fibromyalgia (syndrome)*. Reumatismo, 2012. **64**(4): p. 194-205.
32. McBeth, J. and M.R. Mulvey, *Fibromyalgia: mechanisms and potential impact of the ACR 2010 classification criteria*. Nat Rev Rheumatol, 2012. **8**(2): p. 108-16.
33. Hackshaw, K.V., et al., *A bloodspot-based diagnostic test for fibromyalgia syndrome and related disorders*. Analyst, 2013. **138**(16): p. 4453-62.
34. Hassett, A.L., et al., *Pain is associated with short leukocyte telomere length in women with fibromyalgia*. J Pain, 2012. **13**(10): p. 959-69.
35. Alok, R., et al., *Problem-focused coping and self-efficacy as correlates of quality of life and severity of fibromyalgia in primary fibromyalgia patients*. J Clin Rheumatol, 2014. **20**(6): p. 314-6.
36. Thieme, K. and D.C. Turk, *Cognitive-behavioral and operant-behavioral therapy for people with fibromyalgia*. Reumatismo, 2012. **64**(4): p. 275-85.
37. Lami, M.J., M.P. Martinez, and A.I. Sanchez, *Systematic review of psychological treatment in fibromyalgia*. Curr Pain Headache Rep, 2013. **17**(7): p. 345.
38. Castel, A., et al., *Multicomponent cognitive-behavioral group therapy with hypnosis for the treatment of fibromyalgia: long-term outcome*. J Pain, 2012. **13**(3): p. 255-65.

39. Orlandi, A.C., et al., *Improvement in pain, fatigue, and subjective sleep quality through sleep hygiene tips in patients with fibromyalgia*. Rev Bras Reumatol, 2012. **52**(5): p. 666-78.
40. Busch, A.J., et al., *Resistance exercise training for fibromyalgia*. Cochrane Database Syst Rev, 2013. **12**: p. Cd010884.
41. Sanudo, B., et al., *Effects of exercise training and detraining in patients with fibromyalgia syndrome: a 3-yr longitudinal study*. Am J Phys Med Rehabil, 2012. **91**(7): p. 561-9; quiz 570-3.
42. Lima, T.B., et al., *The effectiveness of aquatic physical therapy in the treatment of fibromyalgia: a systematic review with meta-analysis*. Clin Rehabil, 2013. **27**(10): p. 892-908.
43. Lakhani, S.E. and K.L. Schofield, *Mindfulness-based therapies in the treatment of somatization disorders: a systematic review and meta-analysis*. PLoS One, 2013. **8**(8): p. e71834.
44. Glombiewski, J.A., K. Bernardy, and W. Hauser, *Efficacy of EMG- and EEG-Biofeedback in Fibromyalgia Syndrome: A Meta-Analysis and a Systematic Review of Randomized Controlled Trials*. Evid Based Complement Alternat Med, 2013. **2013**: p. 962741.
45. Marlow, N.M., H.S. Bonilha, and E.B. Short, *Efficacy of transcranial direct current stimulation and repetitive transcranial magnetic stimulation for treating fibromyalgia syndrome: a systematic review*. Pain Pract, 2013. **13**(2): p. 131-45.
46. Dailey, D.L., et al., *Transcutaneous electrical nerve stimulation reduces pain, fatigue and hyperalgesia while restoring central inhibition in primary fibromyalgia*. Pain, 2013. **154**(11): p. 2554-62.
47. Mutlu, B., et al., *Efficacy of supervised exercise combined with transcutaneous electrical nerve stimulation in women with fibromyalgia: a prospective controlled study*. Rheumatol Int, 2013. **33**(3): p. 649-55.
48. Fraioli, A., et al., *Clinical researches on the efficacy of spa therapy in fibromyalgia. A systematic review*. Ann Ist Super Sanita, 2013. **49**(2): p. 219-29.
49. Langhorst, J., et al., *Efficacy and safety of meditative movement therapies in fibromyalgia syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials*. Rheumatol Int, 2013. **33**(1): p. 193-207.
50. Cao, H., et al., *Acupoint stimulation for fibromyalgia: a systematic review of randomized controlled trials*. Evid Based Complement Alternat Med, 2013. **2013**: p. 362831.
51. Hauser, W., et al., *The role of antidepressants in the management of fibromyalgia syndrome: a systematic review and meta-analysis*. CNS Drugs, 2012. **26**(4): p. 297-307.
52. Lunn, M.P., R.A. Hughes, and P.J. Wiffen, *Duloxetine for treating painful neuropathy, chronic pain or fibromyalgia*. Cochrane Database Syst Rev, 2014. **1**: p. Cd007115.
53. Matthey, A., et al., *Dual reuptake inhibitor milnacipran and spinal pain pathways in fibromyalgia patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial*. Pain Physician, 2013. **16**(5): p. E553-62.
54. Moore, R.A., et al., *Amitriptyline for neuropathic pain and fibromyalgia in adults*. Cochrane Database Syst Rev, 2012. **12**: p. Cd008242.
55. Wiffen, P.J., et al., *Antiepileptic drugs for neuropathic pain and fibromyalgia - an overview of Cochrane reviews*. Cochrane Database Syst Rev, 2013. **11**: p. Cd010567.

56. Kim, S.H., et al., *Evaluation of the effectiveness of pregabalin in alleviating pain associated with fibromyalgia: using functional magnetic resonance imaging study*. PLoS One, 2013. **8**(9): p. e74099.
57. Painter, J.T. and L.J. Crofford, *Chronic opioid use in fibromyalgia syndrome: a clinical review*. J Clin Rheumatol, 2013. **19**(2): p. 72-7.
58. Spaeth, M., et al., *Sodium oxybate therapy provides multidimensional improvement in fibromyalgia: results of an international phase 3 trial*. Ann Rheum Dis, 2012. **71**(6): p. 935-42.
59. Calandre, E.P. and F. Rico-Villademoros, *The role of antipsychotics in the management of fibromyalgia*. CNS Drugs, 2012. **26**(2): p. 135-53.
60. Younger, J., et al., *Low-dose naltrexone for the treatment of fibromyalgia: findings of a small, randomized, double-blind, placebo-controlled, counterbalanced, crossover trial assessing daily pain levels*. Arthritis Rheum, 2013. **65**(2): p. 529-38.
61. Cuatrecasas, G., et al., *Growth hormone treatment for sustained pain reduction and improvement in quality of life in severe fibromyalgia*. Pain, 2012. **153**(7): p. 1382-9.
62. Alves, C.R., et al., *Creatine supplementation in fibromyalgia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial*. Arthritis Care Res (Hoboken), 2013. **65**(9): p. 1449-59.
63. Cordero, M.D., et al., *Oral coenzyme Q10 supplementation improves clinical symptoms and recovers pathologic alterations in blood mononuclear cells in a fibromyalgia patient*. Nutrition, 2012. **28**(11-12): p. 1200-3.