

Cátia Daniela Rocha e Sousa

- Fibromialgia -
Doença, mercado e aprovação de medicamentos

Monografia realizada no âmbito da Unidade Estágio Curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas,
orientada pelo Doutor António Donato e apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Junho 2014



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Eu, Cátia Daniela Rocha Sousa, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o n.º 2009009241, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo da Monografia apresentado à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade Estágio Curricular.

Mais declaro que este é um trabalho original e que toda e qualquer afirmação ou expressão, por mim utilizada, está referenciada na Bibliografia desta Monografia, segundo os critérios bibliográficos legalmente estabelecidos, salvaguardando sempre os Direitos de Autor, à exceção das minhas opiniões pessoais.

Coimbra, 11 de Julho de 2014.

(Cátia Daniela Rocha Sousa)

O tutor:

(Doutor António Donato)

A aluna:

(Cátia Sousa)

Agradecimentos

Queria expressar os meus profundos agradecimentos ao Dr. António Donato na tutoria desta monografia, por todo o conhecimento que me inculuiu e por me orientar em toda a pesquisa. Por, em todos os momentos, ter estado disponível para responder-me às perguntas que me surgiam ao longo da realização da monografia e por ter esclarecido todas essas dúvidas.

Gostava também de agradecer a todos os restantes professores, ótimos profissionais, que me transmitiram todo o conhecimento que lhes foi permitido, contribuindo assim para a minha formação académica.

À minha família, especialmente aos meus pais, por todos os valores e apoio que me deram durante estes 22 anos.

À Faculdade de Farmácia de Universidade de Coimbra e a todos os meus amigos que comigo partilharam estes cinco anos na Universidade de Coimbra e fizeram destes, os melhores anos da minha vida.

A todos um MUITO OBRIGADA.

“Todos podemos controlar a dor
exceto aquele que a sente.”

William Shakespeare

Resumo

A fibromialgia foi classificada pela OMS em 1990 (com o código M79.0) e só passados dois anos foi conhecida como uma doença reumática, havendo ainda médicos que não consideram as queixas como reais.

Ainda há uma falha significativa no conhecimento da doença. Muitos médicos só consideram que é uma doença do foro psicológico, prescrevendo na maioria, relaxantes musculares, anti-inflamatórios ou, antidepressivos para aliviar os sintomas.

Nos EUA, são autorizados medicamentos que, na UE não foram aprovados com indicação na fibromialgia.

A fibromialgia é uma doença reumática de causa desconhecida e de natureza funcional, por vezes extremamente dolorosa, tornando-se desconfortável para o doente. Em Portugal tornou-se mais conhecida devido à intervenção de figuras públicas como Maria Margarida de Sousa Uva (mulher de Durão Barroso) e a jornalista Maria Elisa Domingues que se assumiram como portadoras desta doença.

Calcula-se que cerca de 200 mil portugueses sofram de fibromialgia.

Pretende-se promover a informação sobre esta patologia de forma a desmistificá-la perante os doentes e a sociedade em geral.

Uma vez que é uma doença com elevada incidência, torna-se pouco compreensível que os ensaios clínicos se encontram, na maioria, em fases precoces do desenvolvimento e que na Europa não foram aprovados, até hoje, medicamentos para a fibromialgia, mesmo que esta possa provocar incapacidade física e mental nas pessoas.

Palavras-chave: fibromialgia, OMS, EUA, UE

Abstract

Fibromyalgia has been classified by the OMS in 1990 (with the code M79.0) and only two years later was known as a rheumatic disease, however some doctors still do not consider complaints as real.

There is still a significant lack of understanding of the disease. Many doctors only consider it a disease of psychological conditions, prescribing mostly muscle relaxants, anti-inflammatory or anti-depressants to relieve symptoms.

In the EU some drugs, which are authorized in the USA, have not been approved for this indication on fibromyalgia.

Fibromyalgia is a rheumatic disease of unknown cause and functional nature, sometimes extremely painful, making it uncomfortable for the patient. In Portugal became

more known due to the intervention of public figures like Maria Margarida Sousa Uva (wife of Durão Barroso) and journalist Maria Elisa Domingues which are assumed to be carriers of this disease.

It is estimated that about 200 thousand Portuguese suffer from fibromyalgia.

It is intended to promote information about this disease in order to demystify it towards patients and society in general.

Since it is a disease with high incidence, it is not understandable that clinical trials are mostly at early stages of development and in Europe medications for fibromyalgia have not been approved until now, even though it may cause physical and mental disability in people.

Key-words: fibromyalgia, OMS, U.S.A, EU

Abreviaturas

ACR – Colégio Americano de Reumatologia- critérios de classificação

AIM – Autorização de Introdução no Mercado

CFS – Síndrome de fadiga crónica

CHMP – Comité dos Medicamentos para Uso Humano

DR – Doenças Reumáticas

EU – União Europeia

EUA – Estados Unidos da América

FM – Fibromialgia

GABA – ácido gama-aminobutírico

IL-8 – Interleucina- 8

NGF – Fator de crescimento do nervo

OMS – Organização Mundial de Saúde

SNC – Sistema nervoso central

SNRIs – inibidores da recaptção de noradrenalina e serotonina

SP – Substancia P

SSRIs – inibidores seletivos da recaptção da serotonina

TCAAs – antidepressivos tricíclicos

Índice

1- Introdução	9
2- Quadro clínico	11
3- Desequilíbrios químicos	13
4- Diagnóstico clínico	15
5- Tratamento	17
6- Mercado e aprovação de medicamentos	26
7- Conclusão	29
8- Referências bibliográficas	30

I. Introdução

Do grupo de doenças mais prevalentes em Portugal, afetando quase 40% da população, as doenças reumatológicas, são a primeira causa de consulta médica nos cuidados primários de saúde e o principal motivo de invalidez.¹

As DR podem atingir indivíduos de todas as idades e devem ser diagnosticadas atempadamente para não originar repercussões a nível psicológico, físico, social, familiar e económico. Para tal, os médicos de família devem fazer um esforço para identificar a patologia de forma mais precisa pois, existe uma variedade de tratamentos cada vez mais específicos.¹

As DR afetam o aparelho locomotor, causando dor, mobilidade limitada e incapacidade funcional.¹

É importante conhecer a localização da dor, pois esta pode ser articular, óssea, muscular, generalizada ou dor irradiada permitindo assim uma orientação do diagnóstico diferencial, do pedido de exames complementares e do diagnóstico definitivo.¹

Das DR, a Fibromialgia é uma síndrome de dor músculo-esquelética crónica, generalizada, e um transtorno de fadiga. Embora a sua causa ainda seja desconhecida, é amplamente considerada como um distúrbio do SNC. Sabe-se também que se sobrepõe frequentemente com uma variedade de outras condições, incluindo a síndrome de fadiga crónica (CFS), síndrome do cólon irritable e artrite reumatóide.²

As dores difusas têm origem nos tecidos moles (músculos, tendões e ligamentos) e não representam patologia articular ou óssea.¹ É uma síndrome com múltiplas causas e sintomas, além da dor muscular e fadiga, que são os sintomas predominantes, muitos pacientes desenvolvem distúrbios do sono e humor², cefaleias e depressão¹ e alterações cognitivas (por exemplo: memória, concentração).³

A FM é uma doença relativamente comum, atinge entre 2% a 4% da população adulta, sendo cerca de 5 a 9 vezes mais prevalente na mulher do que no homem, a idade de início dos sintomas oscila entre os 20 e os 50 anos de idade.³ As crianças e jovens, embora raramente, também podem sofrer de fibromialgia.¹

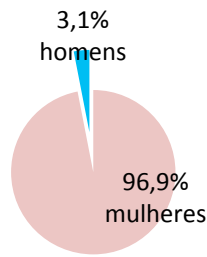


Gráfico 1: ilustra a diferença percentual de pessoas com fibromialgia do sexo masculino e feminino. Verifica-se uma grande prevalência no sexo feminino.

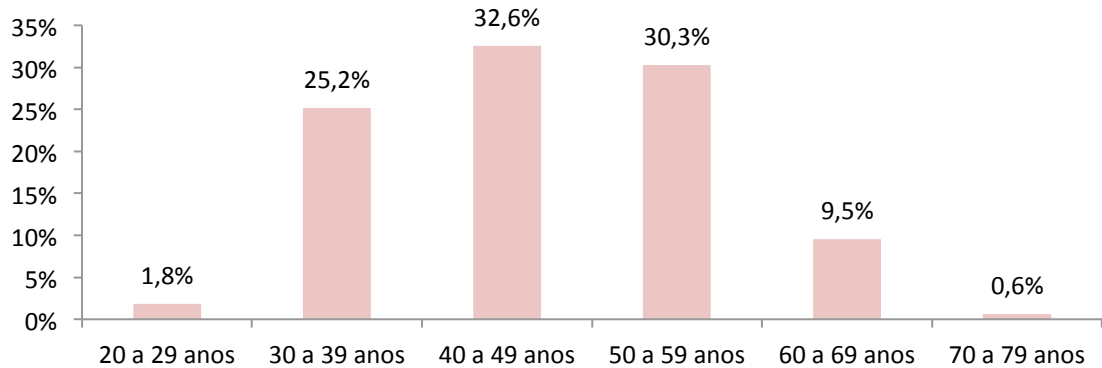


Gráfico 2: realça uma maior incidência da fibromialgia entre os 40 e os 59 anos de idade, existindo uma pequena percentagem de pessoas que entre os 20 e os 30 anos já sofrem de fibromialgia.

Em 1763, um médico francês (Michael D. Reynolds, 1983) descreveu a FM como um “reumatismo muscular” com sintomas incluindo “dor nas partes carnudas”, sem febre. Em 1904, o termo fibrosite entrou em uso, porque pensava-se que os sintomas eram causados por uma inflamação do tecido fibroso ao longo dos músculos.⁴

Na década de 1970, o conceito fibrosite foi desenvolvido.⁴ Anos mais tarde, trabalhos de investigação demonstraram que não havia inflamação (Clauw & Crofford, 2003).²

Os últimos trabalhos nesta área sugerem que a dor da fibromialgia não se origina a partir de um trauma, inflamação ou lesão do nervo, mas parece ser devida a uma perturbação no processamento da dor que se origina no cérebro.²

Um dos problemas desta patologia é o fato de existirem medicamentos que são aprovados fora da EU e dentro da EU não o são. Isto gera uma controvérsia a nível do tratamento, as pessoas queixam-se dos mesmos sintomas, mas não podem ser formalmente tratadas com os mesmos medicamentos. E porquê? Os EUA continuam a desenvolver estratégias de tratamento, e a apostar na saúde e na investigação.

Será que na Europa só por ter sido difícil a aceitação formal da FM, o fato de ter sido difícil o estabelecimento de critérios de diagnóstico, etiologia, etc. tornou impossível a

investigação e aceitação dos tratamentos já anteriormente aceite nos outros continentes? Estas são questões para às quais não existem muitas respostas.

2. Quadro clínico

Até recentemente, era comum pensar-se que a FM era uma simples manifestação de depressão ou alguma doença psicológica relacionada. No entanto, a prevalência da depressão na fibromialgia é apenas de 40% comparando com a artrite reumatoide, que é uma condição inflamatória somática.²

A dor associada à fibromialgia parece envolver vários componentes fisiológicos da nociceção. Assim a percepção anterior de que a dor era psicossomática foi substituída pelo reconhecimento de descobertas científicas relevantes. Como resultado, a desordem foi caracterizada como um modelo humano para a alodinia generalizada.²

Além da dor e fadiga, que são os sintomas predominantes, muitos doentes desenvolvem frequentemente distúrbios do sono e humor, embora se pense que estes sejam uma resposta secundária à doença.²

A dor na fibromialgia pode, muitas vezes ser grave o suficiente para interromper o trabalho e atividades diárias.²

Detalhadamente são estes os sintomas normalmente associados à fibromialgia:

1. Dor – (sintoma mais evidente na FM) crónica e difusa por todo o corpo, a dor é descrita pelos doentes como queimadura, ardor ou picada. A intensidade oscila ao longo do dia devido ao esforço físico, clima, qualidade do sono e do estado emocional do doente.⁵ Geralmente, os músculos encontram-se contraídos e dolorosos quando tocados ou durante o movimento e, no seu interior existem alguns pontos que, quando pressionados resultam numa dor inicialmente local que passado alguns segundos irradia a uma região vizinha. A localização desses pontos variam de pessoa para pessoa, mas existem alguns que são comuns, e são um sinal importante para o diagnóstico da fibromialgia. São denominados de pontos gatilho ou pontos fibromiálgicos;⁶
2. Fadiga – às vezes descrita como “fadiga cerebral”, mais intensa de manhã, agravando a meio da tarde e não melhora com o descanso. Os doentes que a referem têm dificuldade de concentração e falta de energia, ficando exaustos à mínima tarefa, e descrevendo-se como se sentissem um caso crónico de gripe;^{2, 5}



Figura 1

3. Rigidez matinal – queixa comum ao acordar ou depois de longos períodos na mesma posição, independentemente de estar de pé ou sentado;⁵
4. Distúrbio do sono – a maioria dos doentes apresentam este sintoma, em que podem até adormecer sem muita dificuldade, mas o sono profundo é interrompido por explosões de atividade do cérebro que se encontra acordado.² De manhã acordam mais cansados do que quando se deitaram;⁵
5. Ansiedade/depressão – estes doentes foram classificados como doentes do foro psiquiátrico, pois apesar de apresentarem queixas de dor e fadiga intensas, têm análises normais e não apresentam alterações noutros exames, radiológicos por exemplo. Ao fim de algum tempo, a família e todos os que o rodeiam não acreditam nessas queixas e o doente passa a ser considerado como um indivíduo conflituoso e que inventa queixas para se escapar às suas responsabilidades. Esta situação é preocupante, porque sendo verdadeiras as queixas, são desvalorizadas pelos outros. Também as consultas médicas com clínicos com pouca experiência nestes casos, levam o doente a sentir-se incompreendido e sozinho, porque ninguém o pode ajudar;⁶
6. Dores de cabeça ou enxaqueca – são observadas em cerca de metade dos doentes;²
7. Intestino e/ou bexiga irritável – cerca de 40-70% dos doentes apresentam sintomas gastrointestinais incluindo, obstipação, diarreia, dor abdominal e náuseas;²
8. Hipersensibilidade química – são frequentes reações a determinados cheiros e ruídos, a luzes intensas, a medicamentos, alimentos e produtos de limpeza e higiene.⁵

Para uma intervenção precoce e prevenção secundária e terciária é importante o conhecimento e deteção dos sinais de alerta para evitar o agravamento da FM e posteriores complicações. Existem fatores de risco associados a estados de dor crónica generalizada:⁷

- o sexo feminino;
- a idade entre os 40 e 60 anos;
- o baixo rendimento económico;
- o baixo nível educacional;
- estado civil de divorciados/separados.⁷

Existem também sinais de alerta como:

- história familiar da doença;
- síndrome dolorosa prévia;
- traumatismo vertebral;
- história de depressão/ansiedade;

- alterações do sono;
- disfunção emocional significativa;
- dor relacionada com a prática profissional.⁷

3. Desequilíbrios químicos

Alterações significativas no SNC e periférico foram descobertas e a maioria dos investigadores desta área consideram a fibromialgia um estado de dor central (fibromialgia Rede, 2003). Vários desequilíbrios químicos foram identificados em doentes com FM.²

- Substância P no fluido espinal foi demonstrada ser três vezes superior à verificada nas pessoas sem doença (Russell *et al.*, 1994);²
- *Nerve Growth Factor* (NGF) tem demonstrado ser quatro vezes superior do que nos indivíduos saudáveis (Giovengo *et al.*, 1999);²
- Aumento da produção de óxido nítrico no fluido espinal e no sangue periférico de doentes com FM (Larson *et al.*, 2000, Bradley *et al.*, 2000).²

As citocinas pró-inflamatórias são produzidas em excessos nestes doentes apontando para uma rotura no eixo Th1/Th2 do sistema imunitário (Wallace *et al.*, 2001; Salemi *et al.*, 2003; Gur *et al.*, 2003; Gur *et al.*, 2002). O estudo de 2003 por Ali Gur *et al.*, demonstrou que o aumento das citocinas está relacionado com anormalidades no fluxo do sangue no cérebro. Em 2002 tinha demonstrado que os níveis de interleucinas-8 correspondem com a intensidade da dor.²

Investigadores propuseram que as citocinas pró-inflamatórias produzidas por células gliais ativadas dentro do SNC podem desempenhar um papel na etiologia e patologia da fibromialgia. IL-8 foi implicada no estudo de caracterização genética, utilizando micro-matrizes em doentes que satisfaziam os critérios de síndrome de fadiga crónica. Embora os resultados de SP e NGF sejam elevados, a investigação conduzida por Giovengo *et al.* 1999, indica que a SP e NGF elevadas não estão no centro da etiologia da fibromialgia.²

Na verdade, os antagonistas dos recetores NK1 só são suscetíveis de ajudar doentes com fibromialgia quando são administrados em conjunto com um opióide e noradrenalina. O metabolito da noradrenalina é anormalmente baixo no fluido espinal de pacientes com fibromialgia e o mesmo acontece com a serotonina e a dopamina (Jasmin *et al.*, 2002; Russel *et al.*, 1992).²

As alterações do metabolismo da serotonina levam a uma redução na atividade do Sistema Inibidor de Dor, consequentemente uma elevação da resposta dolorosa frente a estímulos que provocam dor ou até mesmo o aparecimento de dor espontânea. Foram

detetados níveis reduzidos de serotonina no soro, assim como os níveis dos seus precursores. O mesmo acontece com os níveis de recetores plaquetários e séricos para essa substância. Uma outra hipótese para os níveis baixos de serotonina é a diferença funcional deste neurotransmissor nos indivíduos com FM.⁸

Foi detetado um polimorfismo no gene codificador do recetor da serotonina nestes doentes. Este recetor 5-HT₃, encontra-se no Sistema Nervoso Central e periférico e pode também ser encontrado noutras células; regula a libertação de neurotransmissores e neuropeptídeos como a dopamina, colecistoquininas, acetilcolina, GABA, substância P e a serotonina. Foi demonstrada também a sua função no controlo da transmissão sensitiva, processo da dor e controlo da ansiedade.

Uma ação não coordenada dos mecanismos de nociceção e inibição da dor resultam numa perceção aumentada da dor.⁸

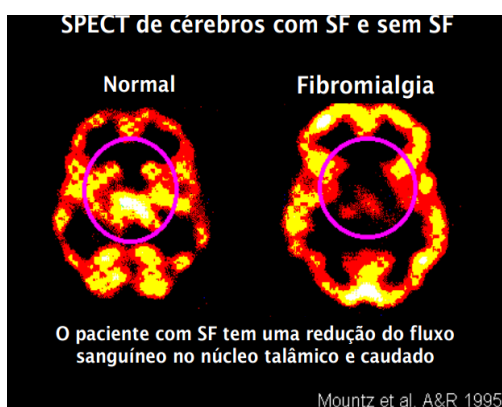
Foram encontrados achados em imagens funcionais do encéfalo que evidenciam a diferença do fluxo sanguíneo nos indivíduos com FM e também alterações no processamento da dor cortical/subcortical na fibromialgia.

4. Diagnóstico Clínico

Fibromialgia é conhecida por se sobrepôr com uma variedade de outras condições, incluindo a síndrome de fadiga crónica, síndrome de pernas inquietas, síndrome pré-menstrual, síndrome do cólon irritável, lúpus, enxaqueca e artrite reumatóide.²

Do ponto de vista de um médico é importante ter em conta esta questão, porque a

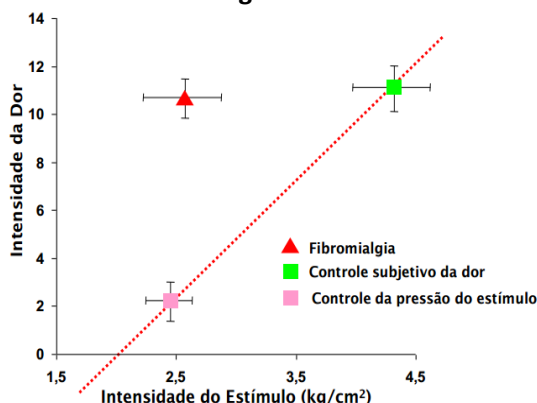
Figura 2



patologias/síndromes pode afetar o diagnóstico e tratamento.

O diagnóstico de uma dor crónica que um doente recebe numa primeira avaliação é muitas vezes mascarado por um sintoma de uma outra queixa. Por exemplo, dor muscular

Figura 3



generalizada é suscetível de ser diagnosticada por reumatologistas como síndrome de fibromialgia. No entanto, uma pessoa que é superada pela extrema fadiga e sintomas de gripe pode consultar um especialista em doenças infecciosas e receber o diagnóstico de síndrome de fadiga crónica.²

Na maioria dos casos, os doentes podem ter mais que uma síndrome. Estudos indicam a fibromialgia como uma comorbidade comum com outras condições:

- Um estudo descobriu a síndrome do colón irritável em 77% dos pacientes com síndrome de fibromialgia (Aaron *et al.*, 2000);
- Dois estudos encontraram 53% dos pacientes com síndrome de fadiga crónica em 70% dos pacientes com fibromialgia (White *et al.*, 2000; Buchwald & Garrity, 1994);
- Vários estudos têm mostrado que a fibromialgia esta presente entre 1 e 65% de pacientes com lúpus eritematoso sistémico (Otsuni *et al.*, 2002; Valencia-Flores *et al.*, 2004; Grate *et al.*, 1999; Neumann & -Buskila, 2003);
- Um estudo encontrou fibromialgia em 17% dos pacientes com artrite reumatoide (Wolfe & Michaud, 2004);
- Um estudo encontrou FM em 35% dos doentes com enxaquecas (Peres *et al.*, 2001).²

A fibromialgia não é uma novidade, mas tem sido notoriamente difícil de diagnosticar, devido a não poder ser identificada em testes laboratoriais ou raios-x. Muitos dos seus sinais e sintomas são encontrados noutras situações.

Dois cientistas Canadianos desenvolveram uma maneira de diagnosticar a fibromialgia em 1970 e, em 1990 um Comitê Internacional publicou requisitos, que são agora aceites para o diagnóstico. São os requisitos do *American College of Rheumatology* que representam uma ampla ferramenta de diagnóstico.²

De acordo com estes critérios, uma vez que as outras condições médicas foram descartadas através de exames e histórico do paciente, o diagnóstico depende de dois sintomas principais: dor generalizada por mais de 3 meses e dor em pelo menos 11 dos 18 pontos dolorosos.² Se ambos os critérios são satisfeitos, então os doentes têm FM.¹

1. Dor generalizada

“A dor é considerada generalizada quando se verificam todas as seguintes: dor do lado esquerdo e dor do lado direito do corpo, dor acima da cintura, dor abaixo da cintura e dor no esqueleto axial (coluna cervical ou tórax anterior ou coluna dorsal ou coluna lombar).”¹

2. Dor à palpação digital em pelo menos 11 dos 18 pontos *

“A dor, à palpação digital, deve estar presente em pelo menos 11 dos 18 pontos bilaterais e simétricos”¹

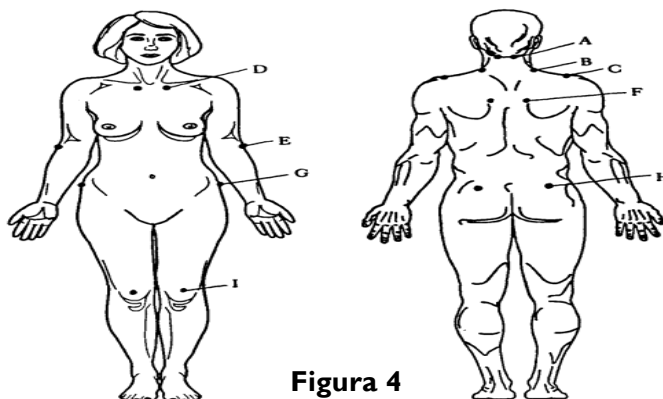


Figura 4

*a apalpação digital deve ser feita com uma força de 4 quilogramas, aproximadamente¹.

A	Occipital: bilateral, nas inserções do músculo suboccipital
B	Cervical inferior: bilateral, na face anterior dos espaços intertransversários de C5 a C7
C	Trapézio: bilateral, no ponto medio do bordo superior do músculo
D	Segunda costela: bilateral, imediatamente para fora da junção costochondral da 2ª costela e na face anterior
E	Epicôndilo: bilateral, 2 centímetros externamente ao epicôndilo
F	Supra-espinhoso: bilateral, na origem do músculo acima da espinha da omoplata junto do bordo interno
G	Grande trocânter: bilateral, posterior à proeminência trocantérica
H	Glúteo: bilateral, no quadrante superior-externo da nádega no folheto anterior do músculo
I	Joelho: bilateral, na almofada adiposa interna, acima da entrelinha articular

Legenda da figura 4¹

Apesar de proporcionar benefícios no diagnóstico, estes critérios foram alvo de críticas, pois referem-se apenas à dor difusa como o único sintoma e esquecem-se de outros sintomas, não menos importantes como a fadiga, problemas no sono e distúrbios cognitivos. Também foram alvo de crítica, devido ao facto de nos homens com fibromialgia a positividade dos pontos dolorosos acontecer com uma frequência menor do que nas mulheres. Sendo o limiar de dor nos homens superior ao das mulheres, não será tão útil a aplicação destes critérios no homem.⁹

Em 2010, devido a estas questões, o comitê de estudos para a fibromialgia do ACR, elaborou novos critérios para o diagnóstico da FM, considerando outros sintomas para além da dor. Na tabela seguinte, marcam a intensidade dos sintomas ao longo de 7 dias.

Fadiga (Cansaço ao executar atividades)	0	1	2	3
Alterações do sono (acordar cansado)	0	1	2	3
Sintomas cognitivos (dificuldade de memória, concentração, etc.)	0	1	2	3
Sintomas somáticos (dor abdominal, dor de cabeça, dor muscular, dor nas juntas, etc.)	0	1	2	3

Tabela I - escala de gravidade dos sintomas⁹

Os doentes relatam fatores que agravam a dor como o frio, a humidade, ansiedade, fadiga e tensão e fatores que aliviam como o calor, o tempo seco e o facto de estarem de férias¹.

5. Tratamento

A dor é um sintoma predominante da fibromialgia que aflige quase todos os doentes, mas a maioria das estratégias terapêuticas proporcionam um alívio insatisfatório desta. Há um consenso em que há uma grande necessidade de melhorar e controlar a dor na FM.²

Ensaio clínicos aleatorizados mostram uma variedade de medicamentos testados nesta patologia, mas o nível real de alívio da dor oferecido por estes agentes, raramente é muito significativo.²

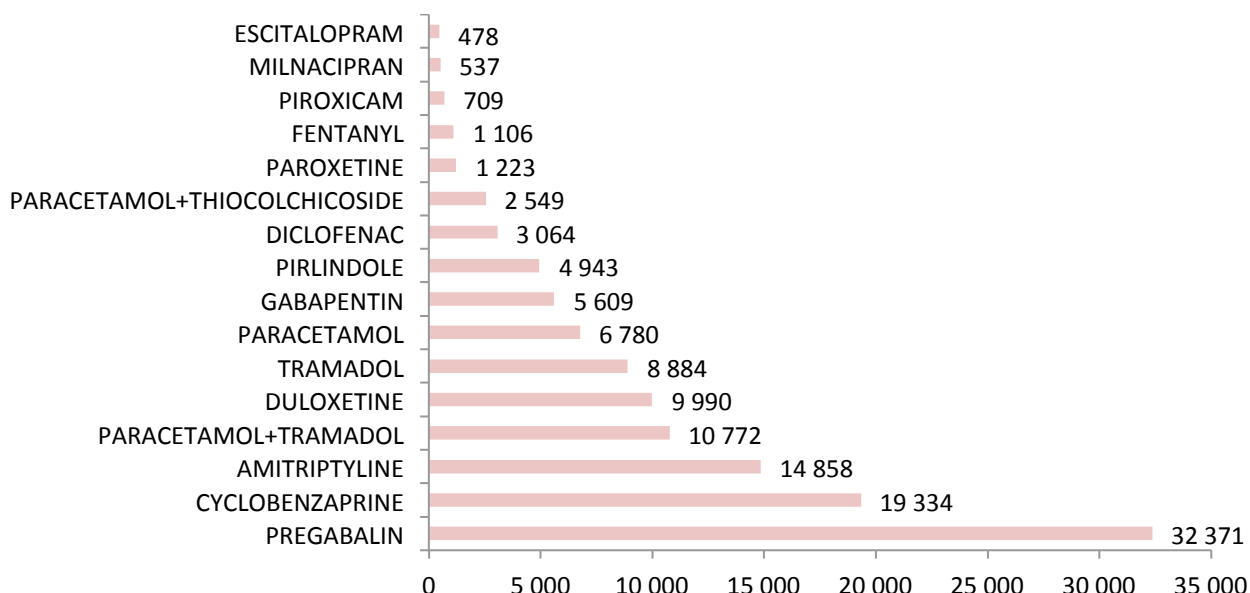


Gráfico 3: demonstra o número de embalagens, por princípio ativo, vendidas em Portugal em doentes com fibromialgia.

Para além do controlo da dor, a melhoria da gestão dos distúrbios do sono é comumente identificada como uma necessidade não satisfeita na FM. De acordo com Wolfe *et al.*, 1990, a insónia afeta de forma pronunciada 86% dos doentes. A privação do sono pode agravar a fadiga, bem como sintomas psicológicos secundários como a depressão. Dada a extensão do problema, os distúrbios do sono na fibromialgia representam um alvo interessante para as empresas farmacêuticas que desenvolvam medicamentos que pretendam dar resposta a esta necessidade.²

O tratamento ideal requer uma abordagem multidisciplinar, com uma combinação de tratamento farmacológico e não-farmacológico adaptado de acordo com a intensidade da dor, função e características associadas como, a depressão, fadiga e distúrbios do sono, que devem ser discutidas com o doente.¹⁰

Os Reumatologistas são os prescritores mais relevantes na fibromialgia, embora a promoção dos medicamentos pela indústria farmacêutica esteja extremamente condicionada na Europa, uma vez que se trataria de um incentivo à utilização *off-label*. Existe um consenso na comunidade médica, de que a farmacoterapia para esta patologia tem sido mais bem-sucedida com agentes que atuam no SNC, como antidepressivos, analgésicos e anti convulsionantes. Atualmente, o tratamento da FM baseia-se num processo de tentativa e erro. Os especialistas para quem o doente é encaminhado, baseiam-se na maioria das vezes, nos sintomas predominantes. Nos EUA e EU, os doentes primeiro são encaminhados para uma consulta de cuidados primários e só depois para um reumatologista para reavaliar e definir um tratamento. Os especialistas nesta área acreditam que a avaliação e o tratamento de doentes fibromiálgicos devem ser conduzidos também, por outros especialistas em distúrbios do SNC.²

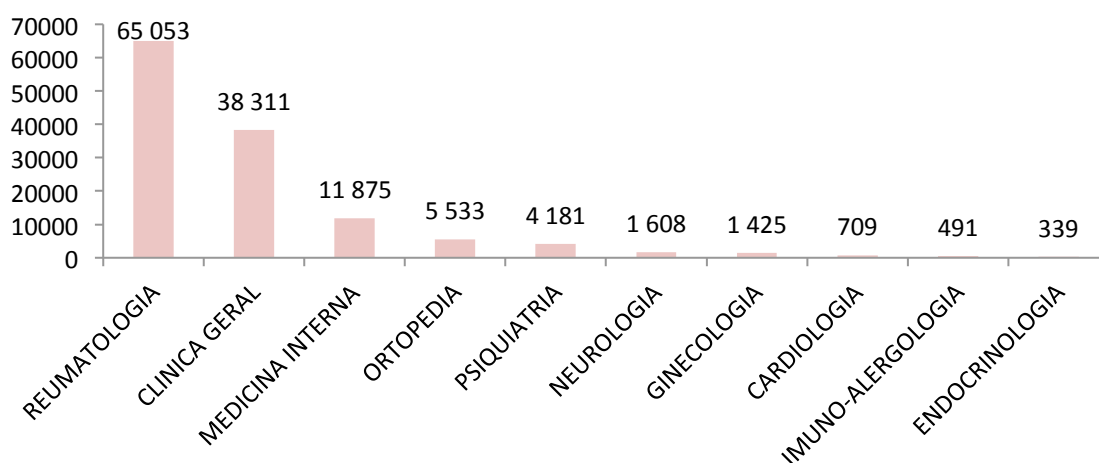


Gráfico 4: demonstra que a reumatologia é a especialidade médica mais procurada em Portugal, seguindo-se a clinica geral.

Continuam a ser prescritos regularmente fármacos anti-inflamatórios não esteróides, apesar de não existir evidência que suporte a sua utilização no tratamento da fibromialgia. O uso destes, pode ser explicado, por uma falta de informação do prescritor, e assumidos como uma forma de tratar ou aliviar condições inflamatórias co mórbidas concomitantes.²

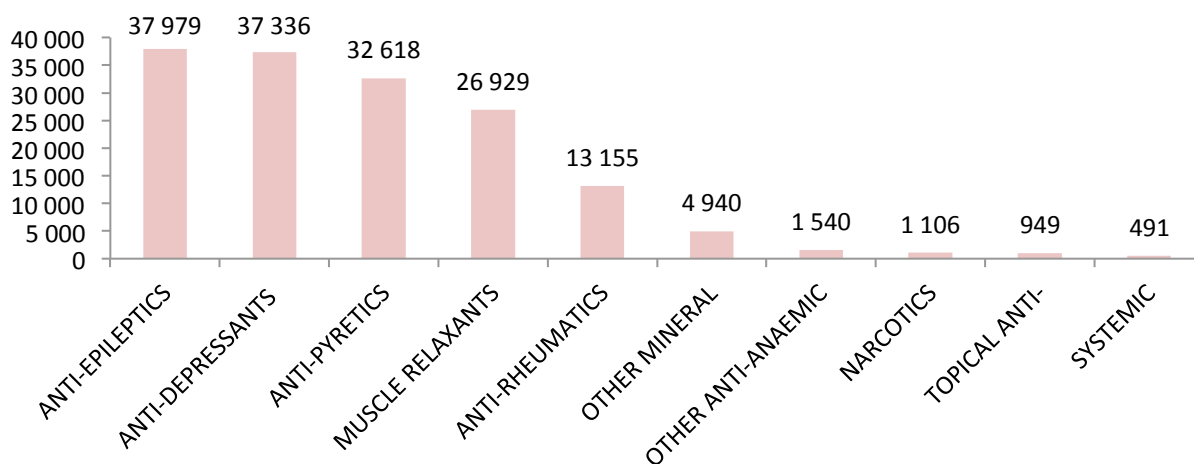


Gráfico 5: ilustra a elevada prescrição, em Portugal, de anti-epiléticos e antidepressivos relativamente aos outros medicamentos para a fibromialgia.

Recentemente, o objetivo do tratamento é desenvolver uma abordagem individualizada tendo em conta a natureza dos sintomas, a gravidade, o nível de stress, o acesso a clínicos e co morbilidade psiquiátrica associada. Seguem-se quatro abordagens, que usadas preferencialmente em conjunto, podem efetivamente tratar a fibromialgia.²

1. **Educação** (entender e gerir)²

A maioria dos doentes pensa que só doenças muito graves originam dores intensas. É muito comum pensar-se assim, mas é uma generalização inapropriada uma vez que, pelo contrário, muitas doenças ósseas ou musculares graves, que colocam a vida em risco, não causam dores articulares intensas. A FM, que não causa deformação nas articulações, nem compromete órgãos internos (rim, pulmão, etc.), nem necessita de intervenção cirúrgica, pode causar dores muito intensas. É importante que o doente saiba, pois frequentemente têm a ideia de que patologias dolorosas deste tipo os deixarão presos a uma cadeira de rodas. A falta de evidência em análises, radiografias e outros exames levam-nos a duvidar da origem da dor e da existência de doença.⁶

É importante, que o médico acredite nas suas queixas algicas, que compreenda a sua intensidade e que até dê um nome técnico a esta patologia, porque isso trará alívio e confiança ao doente. Também, e não menos importante, o cônjuge e a família devem apoiar, acompanhar e perceber a melhor forma de ajudar o doente, pois também serão importantes no tratamento.⁶

Assim a primeira consulta é importantíssima. O relacionamento com o médico, a atenção e o tempo que este disponibiliza são fulcrais, por exemplo para tirar as suas dúvidas, relembrar ou, avisar dos fatores de agravamento, das possibilidades de tratamento disponíveis, e aconselhá-lo acerca da atitude que tem de assumir.⁶

2. **Relaxamento** (alívio da tensão e ansiedade)²

3. **Exercício** (flexibilidade e aptidão cardiovascular)²

Para não desencadear dores, estes doentes remetem-se a um estado de imobilização, tornando os músculos sensíveis ao movimento e ao esforço e podem facilmente sofrer pequenas lesões traumáticas, que podem desencadear novas crises de fibromialgia. Os doentes encontram-se assim com uma deficiente condição física, com redução da força e da flexibilidade muscular.⁶

A prática regular de exercício físico, reduz a intensidade da dor e da fadiga que são os sintomas mais incapacitantes da FM. O programa de exercício tem de ser individualizado, tendo em conta a condição física de cada doente, as suas preferências e necessidades. Deve ser acompanhado por um familiar ou amigo para estabelecer um compromisso de assiduidade, para que o doente não abandone o programa à primeira dificuldade, o que é comum nos dois primeiros meses de exercício. Os incrementos de atividade devem ser introduzidos muito lentamente e progressivamente. Devem incluir exercícios que fortaleçam os músculos, para aumentar a capacidade aeróbica e para melhorar a flexibilidade.⁶

A atividade aeróbica melhora a resistência ao esforço cardio-vascular e a performance dos músculos. A bicicleta estática, a marcha e a hidroginástica em piscina aquecida, são as formas de exercício aeróbico mais comuns.⁶

4. **Farmacoterapia** (diminuição da dor e melhorar outros sintomas como distúrbios do sono e transtornos de humor).²

Em 2007 existiam mais de 20 medicamentos em desenvolvimento para o tratamento potencial da FM, cerca de metade dos candidatos do *pipeline* estavam aprovados para outras indicações como a dor neuropática, depressão e distúrbios do sono. A fibromialgia representaria para as empresas farmacêuticas, uma estratégia de gestão do ciclo de vida de medicamentos já comercializados.²

Nesse mesmo ano, a *Pfizer* submeteu para apresentação o *Lyrica* nos EUA, a *Lilly* submeteu o *Cymbalta* e a *Pierre Fabre* o *Milnacipram*. Após aprovação pela FDA, já se previa um aumento dramático no valor do mercado, do diagnóstico e das taxas de tratamento. Além do mais, o processo de autorização pela FDA foi rápido, de modo a permitir substituir o uso *off-label* de antidepressivos como terapia dominante.²

Medicamento	Mecanismo de ação	Fabricante	Licença (s)	Estado	País / região
Duloxetina (Cymbalta)	sNRI	Eli Lilly	n/a	Fase III	EUA
Pregabalina (Lyrica)	Alfa- 2 delta ligante	Pfizer	n/a	Fase III	EUA
Milnacipran	sNRI	Pierre Fabre SA	Cypress, Forest	Fase III	EUA
Desvenlafaxina (Pristiq)	sNRI	Wyeth	n/a	Fase III	EUA
Xyrem	Alfa-2 delta ligante	Jazz	Valeant	Fase III	EUA, Europa
Tropisetron (Navoban)	Antagonista 5-HT	Novartis AG	n/a	Fase III	EUA
Lunesta	Recetor GABA-A	Sanofi- Aventis	Sepracor	Fase III	EUA

Tabela 2: medicamentos em desenvolvimento em 2007, DATAMONITOR

A maioria dos ensaios foram e são realizados nos Estados Unidos da América, onde existe maior receptividade para a indicação e também por, dado o compromisso da FDA, apresentar o caminho mais claro para a aprovação regulamentar.²

Para além da disponibilização de medicamentos, a realização de programas educacionais, campanhas de *disease awareness* com consciencialização sobre a doença entre doentes com fibromialgia não diagnosticada e melhorando o conhecimento médico, sobre tratamentos e condições disponíveis permitirão desenvolver este mercado.²

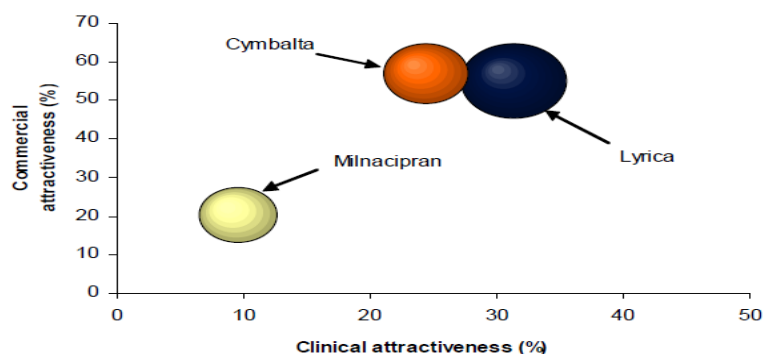


Figura 4: ilustra a análise competitiva dos principais produtos. O tamanho da bolha representa o pico total da estimativa de vendas nos EUA e nos 5EU dos medicamentos no período de 2007-2016. Visto não haver uma aprovação formal na EU, pode não ter ocorrido desta forma.²

Estudos sobre o tratamento da FM, abordam a questão das co-morbilidades de maneiras diferentes. Uma série de ferramentas úteis foram desenvolvidas para os médicos e investigadores medirem os efeitos das diversas intervenções na fibromialgia, tais como a escala visual analógica (VAS) que mede a intensidade da dor; o questionário do impacto da fibromialgia (FIQ) que mede a qualidade de vida, entre outras. Existe uma alta taxa de abandono dos doentes durante os programas de avaliação da fibromialgia. Em estudos com duração de três meses ou mais meses, pelo menos 30% dos inscritos desistem, o que deturpa as análises dos dados resultantes. Muitos abandonam os ensaios clínicos por razões de falta de eficácia ou efeitos adversos intoleráveis dos medicamentos avaliados. É necessário que os investigadores encontrem estratégias para contornar este problema.⁴

Atualmente, três medicamentos estão disponíveis nos EUA com indicação no tratamento da fibromialgia, são eles a pregabalina, a duloxetina e milnacipran. Além disso, um certo número de outros medicamentos têm sido estudados para o tratamento da FM. Existe uma grande variabilidade na extensão e rigor da evidência disponível.⁴

Antidepressivos tricíclicos e ciclobenzaprina

O mecanismo na qual os TCAs melhoram os sintomas da FM não são totalmente compreendidos. Os TCAs inibem a recaptção da serotonina e noradrenalina nos neurónios da coluna vertebral, aumentando assim a concentração sináptica, resultando num efeito analgésico através da ação dos neurotransmissores nas vias descendentes da dor. Entre os membros da família dos TCAs, a amitriptilina é a molécula mais bem estudada no que diz respeito ao tratamento da fibromialgia; nortriptilina e imipramina foram estudadas em menor grau.⁴

Amitriptilina – o cloridrato de amitriptilina foi estudada na dose de 25/50 mg por dia, por via oral em 615 doentes. Os investigadores concluíram que esta, numa dose de 25mg por dia, conferia benefícios estatisticamente significativos em relação à dor, distúrbios do sono e fadiga, numa avaliação médica global do paciente em 6-8 semanas, embora os benefícios diminuíssem em 12 semanas.⁴ É usada como terapia de primeira linha, é barato mas é prejudicada pelos efeitos adversos² comumente relatados (sonolência, boca seca, sintomas gastrointestinais e, ganho de peso.⁴

Ciclobenzaprina – é estruturalmente semelhante aos TCAs, mas tipicamente utilizada como um relaxante muscular e foi avaliada em vários estudos para o tratamento da FM. Doentes que receberam ciclobenzaprina relataram melhoria no sono, mas não relataram melhora da fadiga. Houve também uma elevada ocorrência de efeitos adversos, com cerca de 85% da população nos estudos realizados, a relataram pelo menos um efeito adverso.⁴

Inibidores seletivos da recaptação da serotonina

SSRIs são úteis como uma terapêutica adicional para doentes com depressão concomitante.² São melhor tolerados do que os TCAs, porque têm menos efeitos adversos anticolinérgicos, mas os estudos clínicos mostram que são menos eficazes que os TCAs no tratamento da fibromialgia.⁴

Fluoxetina – a terapêutica com fluoxetina foi associada a melhorias significativas na avaliação de FIQ e da dor, bem como na depressão e fadiga. O tratamento com fluoxetina e amitriptilina combinadas demonstrou ser mais eficaz no alívio dos sintomas do que a monoterapia; outros investigadores defenderam que o aumento do benefício da terapêutica combinada estará provavelmente relacionada com o aumento das concentrações de amitriptilina, devido à inibição do citocromo P-450 2D6 pela fluoxetina.⁴

Paroxetina – estudos publicados indicam melhoria na fadiga e ansiedade com o uso de paroxetina na escala de FIQ mas, não de forma significativa na dor ou depressão. Os efeitos adversos mais comuns foram problemas ejaculatórios, impotência, boca seca, sonolência e dores de cabeça.⁴

Citalopram – não houve evidência, no geral, melhoria na dor ou bem-estar com citalopram em qualquer dos ensaios realizados.⁴

Inibidores da recaptação de noradrenalina e serotonina

SNRIs começam a substituir TCAs como primeira linha de tratamento, por serem melhor tolerados, com menos efeitos adversos. A venlafaxina, duloxetina e milnacipran têm sido investigados no tratamento da FM por causa das suas potenciais propriedades analgésicas, e também para o tratamento da ansiedade e depressão associadas com a dor na fibromialgia.⁴

Os resultados mais promissores foram obtidos com milnacipran e duloxetina, enquanto os resultados com venlafaxina não foram tão positivos nesta indicação.²

Venlafaxina – foi o primeiro SNRI disponível nos EUA e a primeira a ser estudada para o tratamento da FM. Demonstrou alguma eficácia no alívio da dor, mas porque eram ensaios pequenos é difícil recomendar o seu uso com base nos dados disponíveis.⁴

Duloxetina – estudos demonstraram ser eficaz no alívio da dor e outros sintomas da fibromialgia em doses de 60 e 120 mg (com sal cloridrato) em toma diária, por via oral, mais ineficaz em doses de 20 mg por dia. É geralmente bem tolerada, sendo que a taxa de abandono dos ensaios foi igual nos grupos tratados com placebo e nos grupos tratados com duloxetina de 60mg por dia. Os efeitos adversos mais frequentes foram a boca seca, náuseas, obstipação, sonolência, diminuição do apetite, hiperidrose e tremor.⁴

Milnacipran – os estudos realizados indicaram que o milnacipran é eficaz no alívio da dor e fadiga. Dores de cabeça, náuseas, aumento moderado da pressão arterial, e da transpiração foram os principais efeitos adversos relatados.⁴

Opióides e tramadol

Existe alguma controvérsia relativamente à utilização de analgésicos opióides orais para o tratamento da dor na fibromialgia. O tramadol, cujo mecanismo de ação inclui atividade agonista não só no recetor μ -opióide, mas também a inibição da recaptação de serotonina e noradrenalina foi estudado nesta indicação. A análise de sensibilidade mostrou que os opióides fortes (morfina) foram mais eficazes do que os anti-inflamatórios não esteroides ou TCAs no alívio da dor. Este alívio geral em todo o espectro da dor pode ser a razão pela qual alguns profissionais de saúde indicam o tratamento com opióides na FM. Outros têm desencorajado a sua utilização devido a preocupações com o excesso de prescrição, abuso e dependência.⁴

Não existe evidência de que os anti-inflamatórios não esteroides sejam eficazes quando usados isoladamente na fibromialgia, embora possam ser auxiliares úteis na analgesia quando combinados com TCAs.²

$\alpha 2$ - δ Ligando

Pregabalina e gabapentina foram estudadas no tratamento da fibromialgia, porque a evidência preliminar demonstrou que a etiologia da FM pode envolver excesso de neurotransmissores excitatórios. Estes fármacos atuam nos nervos, na subunidade $\alpha 2$ - δ dos canais de cálcio dependentes de voltagem. Na presença da pregabalina ou gabapentina, os canais de cálcio aceitam menos cálcio, que leva à diminuição da libertação de neurotransmissores excitatórios a jusante, tais como a substância P, glutamato e noradrenalina.⁴

Pregabalina – os principais efeitos adversos relatados em todos os ensaios foram tonturas, sonolência, dor de cabeça e ganho de peso.⁴ Em doses de 450 mg por dia, a pregabalina demonstrou ser eficaz no tratamento da FM, na redução dos sintomas de dor, distúrbios do sono e fadiga quando comparada com placebo, sendo bem tolerada. Em doses mais elevadas será eficaz na dor, mas é expectável uma maior incidência de efeitos adversos.

Gabapentina – foi demonstrado ser eficaz na redução da dor e na melhoria do sono. Os principais efeitos secundários relatados foram tonturas, sonolência e ganho de peso.⁴

Outros medicamentos

Outros medicamentos têm sido estudados em pequenos ensaios para o tratamento da fibromialgia, mas não são vulgarmente utilizados na prática clínica, como o ondansetron e naltrexona.⁴

Antipsicóticos atípicos

A terapêutica oral com olanzapina, quetiapina, ziprasidona no tratamento de sintomas da fibromialgia tem sido relatada na literatura. Todos os antipsicóticos atípicos possuem atividade antagonista dos recetores D2. Evidência preliminar veio demonstrar que nos doentes com fibromialgia pode existir hipersensibilidade dos recetores D2, o que justifica a sua investigação como um possível tratamento para a fibromialgia.⁴

A olanzapina evidenciou uma diminuição significativa na dor mas observou-se uma elevada frequência de ganho de peso e sonolência, que podem limitar o uso de olanzapina no alívio dos sintomas da fibromialgia.⁴

Os doentes que tomaram quetiapina apresentaram melhorias na fadiga, rigidez, ansiedade e depressão. No entanto, não houve diminuição significativa da dor com a utilização de quetiapina, tendo sido observado efeitos adversos como astenia, sonolência, nervosismos, dor de cabeça e tonturas.⁴

Agonistas dos recetores da dopamina

São equacionados para diminuir a estimulação adrenérgica que ocorre em doentes com fibromialgia, diminuindo assim sintomas, como os distúrbios do sono.⁴

6. Mercado e aprovação de medicamentos

Há sem dúvida uma maior aceitação da fibromialgia na classe médica e uma maior capacidade de desenvolver novas terapêuticas nos EUA do que na Europa. Ali a publicidade direta ao consumidor, por exemplo através da televisão, é uma importante ferramenta no acesso a novos doentes fibromiálgicos. Dada a elevada percentagem de doentes do sexo feminino, as empresas apostam em publicidade que sensibiliza para o problema e apresenta medicamentos durante as horas de maior audiência feminina.²

Muitos dos produtos em desenvolvimento ainda estão em fase II/III de ensaios clínicos, mas há um número significativo de ensaios a decorrerem em fármacos já aprovados.

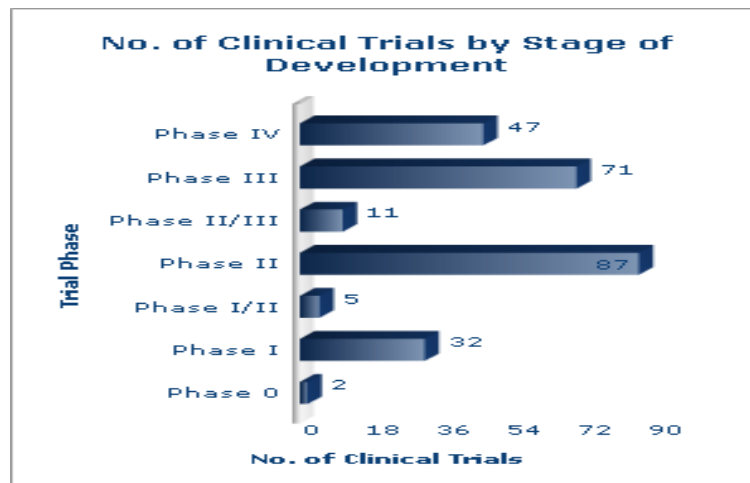


Gráfico 6: representa as fases em que se encontram os ensaios clínicos que estão em curso.

A polifarmacoterapia torna-se comum na gestão da fibromialgia, Lyrica (pregabalina) e Cymbalta (duloxetina) serão uma combinação potencialmente popular, o que é uma boa notícia para a *Lilly* e *Pfizer* porque assim expandem o seu mercado, reduzindo a concorrência.²

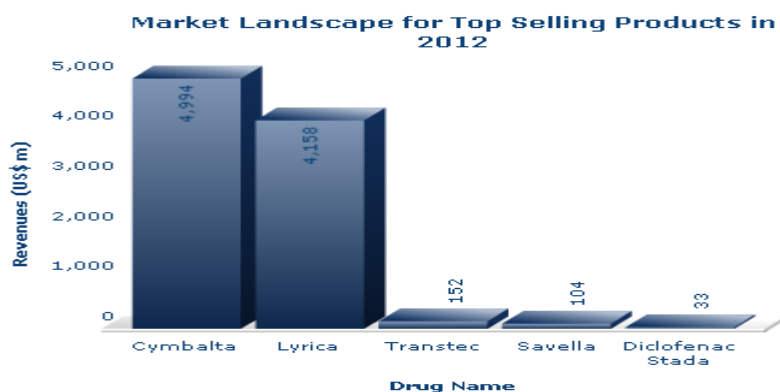


Gráfico 7: ilustra o panorama do mercado dos produtos vendidos em 2012 na fibromialgia, a nível global.

Na Europa, o panorama é o seguinte.

O Comité dos Medicamentos para Uso Humano adotou um parecer negativo relativamente à aprovação da indicação da duloxetina, pregabalina e milnaciprano na fibromialgia.^{11, 12, 13}

O Minacipran da *Pierre Fabre* contém o milnaciprano como princípio ativo. Estava destinado a ser utilizado na fibromialgia como um inibidor da recaptção da serotonina-noradrenalina. Foi testado em modelos experimentais antes de ser estudado em seres humanos. A sua eficácia baseou-se nos níveis de dor e bem-estar relatados pelos doentes. Contudo, o CHMP deliberou que o efeito deste medicamento era mínimo e na população europeia não havia evidência da eficácia a longo prazo. Tendo acrescentado que, os

benefícios não eram superiores aos riscos envolvidos, e daí a recusa da introdução desta nova indicação na AIM. Reforçou, afirmando que não existiam ensaios clínicos a desenrolar na Europa com a utilização deste na FM.¹¹

Quanto ao Cymbalta, que contém a duloxetine como princípio ativo, foi autorizado em Dezembro de 2004 para episódios depressivos, dor neuropática periférica e perturbações de ansiedade. Enquanto inibidor da recaptção da serotonina/noradrenalina, também estava destinado a atuar no alívio dos sintomas da fibromialgia. Foram apresentados resultados de 5 estudos, mas o CHMP decidiu que a sua eficácia não tinha sido mostrada de forma persuasiva, e que os estudos a longo prazo também não eram suficientes para a comprovar. Os benefícios também não eram superiores aos riscos envolvidos, consequentemente o CHMP recusou a alteração da AIM, com adição da nova indicação.¹²

Por fim o Lyrica, que tem como princípio ativo a pregabalina que é equivalente ao GABA presente no organismo, mas com diferentes efeitos biológicos. Não é bem conhecida a forma como atua mas, está relacionado com a forma como o cálcio penetra nas células nervosas. Está aprovado na dor neuropática, em doentes com epilepsia e perturbações de ansiedade. O CHMP mostrou uma grande preocupação relativamente aos benefícios do Lyrica na FM, porque não tinham sido demonstrados nem a curto nem a longo prazo. Considerou igualmente, que a sua eficácia e segurança não tinham sido demonstradas em indivíduos na EU, portanto o CHMP recusou a alteração da AIM, alertando que não existem consequências na utilização do Lyrica nas indicações autorizadas visto que o perfil de benefício-risco permanecia inalterado.¹³

Fármacos	Embalagens prescritas
Lyrica (pregabalina)	29.922
Flexiban (ciclobenzaprina)	18.309
ADT (amitriptilina)	14.053
Cymbalta (duloxetina)	9.453
Zaldiar (tramadol + paracetamol)	7.493
Voltaren (diclofenac)	2.796
Adalgur N (paracetamol + tiocolquicosido)	2.549
Tramal (tramadol)	2.372
Turox (etoricoxib)	1.628
Fluoxetina Jaba	1.398
Triticum (trazodona)	952
Picalm (picetoprofeno)	949
Relmus (tiocolquicosido)	723
Lepicortinolo (prednisolona)	491
Sodolac (etodolac)	414
Ben-u-ron (paracetamol)	268
Exxiv (etoricoxib)	242

Tabela 3: ilustra os produtos/moléculas mais prescritas em Portugal na FM.

Na realidade, em Portugal, mesmo não sendo autorizados formalmente para a fibromialgia, os medicamentos são prescritos para esta indicação. É importante destacar que, outros medicamentos para outras indicações têm sido autorizados no espaço europeu sem ensaios clínicos adicionais para além dos conduzidos nos EUA, ao contrário do que se passa relativamente ao Japão, por exemplo.

7. Conclusão

Dos doentes com fibromialgia, em 60 a 70% destes, verifica-se ineficácia terapêutica e até intolerância medicamentosa, daí ser tão difícil tratar destes doentes. Uma boa consulta nos cuidados primários de saúde e um bom acompanhamento médico são fundamentais para os doentes se sentirem mais confiantes e apoiados.

Os reumatologistas não são os médicos inicialmente escolhidos para uma primeira consulta, normalmente são indicados como uma segunda opção, e são os mais especializados nesta patologia.

Embora sem indicação aprovada na Europa os medicamentos, normalmente prescritos pelos médicos, são aqueles que estão autorizados nos EUA para a fibromialgia.

A fibromialgia é uma doença que em Portugal não é muito debatida nem falada, apesar de figuras públicas terem testemunhado os seus casos particulares. Muitos médicos não se sentem à vontade perante estes doentes, o que agrava ainda mais a situação do doente.

O doente com fibromialgia precisa de um grande apoio a nível familiar, querem tudo menos “portas a fecharem” e, devem ser ajudados de forma compreensiva e orientados de maneira a que se sintam melhor e não um “incómodo” para os que os rodeiam.

Será importante desenvolver novos medicamentos, visto a elevada percentagem de ineficácia terapêutica e realizar programas de sensibilização e educação para melhorar a compreensão, diagnóstico e tratamento.

É importante ter em atenção estes doentes e não ignorá-los. A difusão de informação permite consciencializar a população para que a FM é muito dolorosa e que para os doentes será extremamente difícil suportar dores tão intensas dia após dia. Através da televisão, revistas é importante mobilizar as pessoas neste aspeto para que possamos cada vez mais ajudar estes doentes.

Os EUA não param de investigar neste capítulo, e por exemplo os derivados da Canábis poderão ser uma das novas opções terapêuticas. Já na Europa interessa saber o porquê de não haver medicamentos autorizados formalmente para a fibromialgia, mas seria mais importante ainda que os centros de investigação europeus, por exemplo ligados às universidades, dessem passos firmes na descoberta de novas soluções que dessem resposta a esta lacuna terapêutica tão relevante.

8. Referências bibliográficas

- 1 – CARDOSO, E, *et al.*, **Regras de ouro em reumatologia**, DGS, 2005, Lisboa.
- 2 – **Stakeholder opinions: fibromyalgia, 2007**, DATAMONITOR, reference code: DMHC2277
- 3 – DGS - Circular informativa, nº 27/DGCG data 03/06/03.
- 4 – TRAYNOR, L. M., C. N. THIESSEN AND A. P. TRAYNOR (2011). **"Pharmacotherapy of fibromyalgia."** *Am J Health Syst Pharm* **68**(14): 1307-1319.
- 5 – MYOS – Associação Nacional Contra a Fibromialgia e Síndrome de Fadiga Crónica, **A Dor de viver cansado**, in revista Farmácia Saúde, nº 104, Maio 2005.
- 6 – LEITÃO, R., **A Fibromialgia – Manual prático para o doente**.
- 7 – DGS - Circular informativa nº45/DGCG data 09/05/09.
- 8 – RIBERTO, M. AND T.R. PATO, **Fisiopatologia da fibromialgia**, in revista *acta fisiátrica*, 2004.
- 9 – HEYMANN, D.R., **AtualizaDOR – novos conceitos em Fibromialgia**.
- 10 – CARVILLE, S. F., S. ARENDT-NIELSEN, H. BLIDDAL, F. BLOTMAN, J. C. BRANCO, D. BUSKILA, J. A. DA SILVA, B. DANNESKIOLD-SAMSOE, F. DINCER, C. HENRIKSSON, K. G. HENRIKSSON, E. KOSEK, K. LONGLEY, G. M. MCCARTHY, S. PERROT, M. PUSZCZEWICZ, P. SARZI-PUTTINI, A. SILMAN, M. SPATH, E. H. CHOY AND EULAR (2008). **"EULAR evidence-based recommendations for the management of fibromyalgia syndrome."** *Ann Rheum Dis* **67**(4): 536-541.
- 11 – European Medicines Agency, **Perguntas e respostas relativas à recomendação de recusa da Autorização de Introdução no Mercado para Milnacipran Pierre Fabre**, EMA, 2009, Londres, Ref. doc. EMA/64548/2010
- 12 – European Medicines Agency, **Perguntas e respostas relativas à recomendação de recusa de uma alteração dos termos da Autorização de Introdução no Mercado para Cymbalta/Xeristar**, EMA, 2008, Londres, Ref. Doc. EMEA/599106/2008
- 13 – European Medicines Agency, **Perguntas e respostas relativas à recomendação de recusa de uma alteração dos termos da Autorização de Introdução no Mercado para Lyrica**, EMA, 2009, Londres, Ref. Doc. EMEA/464003/2009

Imagens:

Figura 1 – LEITÃO, R., *A Fibromialgia – Manual prático para o doente*

Figura 2 – Mountz *et al.*, A&R 1995

Figura 3 – Gracely *et al.*, *arthritis Rheum*, 2002;46: 1333 – 1343

Figura 4 – **Stakeholder opinions: fibromyalgia, 2007**, DATAMONITOR, reference code: DMHC2277 – página 83

Gráficos: PDS – Patient Data Survey (Cegediim/MAT – Mar 2014)