

UNIVERSIDADE DO ALGARVE

*Fibromialgia – A abordagem terapêutica de uma
doença invisível*

Isabel Santos da Silveira

Dissertação para obtenção do grau de Mestre em Ciências
Farmacêuticas

Trabalho efetuado sob a orientação de:
Professora Ana Isabel Azevedo Serralheiro

2018

UNIVERSIDADE DO ALGARVE

*Fibromialgia – A abordagem terapêutica de uma
doença invisível*

Isabel Santos da Silveira

Dissertação para obtenção do grau de Mestre em Ciências
Farmacêuticas

Trabalho efetuado sob a orientação de:
Professora Ana Isabel Azevedo Serralheiro

2018

Fibromialgia – A abordagem terapêutica de uma doença invisível

Declaração de autoria de trabalho

Declaro ser a autora deste trabalho, que é original e inédito. Autores e trabalhos consultados estão devidamente citados no texto e constam da listagem de referências incluída.



Isabel Santos da Silveira

Copyright© 2018 Isabel Silveira

A Universidade do Algarve reserva para si o direito, em conformidade com o disposto no Código do Direito de Autor e dos Direitos Conexos, de arquivar, reproduzir e publicar a obra, independentemente do meio utilizado, bem como de a divulgar através de repositórios científicos e de admitir a sua cópia e distribuição para fins meramente educacionais ou de investigação e não comerciais, conquanto seja dado o devido crédito ao autor e editor respetivos.

Agradecimentos

Quero agradecer em primeiro lugar aos meus pais e irmão. O vosso apoio foi fundamental nesta etapa da minha vida.

Em segundo lugar, quero agradecer à professora e orientadora Ana Serralheiro, que sem mesmo me conhecer aceitou entrar neste desafio. Obrigada pelos preciosos conselhos.

Por fim, quero agradecer às minhas poucas, mas boas amigas que têm aguentado com o meu “mau feitio” todos estes anos.

Obrigada por tudo!

Resumo

A Fibromialgia é uma patologia altamente debilitante de etiologia desconhecida, caracterizando-se por uma fisiopatologia multifatorial complexa, diagnóstico incerto, fenótipo variável, e tratamento muito diversificado.

Com uma prevalência mundial estimada de aproximadamente 2 a 8% da população, a fibromialgia assume-se atualmente como uma das principais disfunções do foro reumatológico etiológicamente associada a uma forte componente genética, embora fatores biológicos e psicológicos também possam contribuir para a sua origem. Sob o ponto de vista fisiopatológico, a hipótese que reúne maior consenso científico é a de sensibilização central, uma vez que as áreas matriciais da dor no cérebro demonstraram ser mais ativas nos doentes com fibromialgia comparativamente aos indivíduos saudáveis. Contudo, o seu diagnóstico é essencialmente clínico, uma vez que seus sintomas incluem dor, fadiga, distúrbios do sono, depressão e distúrbios cognitivos.

Tendo em vista a obtenção de uma eficácia terapêutica máxima, o seu tratamento deve combinar terapias não farmacológicas, tal como o exercício aeróbico e a terapia cognitivo-comportamental, assim como agentes farmacológicos, tais como os antidepressivos, mais especificamente os anti-depressivos tricíclicos e inibidores da recaptação da serotonina e noradrenalina, e os antiepiléticos como é exemplo a pregabalina; todavia, é uma vertente constantemente em evolução, uma vez que novas moléculas promissoras estão atualmente a ser investigadas.

Palavras-chave: fibromialgia, epidemiologia, fisiopatologia, diagnóstico, tratamento, dor

Abstract

Fibromyalgia is a highly debilitating pathology of uncertain etiology, characterized by a complex multifactorial pathophysiology, uncertain diagnosis, variable phenotype, and very diversified treatment.

With an estimated global prevalence of approximately 2 to 8% of the population, fibromyalgia is presently one of the main rheumatological dysfunctions aetiologically associated with a strong genetic component, although biological and psychological factors may also contribute to its origin. From the pathophysiological point of view, the hypothesis with the highest scientific consensus is that of central sensitization, since the brain pain matrix areas have been shown to be more active in fibromyalgia patients compared to healthy individuals. Although, its diagnosis is essentially clinical, as its symptoms include pain, fatigue, sleep disorders, depression and cognitive disorders.

In order to achieve maximum therapeutic efficacy, the treatment should combine non-pharmacological therapies, such as aerobic exercise and cognitive-behavioral therapy, as well as pharmacological agents, such as antidepressants, more specifically tricyclic antidepressants and serotonin and noradrenaline reuptake inhibitors, and antiepileptics such as pregabalin; nevertheless it is a continuous changing area as promising new molecules are currently being investigated.

Key words: fibromyalgia, epidemiology, pathophysiology, diagnosis, treatment, pain

ÍNDICE

Agradecimentos.....	iii
Resumo	iv
Abstract	v
Índice de Figuras.....	vii
Índice de Tabelas	vii
Lista de Abreviaturas	viii
1. Introdução.....	1
2. Metodologia	2
3. Dor.....	2
3.1 Classificação da Dor	3
3.2 Escalas de Avaliação da Dor	6
4. Fibromialgia.....	9
4.1 História.....	9
4.2 Epidemiologia	10
4.3 Fisiopatologia e Patogénese	12
4.3.1 Fatores Genéticos.....	14
4.3.2 Distúrbios do sono.....	15
4.4 Processos Neurológicos	15
5. Diagnóstico.....	18
5.1 Critérios de diagnóstico de FM	19
6. Tratamento.....	22
6.1 Tratamento Não Farmacológico	24
6.2 Tratamento Farmacológico.....	27
7. Perspetivas Futuras – Novos agentes terapêuticos em desenvolvimento.....	41
8. Conclusões.....	44

9. Bibliografia	47
10. Anexos	56

Índice de Figuras

Figura 3.1 - Localizações da dor crónica que restringem a atividade diária	6
Figura 3.2 - Escala de faces Wong Baker	7
Figura 3.3 - Escala de faces readaptada pela IASP	7
Figura 3.4 – Escala numérica	8
Figura 3.5 - Escala visual analógica	8
Figura 3.6 - Escala qualitativa	9
Figura 4.1 - Distribuição global da prevalência de FM (2005-2014)	11
Figura 4.2 - Neuroimagens onde se observa o maior fluxo sanguíneo cerebral regional em doente com FM, como resposta aos estímulos aplicados durante o exame de dor.....	16
Figura 4.3 - Vias neuronais que influenciam a sensibilidade à dor	17
Figura 5.1 - Pontos sensíveis definidos pelos critérios do CAR em 1990	19
Figura 6.1 - Classes de fármacos prescritos para tratar FM.....	28

Índice de Tabelas

Tabela 4.1 – Principais Fontes de Dor na Fibromialgia	13
Tabela 6.2 – Recomendações de terapias não farmacológicas da EULAR para FM.....	23

Lista de Abreviaturas

- AINE** Anti-Inflamatórios Não Esteróides
- AMT** Amitriptinlina
- ATC** Antidepressivos Tricíclicos
- AWMF** Associação de Sociedades Médicas Científicas
- COMT** Catecol-O-Metiltransferase
- DGS** Direção Geral de Saúde
- EMA** Agência Europeia do Medicamento
- EMG** Eletromiograma
- EULAR** *European League Against Rheumatism*
- FDA** *Food and Drug Administration*
- FIQ-P** *Fibromyalgia Impact Questionnaire* versão Portuguesa
- FM** Fibromialgia
- IASP** *International Association for Study of Pain*
- IMAO** Inibidores da Monoamino Oxidase
- IRN** Inibidores da Recaptação da Noradrenalina
- IRSN** Inibidores da Recaptação da Serotonina e Noradrenalina
- MBSR** *Mindfulness-based stress reduction*
- NNT** Número Necessário Tratar
- NMDA** N-metil-D-aspartato
- NK1** Neuroquina 1
- SNC** Sistema Nervoso Central
- SS** Gravidade dos Sintomas

TCC Terapias Cognitivo-Comportamentais

WPI Índice de Dor Generalizada

1. Introdução

De acordo com as estimativas do Observatório Nacional de Doenças Reumáticas, as patologias do sistema músculo-esquelético são a causa mais frequente de morbidade.¹ Na Europa, estima-se que a prevalência da dor resultante destas patologias seja de 20-30% nos adultos. A elevada incidência, a baixa letalidade e a reduzida probabilidade de cura, são os principais fatores responsáveis pela grande frequência e incapacidade associadas, provocando um impacto significativo na saúde e qualidade de vida das populações.¹

A Fibromialgia (FM) é uma doença crónica e encontra-se em ascensão no quadro das patologias do foro reumatológico, sendo a segunda desordem reumática mais comum. Em 2009 foi publicado um estudo que envolveu cinco países europeus, em que se estimou que em Portugal a prevalência de FM nos homens seja de 2,3% e nas mulheres de 5,1%, encontrando-se, deste modo, dentro do intervalo de valores estimados a nível mundial, que é correspondente a aproximadamente 2-8% da população.¹⁻⁴

É uma patologia que se caracteriza por dor generalizada, fadiga, distúrbios do sono, depressão e outros sintomas somáticos, tais como cefaleias, xerostomia, tonturas, dispneia entre outros.^{5,6} Possivelmente tem uma etiologia multifatorial, envolvendo perturbações do sono, fatores genéticos, estados inflamatórios e diversos fatores psicológicos. A teoria mais consensual quanto à sua fisiopatologia baseia-se na existência de uma sensibilização central, caracterizada por uma resposta anormal a estímulos não nociceptivos e nociceptivos, como resultado de uma série de alterações nas vias neuronais de transmissão, processamento e controlo da dor.^{4,7-11}

Em relação ao seu diagnóstico, este é maioritariamente clínico, sendo que os seus critérios de diagnóstico têm vindo a sofrer alterações, passando a incluir os distúrbios do sono, fadiga, sintomas cognitivos e somáticos, para além da dor generalizada.^{5,11,12}

Sendo a FM uma doença com um fenótipo muito variável, o seu tratamento deve ser composto por terapias não farmacológicas e farmacológicas, que devem ser individualmente adaptadas aos sintomas exibidos por cada doente.^{13,14}

Esta doença constitui uma realidade para mais de 300 mil pessoas, só em Portugal.¹ Durante muitos anos tratou-se de uma doença incompreendida, no que respeita à sua etiologia, fisiopatologia e terapias farmacológicas e não farmacológicas instituídas.

Assim, este trabalho tem por objetivo reunir informação relevante sobre a epidemiologia, a fisiopatologia, o diagnóstico e o tratamento da FM, fazendo referência não só às principais opções terapêuticas atualmente disponíveis na clínica como também às novas abordagens farmacológicas em desenvolvimento.¹

2. Metodologia

Esta dissertação para obtenção do grau de mestre, envolveu uma pesquisa bibliográfica e uma revisão sistemática de várias fontes bibliográficas relativas à definição, classificação, epidemiologia, fisiopatologia, diagnóstico e tratamento farmacológico e não farmacológico da FM.

Foi realizada uma recolha de informação científica sobre o tema através de bases de dados *online* como *NCBI*, *ResearchGate*, *PubMed* e *ScienceDirect* através de palavras-chave.

3. Dor

A palavra dor deriva do latim “*poena*”, e pode ser definida como sendo uma experiência multidimensional desagradável que tanto pode ser de origem biofisiológica, bioquímica, psicossocial, comportamental ou moral.¹⁵ Assim, pode ser considerada como um fenómeno complexo e subjetivo, visto que a dor é diferente de pessoa para pessoa. Esta subjetividade faz com que seja difícil a sua medição, não existindo marcadores/parâmetros biológicos que permitam caracterizar objetivamente a dor.¹⁵

Na sua globalidade, a dor é considerada um sintoma e não um diagnóstico. Funciona como um sinal de alerta no nosso organismo e sempre que surge, ativa mecanismos de defesa de forma a minimizar possíveis danos nos tecidos, deste modo a capacidade do Homem sentir dor tem um papel fundamental na sua proteção. Geralmente, a dor é autolimitada na medida em que desaparece assim que se verificar a recuperação do organismo ou quando a sua estimulação é retirada.¹⁶ Sendo a dor o sintoma mais prevalente em qualquer enfermidade, o profissional de saúde tem dois objetivos¹⁶:

- 1) Identificar e eliminar a causa da dor;
- 2) Instituir as medidas necessárias ao alívio e redução do sofrimento associados à dor, independentemente da sua causa.

3.1 Classificação da Dor

Historicamente a dor tem sido um conceito muito difícil de ser consensualmente definido pela comunidade médica a nível internacional. Atualmente, a *International Association for the Study of Pain* (IASP) define-a como sendo “*uma experiência sensorial e emocional desagradável que se encontra associada com danos efetivos ou potenciais ao nível dos tecidos ou descrita em termos de tais lesões*”.¹⁷

A sua classificação pode ser efetuada de acordo com fisiopatologia/patogénese, a duração, a localização e a causa. A sua correta classificação e diagnóstico é dos pontos mais importantes, uma vez que pode definir a terapêutica a instituir.¹⁸

❖ Patogénese

- **Dor nociceptiva**

Deriva de um estímulo doloroso específico a um nociceptor (recetor da dor), sensível à temperatura, vibração ou substâncias químicas libertadas por células danificadas. O seu estado agudo desempenha uma função de alerta ao nosso organismo para a ocorrência de lesão/dano tecidual.¹⁷⁻²³

- **Dor somática**

Caracteriza-se por uma dor localizada e permanente, exacerbada pelo movimento e/ou pela pressão. Provem dos tecidos, como a pele, músculos, articulações, ossos ou ligamentos. Pode ser dividida em superficial ou profunda.²⁰⁻²²

- **Dor não nociceptiva**

A dor não nociceptiva é o tipo de dor que não está associada a recetores específicos. É produzida por disfunções nas células nervosas a partir do Sistema Nervoso Periférico, podendo ser classificada em Neuropática ou Simpática.²⁰⁻²²

- **Dor Neuropática**

Também conhecida como nevralgia, resulta da lesão das fibras nervosas (degeneração, inflamação, infeção, compressão nervosa, quimioterapia, anormalidades metabólicas, cirurgia, radiação, neurotoxinas e invasão tumoral). Neste tipo de dor, os impulsos dolorosos advêm das próprias estruturas neuronais e não das terminações nervosas estimuladas, mas a dor é “projetada” para a região abrangida pelo referido nervo. É associada a vários sintomas neurológicos: sensação de queimadura, hiperalgesia, disestesia, ou às vezes anestesia, podendo esta ser uma dor episódica ou contínua. Alguns exemplos deste tipo de dor é a neuropatia diabética, nevralgia pós-herpética (após infeção pelo vírus *herpes zoster*) e dor do membro fantasma.^{20,24,25}

- **Dor Simpática**

É causada pela hiperatividade da componente simpática do sistema nervoso vegetativo, que controla o fluxo sanguíneo nos tecidos. Esta é um tipo de dor nervosa (neuropatia, nevralgia, neurite) que se inicia normalmente após uma lesão ou rutura do tecido mole resultando na Síndrome da Dor Regional Complexa.²⁰⁻²⁵

- ❖ **Duração**

- **Dor Aguda**

É a dor mais comum e é descrita como sendo de curta duração e resulta de uma causa identificada. Até um certo ponto, este tipo de dor traz benefícios ao organismo, pois funciona como sinal de alerta em caso de lesão (ex. queimadura, úlcera gástrica). Já aqueles doentes que padecem de deficiência congénita da sensibilidade dolorosa, ou seja, que não sentem dor, estão em desvantagem e têm uma esperança média de vida inferior ao indivíduo normal, precisamente por não apresentarem esse mecanismo

sinalizador. A dor considera-se um dos sintomas mais importantes e úteis para o diagnóstico de várias patologias, porém, deve ser combatida para que não progrida para dor crónica. A dor pós-operatória (dor presente num doente após ter sido submetido a uma cirurgia) e dor associada ao trabalho de parto, enquadram-se neste tipo de dor.^{18,26-}

28

- **Dor Crónica**

Usualmente definida como uma dor persistente e/ou recorrente num período de tempo de pelo menos 3 meses, podendo perdurar para além da cura da lesão que lhe deu origem ou que existe sem lesão aparente.

Ao contrário da dor aguda, a dor crónica não traz qualquer tipo de benefício para o doente, pois para além do sofrimento que causa, geralmente acaba por ter repercussões na saúde mental e física do doente, levando a alterações do seu sistema imunitário, provocando insónias, ansiedade, depressão e em casos extremos, poderá conduzir ao suicídio, sendo assim encarada por muitos não como um sintoma, mas sim como doença. Os mecanismos da dor crónica são mais complexos do que a aguda e são influenciados por vários fatores, tais como o tipo de lesão, o local da lesão, entre outros.²⁶⁻²⁹

- ❖ **Localização**

A dor pode ser também classificada quanto à sua localização, como por exemplo, dorsal ou região abdominal, tal como mostra a Figura 3.1.¹⁸

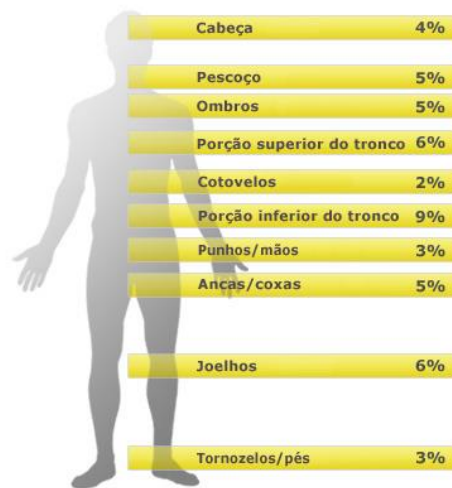


Figura 3.1 - Localizações da dor crónica que restringe a atividade diária. *Adaptado de 18*

❖ Causa

Os doentes experienciam dor pelas mais diversas razões, tal como procedimentos cirúrgicos, sobrecarga muscular, tumores, artroses, entre outros.

As razões mais frequentes que levam os doentes a sofrer de dor crónica são a osteoartrose, a dorsalgia e a dor relacionada com o cancro.¹⁹

3.2 Escalas de Avaliação da Dor

A dor é um sintoma que acompanha a maioria das situações patológicas que requerem cuidados de saúde. Assim sendo, a Direção Geral de Saúde (DGS) instituiu a dor como o quinto sinal vital, determinando como norma de boa prática clínica que a presença de dor e a sua intensidade sejam constantemente valorizadas, diagnosticadas, avaliadas e registadas, pois o eficaz controlo da dor é um direito daqueles que a padecem mas é também um dever dos profissionais de saúde.³⁰ Existem inúmeras escalas validadas internacionalmente, mas as mais utilizadas são: “Escala de Faces”, “Escala Numérica”, “Escala Visual Analógica” ou “Escala Qualitativa”.^{31,32}

A intensidade da dor é sempre referida pelo doente, que tem de se encontrar consciente e colaborar com o profissional de saúde que está a fazer essa avaliação. A

escala que for utilizada na primeira vez em que é feita a avaliação, deverá ser usada nas vezes subsequentes.³¹⁻³³

Escala de Faces Wong Baker

A Escala de Faces é a medida criada para que os doentes classifiquem a intensidade da sua dor. A expressão de felicidade corresponde à classificação “Sem Dor” e a expressão de tristeza com lágrimas corresponde à classificação “Dor Máxima”.

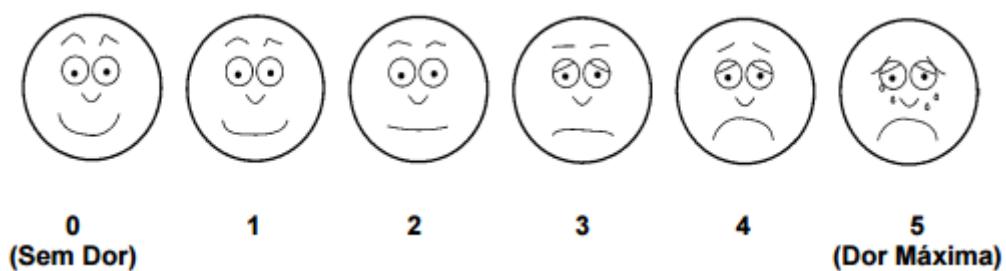


Figura 3.2 - Escala de faces Wong Baker Adaptado de 30

A IASP considerou vantajoso a ausência de sorrisos e de lágrimas na Escala de Faces para que os doentes demonstrassem realmente como se sentiam internamente, readaptando assim a Escala de Faces de maneira a tornar possível a sua marcação na escala métrica de 0 a 10.

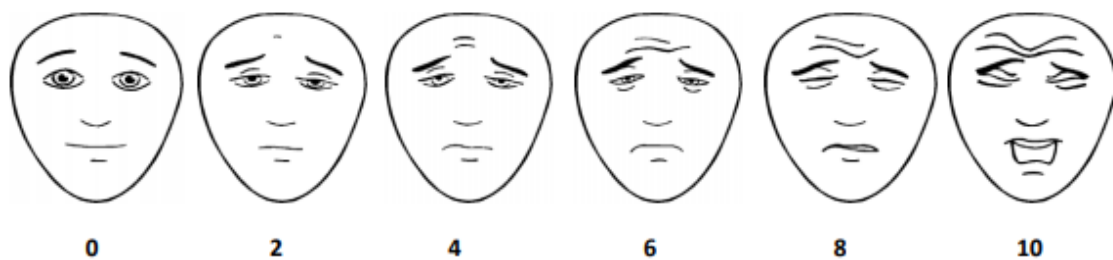


Figura 3.3 - Escala de Faces readaptada pela IASP. Adaptado de 34

Esta escala é uma alternativa credível para avaliar a intensidade da dor em crianças, indivíduos com baixa habilitação literária e/ou com alterações cognitivas leves. No entanto, é inadequada junto de indivíduos com alterações cognitivas graves.³¹

Escala Numérica

A Escala Numérica consiste numa régua dividida em onze partes iguais, numeradas sucessivamente de 0 a 10. Esta régua apresenta-se ao doente tanto na vertical como na horizontal. Esta forma pretende que o doente faça a analogia entre a intensidade da sua dor e uma classificação numérica, sendo que a 0 corresponde a classificação “Sem Dor” e a 10 corresponde a classificação “Dor Máxima” (Dor de intensidade máxima imaginável).

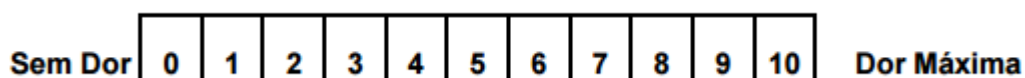


Figura 3.4 – Escala Numérica. Adaptado de 32

Esta escala é de fácil e rápida administração. Contudo, apresenta limitações junto de indivíduos com alterações cognitivas e/ou baixos níveis literários, pois é necessário que os indivíduos dominem propriedades aritméticas.³¹

Escala Visual Analógica

A Escala Visual Analógica consiste numa linha vertical ou horizontal, com 10 cm de comprimento, em que uma das extremidades assinala a classificação “Sem Dor” e a outra extremidade a classificação “Dor Máxima”. O objetivo é o doente assinalar com uma cruz na linha reta, o ponto que representa a intensidade da sua dor. Posteriormente mede-se a distância entre o início da linha, que corresponde a zero e o local que foi assinalado pelo doente, obtendo-se assim uma classificação numérica que irá ser registada na folha de registo.



Figura 3.5 - Escala Visual Analógica. Adaptado de 32

Quando se quer quantificar a intensidade ou a severidade da dor, esta escala é a mais indicada visto que o doente só tem que assinalar em qualquer ponto da escala a intensidade da sua dor. Mas este tipo de escala não permite a comparação de

intensidade de uma dor entre doentes devido à sua subjetividade e exige um maior nível de função cognitiva, o que leva que esta escala seja inapropriada para indivíduos com alterações cognitivas e visuais e/ou com baixos níveis literários.^{31,32}

Escala Qualitativa/Verbal

Na Escala Qualitativa/Verbal pede-se ao doente que classifique a intensidade da sua dor de acordo com os seguintes adjetivos: “Sem Dor”, “Dor Ligeira”, “Dor Moderada”, “Dor Intensa” ou “Dor Máxima”, sendo depois registados na folha de registo.

Sem Dor	Dor Ligeira	Dor Moderada	Dor Intensa	Dor Máxima
----------------	--------------------	---------------------	--------------------	-------------------

Figura 3.6 - Escala Qualitativa. Adaptado de 13

Apesar de proporcionar uma implementação rápida e facilitada, tal como as outras escalas mencionadas anteriormente, é inadequada para indivíduos com alterações cognitivas e visuais e/ou com baixos níveis literários. Porém, existe uma variação desta escala, apresentada em forma de termómetro, mostrando-se assim esta versão mais adequada junto deste tipo de doentes. É considerada a escala que melhor descreve a dor e mais fácil de completar, porque é muito prática e objetiva.³¹

4. Fibromialgia

4.1 História

A primeira definição do conceito de hipersensibilidade central remonta ao ano de 410 Antes de Cristo, quando Hipócrates descreveu a “*Teoria de Rheuma*”, segundo a qual, “*o cérebro envia líquido para as pernas: quanto mais líquido, mais dor*”.³⁵

Desde o século XVI que se descreve a dor e o sofrimento músculo-esquelético. Logo em 1592, Guillaume de Baillou, um físico francês, falou sobre o reumatismo muscular e sobre as manifestações clínicas da dor muscular. Já em 1824, William Balfour de

Edimburgo, referenciou pela primeira vez os pontos dolorosos e em 1841, F. Valleix interrelaciona os pontos dolorosos com o trajeto dos nervos, criando-se assim o termo nevralgia.³⁵⁻³⁸

Em 1880, George M. Beard, neurologista americano, introduziu o termo neurastenia/mielastenia caracterizado por um quadro sintomatológico de dor generalizada, alterações psicológicas e fadiga.³⁶

No ano de 1904, o neurologista Sir William Gowers, utilizou o termo “*fibrositis*” para descrever a dor muscular, sugerindo que a causa desta condição seria a inflamação do tecido muscular fibroso. Porém, só em meados da década de 70, é que o termo foi alterado para fibromialgia por P.K. Hench, demonstrando a escassez de evidências de qualquer tipo de inflamação no tecido conectivo dos indivíduos com a patologia, verificando-se assim nos tecidos fibrosos a existência de -algia (i.e., dor) ao contrário de -itis (i.e., inflamação).^{20,24}

Em 1990, o Colégio Americano de Reumatologia divulgou os critérios para a classificação da FM, sendo um momento historicamente importante.^{20,24}

A FM é uma doença crônica caracterizada por dores músculo-esqueléticas generalizadas e associada a sintomas como fadiga, depressão, disfunção cognitiva e distúrbios do sono. A sua prevalência é bastante elevada no sexo feminino e afeta sobretudo mulheres na meia-idade. As causas permanecem desconhecidas e coexistem teorias relativas à patogénese que incluem anormalidades neuro-hormonais, sono não reparador, lesão muscular, processamento sensorial central dos sinais de dor anormal e limiar mais baixo de dor à palpação.^{20,24}

4.2 Epidemiologia

A FM é a doença reumatológica mais prevalente, logo depois da osteoartrite.⁴

A epidemiologia da FM tem sido estudada em populações de quatro continentes, nomeadamente África, América, Ásia e Europa, exibindo uma prevalência média de 2,7%. Dados recentes revelam que cerca de 4,2% das mulheres é afetada pela doença ao passo que nos homens a prevalência é de aproximadamente 1,4%, apresentando

deste modo um rácio mulher-homem de 3:1. A discrepância dos dados frequentemente reportados na literatura para a prevalência média global, com valores a oscilar entre os 2 e 8%, deve-se essencialmente aos diferentes critérios de diagnóstico considerados.^{4,20}

Um estudo analisou a incidência de FM nos dois sexos entre 1997 e 2002 e identificou uma incidência de 6,88 casos por mil pessoas por ano em homens, enquanto que em mulheres identificou 11,28 casos por mil pessoas. Assim, a probabilidade de o sexo feminino desenvolver FM é cerca de 1,67 vezes maior que no sexo masculino.^{39,40}

Muitos estudos têm demonstrado que a prevalência de FM é alta entre os 30 e os 50 anos de idade ou após os 50 anos em pessoas com um baixo nível de educação e com um baixo rendimento.²⁰ Um outro estudo realizado por McNally mostrou que a prevalência era maior em mulheres obesas.²⁰

Vários outros estudos verificaram que pessoas com FM têm uma maior probabilidade de exibir uma ou mais das seguintes comorbidades: ansiedade, depressão, cefaleias, artrite reumatóide, lúpus eritematoso sistémico, síndrome da fadiga crónica e síndrome do intestino irritável.²⁰

A Figura 4.1 exibe a distribuição global da prevalência da patologia entre 2005 e 2014.

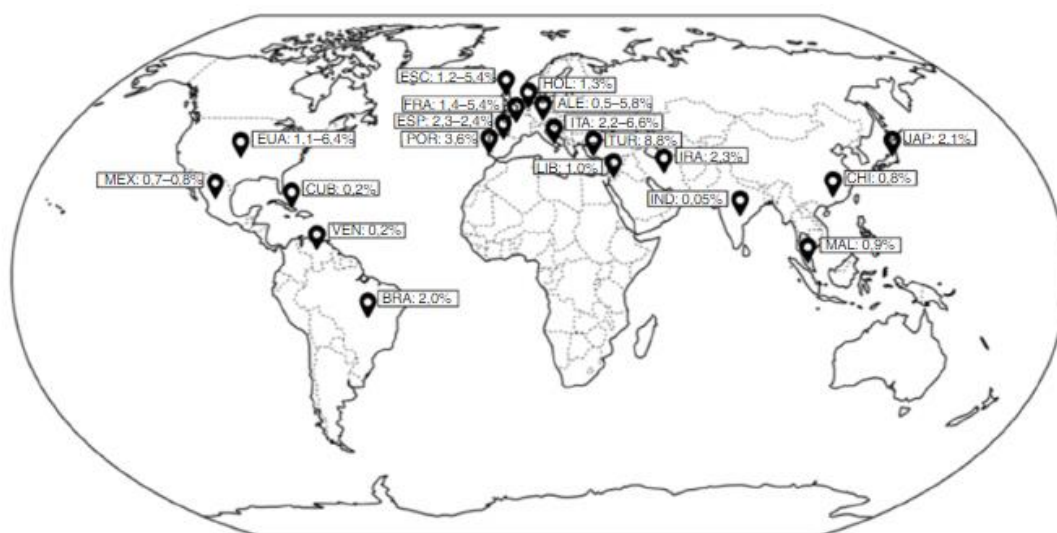


Figura 4.1 - Distribuição global da prevalência de FM (2005-2014). *Adaptado de 41*

4.3 Fisiopatologia e Patogénese

A fisiopatologia da FM não está totalmente fundamentada, mas as alterações características no padrão do sono e mudanças nos transmissores neuro-endócrinos como a serotonina, substância P, cortisol e a hormona do crescimento, sugerem que a regulação do sistema autónomo e neuro-endócrino constitui a base fisiopatológica da doença. A dor crónica associada pode ser o resultado da interação de vários mecanismos.²²

Atualmente, a FM é considerada como um problema de dor centralizada, apresentando mecanismos fisiopatológicos análogos a outras patologias. É considerada um fenótipo particular de um largo grupo de doenças que se encontram agrupadas no chamado Síndrome de Sensibilidade Central, incluindo a FM, dor pélvica crónica e endometriose, síndrome da fadiga crónica, síndrome do intestino irritável, disfunção da articulação temporomandibular, cefaleias de tensão e enxaquecas, dor lombar idiopática, entre outras.⁸

Esta sensibilização central, conjuntamente com o mau funcionamento das vias inibitórias da dor e as alterações nos neurotransmissores, leva ao processamento aberrante dos sinais neuro-químicos no Sistema Nervoso Central (SNC), diminuindo o limiar da dor e aumentando a resposta das áreas matriciais da dor, provocando assim dor constante.^{7,22,42}

Um estudo realizado por Maetsu *et al.* concluiu que para além da hipersensibilidade a estímulos dolorosos idênticos, existe também uma maior ativação do córtex sensitivo-motor, temporal, pré-frontal e parietal para um mesmo nível subjetivo de dor.⁴²

Outro estudo efetuado por Cagnie *et al.* revelou que nos doentes com FM pode haver uma disfunção entre as áreas de função cognitiva e as áreas de processamento da dor⁷, no entanto, um outro estudo sugere 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.⁴³

A Tabela 4.1 apresenta as principais fontes que provocam dor na FM, que foram alvo de investigações³⁵:

Tabela 4.1 – Principais Fontes de Dor na Fibromialgia. Adaptado de 35

Potenciais Fontes de Dor na Fibromialgia			
Fonte de dor estudada	Métodos do Estudo	Descobertas Iniciais	Conclusões
Tecido fibroso nos pontos sensíveis	Biópsia	Sem inflamação	Não é a fonte
Músculo	Biópsia, metabólico	Sem inflamação; sem resultados de isquemia e defeito metabólico	Contributor improvável
Fibras nervosas pequenas	Biópsia à pele	Diminuição da densidade das fibras nervosas	Possível neuropatia das fibras pequenas; controverso
Endócrino	Exame ao sangue: teste inicial e de stress	Eixo hipotálamo-pituitário-adrenal intacto	Sem evidência conclusivas para o mecanismo endócrino
Sistema Imunitário	Teste serológico	Testes normais e falsos-positivos são comuns	Não é uma doença autoimune
Infeção	Serologias, cultural	Sem infeção associada	Infeção improvável
Insónias	Estudos do sono	Aumento da fragmentação do sono; Sono de má qualidade independente da duração do sono; Aumento da apneia do sono, especialmente em homens	Pode ser bidirecional com FM
Trauma anterior	Recurso de autorrelatos	Associado com transtorno de stress pós-traumático	Trauma anterior associado, mas a causa não foi estabelecida
Medula Espinal	Análise ao líquido cefalorraquidiano	Aumento da Substância P	Possível sensibilização central
Sistema Nervoso Autónomo	Frequência cardíaca, teste de inclinação	Anormalidades subtis	Pode contribuir para sintomas ortostáticos na FM
Sistema Límbico	Teste Funcional, Ressonância magnética	Vias inibitórias da dor defeituosas; Hipocampo anormal	Possível amplificação central
Córtex Cerebral	Teste neuropsicológico	Diminuição da atenção	Ansiedade e depressão associada mas não é a causa de FM

Recentemente, uma revisão da patogénese da FM citou mais de 600 referências, para chegar à conclusão que a sua causa permanece desconhecida.⁸

As investigações dos possíveis mecanismos envolvidos na etiologia e patogénese da FM têm-se focado na disfunção do sistema nervoso central e autónomo, anormalidades na função cerebral, estudo de neuroimagens, fatores genéticos e ambientais, tal como traumas físicos, infeções virais (hepatite C, Epstein-Barr, papiloma vírus humano, VIH, parvovírus) e a doença de Lyme.⁴⁴

À medida que se vão aprofundando os estudos sobre a FM vai-se adquirindo um extenso e crescente conjunto de evidências que apoiam a amplificação central como o processo subjacente para a dor generalizada crónica na FM.⁴⁴ Estudos limiares da dor têm demonstrado que doentes com FM percecionam a dor num limiar mais baixo do que os controlos saudáveis.⁴⁴

4.3.1 Fatores Genéticos

Embora os mecanismos fisiopatológicos para esta doença ainda não sejam totalmente compreendidos, relata-se que a FM apresenta elevada incidência em membros de uma mesma família, confirmando assim outros estudos feitos previamente e apoiando o possível papel dos fatores genéticos na etiologia da FM.⁴⁵

Cerca de um terço dos doentes com FM têm um familiar direto, normalmente do sexo feminino, portador da doença. Um outro estudo revelou que a FM é 8,5 vezes mais provável em familiares de primeiro grau com a mesma patologia comparativamente à população em geral.⁴⁴

Curiosamente, o *Fribomyalgia Family Study* analisou a ligação genómica em membros de 116 famílias com 341 marcadores e demonstrou que a relação de risco estimado de recorrência entre irmãos é de 13,6%, com base numa prevalência populacional reportada de 2%.⁴⁴

Vários são os marcadores genéticos para a FM, como a dopamina, serotonina e formas polimórficas da catecol-O-metiltransferase (COMT) parecem estar associados ao aumento da sensação de dor, sugerindo assim a contribuição de fatores genéticos na fisiopatologia da FM.⁸ De fato, sabe-se que as catecolaminas interferem a vários níveis com a neurotransmissão da dor, como foi verificado por alguns polimorfismos do gene que codifica a COMT responsável pela modificação da perceção da dor, isto é, a sua baixa atividade foi relacionada com o aumento da sensibilidade à dor.⁸

Sabendo que a sensibilidade à dor pode advir de alterações na atividade de vários neurotransmissores e que esta é poligénica, explica-se assim o porquê dos analgésicos centrais serem eficazes em apenas alguns doentes com esta patologia. Neste contexto, a componente genética poderá assumir um papel predisponente para a amplificação da dor, sendo atualmente conhecido o envolvimento de pelo menos cinco pares de genes no aumento do risco de desenvolvimento de dor crónica durante a vida do doente, como são exemplo o GABRB3, o TAAR1 e o GBP1.^{4,44-47}

4.3.2 Distúrbios do sono

Doentes com FM frequentemente exibem “intrusão alfa-delta” demonstrados por eletroencefalogramas em estudos realizados por laboratórios do sono, provando assim que este processo fisiológico seja afetado pelas disfunções do SNC presente na FM. A existência desta intrusão está associada à diminuição da produção da hormona do crescimento, sendo um dos elementos imprescindíveis para a reparação dos microtraumas musculares, amplificando assim a sensação de dor. Embora pessoas normais que sofram de privação de sono desenvolvam também sintomas de FM, ficou demonstrado que a perda resultante do sono restaurador de ondas delta leva ao aumento da fadiga e dor. Os doentes com FM ostentam uma pior qualidade de sono e referem que os seus sintomas pioram após insónias ou outros distúrbios do sono.⁴⁸

4.4 Processos Neurológicos

A nociceção é composta por diferentes componentes: pro-nociceção e anti-nociceção. Doentes com FM apresentam um aumento da pro-nociceção e uma diminuição da anti-nociceção, resultando em alodinia crónica.⁴⁴

O principal mecanismo envolvido no desenvolvimento e manutenção de dor crónica é a sensibilização central, sendo caracterizada por hiperalgesia, que ocorre quando um estímulo doloroso é percebido como sendo mais doloroso do que é realmente, e alodinia que é definida como a perceção da dor resultante de um estímulo que por norma não é doloroso, tal como os 18 pontos sensíveis, descritos com maior especificidade no capítulo de diagnóstico (Capítulo 5).⁴⁴

Várias evidências convincentes para o processamento anormal da dor na FM foram suportadas por estudos funcionais de imagens cerebrais.⁴⁴

Imagens obtidas por ressonância magnética do cérebro de doentes com FM (exame morfométrico de Voxel) evidenciaram que o volume de massa cinzenta era significativamente menor que o normal, e que esta perda progredia muito rapidamente em relação aos controlos saudáveis.⁴⁴

Adicionalmente, é possível através de dados de neuroimagem, verificar um maior fluxo sanguíneo cerebral regional em áreas do cérebro associadas ao processamento da dor em doentes com FM relativamente aos controlos saudáveis, como demonstra a Figura 4.2.⁴⁹

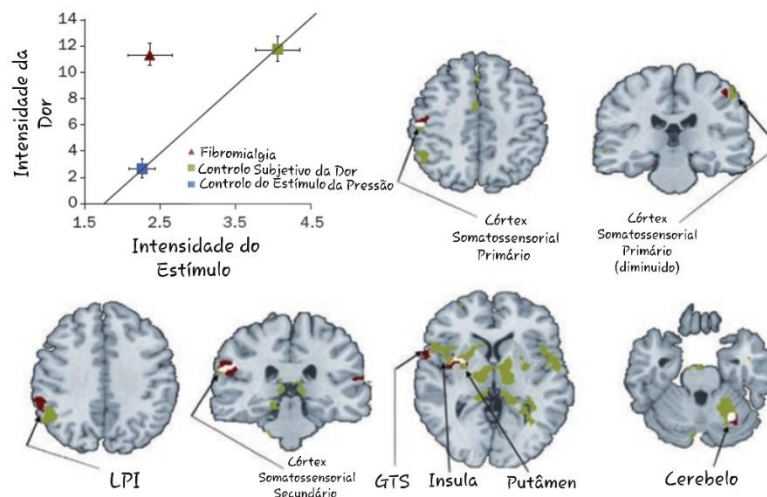


Figura 4.2 - Neuroimagens onde se observa o maior fluxo sanguíneo cerebral regional em doente com FM, como resposta aos estímulos aplicados durante o exame de dor. Os efeitos de pressão aplicada ao polegar esquerdo, suficiente para ter uma dor moderada é comparado com a pressão inócua aplicada em doentes com FM (vermelho) relativamente aos controlos saudáveis (verde), com ativações sobrepostas a amarelo. O aumento significativo do sinal de ressonância magnética funcional (setas) resultantes do aumento de fluxo sanguíneo cerebral regional, é mostrado no espaço padrão sobreposto a uma imagem anatómica de um cérebro padrão. Intensidades de dor semelhantes, produzidas por pressão significativamente menor em pacientes com FM, resultaram em ativações adjacentes ou sobrepostas no córtex somatossensorial primário contralateral, lóbulo parietal inferior (LPI), córtex somatossensorial secundário, giro temporal superior (STG), insula e putâmen, bem como no cerebelo ipsilateral. ^{Adaptado de 49}

A nível molecular, os doentes com FM exibem mudanças no que respeita aos neuroquímicos e recetores associados, com aumento da sinalização em vias

ascendentes (pro-nociceptivo) e diminuição da sinalização em vias descendentes (anti-nociceptivo)⁴⁹ fenômeno ilustrado pela Figura 4.3.¹⁹

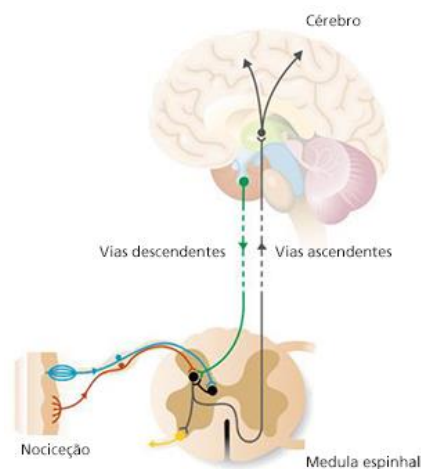


Figura 4.3 - Vias neuronais que influenciam a sensibilidade à dor. Adaptado de 19

Existem dois tipos de células nervosas (também chamadas de neurónios) responsáveis por este circuito: os neurónios aferentes que transmitem o sinal doloroso do local da lesão para o SNC (via ascendente) e os neurónios eferentes responsáveis por transmitir os sinais provenientes do SNC para os músculos, glândulas e órgãos (via descendente).¹⁹

Níveis elevados de neurotransmissores no líquido cefalorraquidiano, tais como a substância P e fator de crescimento nervoso, indicam um aumento da sinalização em vias ascendentes nos doentes com FM. Além destes, foi igualmente demonstrado que o glutamato e outros aminoácidos excitatórios também se encontram em níveis elevados no cérebro e no líquido cefalorraquidiano. O glutamato atua no recetor N-metil-D-aspartato (NMDA) para produzir um aumento da dor, um fenómeno de aumento progressivo da amplificação central da dor após estimulação dolorosa repetitiva, resultando numa maior hiperalgesia.⁴⁹

Já na via anti-nociceptiva, a atividade descendente é diminuída, podendo-se verificar baixos níveis de serotonina, noradrenalina e dopamina.⁴⁹

Muitos destes neurotransmissores e seus mecanismos também influenciam o humor, a energia e o sono, justificando deste modo a co-existência frequente de disfunções humorais, fadiga e insónia nos doentes com FM.⁴⁹

5. Diagnóstico

A FM é uma doença de etiologia desconhecida, assim o seu diagnóstico é estabelecido maioritariamente de forma clínica, recorrendo a exames complementares de diagnóstico para reforçar a distinção inequívoca com outras patologias. Os critérios de diagnóstico desenvolvidos em 1990 pelo *Colégio Americano de Reumatologia* foram amplamente aceites pela comunidade científica, contribuindo significativamente para a homogeneização do diagnóstico. Embora o avanço que estes critérios proporcionaram, muitas foram as críticas que foram surgindo ao longo dos anos, sendo que em 2010 novos critérios foram implementados, sendo posteriormente modificados em 2011 e em 2016.⁵⁰⁻⁵⁴

Os critérios de 1990 sugerem que a dor muscular generalizada (por mais de 3 meses), definida como dor axial esquelética localizada acima e abaixo da cintura e de carácter bilateral, é a característica principal da FM. Requerem também a presença de onze dos dezoito pontos sensíveis (*“tender points”*) na palpação digital. Na Figura 5.1 encontra-se a representação gráfica dos pontos sensíveis considerados nos critérios de classificação do Colégio Americano de Reumatologia (1990). Estes critérios dependem fortemente na opinião médica e não são testes de diagnóstico definitivos. Como estes critérios levantaram muitas desconfianças na comunidade científica, pois para além de não terem em conta sintomas como os problemas cognitivos e a fadiga, a análise dos pontos sensíveis não foi muito utilizada a nível clínico e quando usada não foi de maneira correta. Assim, com as modificações efetuadas em 2010, foi possível encontrar um novo grupo de doentes, que lidam com sintomas secundários extremos tais como a depressão, insónia, sintomas cognitivos e somáticos com um mínimo de três pontos sensíveis.⁵⁰⁻⁵⁵

Curiosamente, com estas modificações houve um aumento global na prevalência de FM na população, tendencialmente atingindo uma maior porção de doentes de sexo masculino.

Na revisão realizada em 2016, ficou estabelecido que seria necessário um mínimo de quatro pontos sensíveis, um em cada quadrante do corpo, com um alto *score* de severidade de sintomas (maior que 9), para um diagnóstico de FM. Estas mudanças introduziram maior heterogeneidade no diagnóstico de doentes com FM, pois alguns apresentam altos níveis de dor muscular e pouco sofrimento afetivo e de sono, enquanto que outros podem apresentar grande sofrimento afetivo e pouca dor muscular. Assim se verifica que a principal dificuldade no diagnóstico é a falta de sintomas e sinais específicos.^{50-54,56}

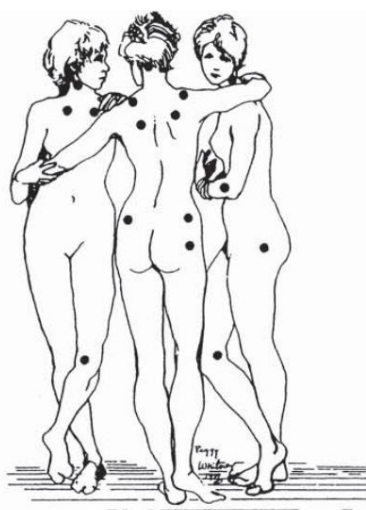


Figura 5.1 - Pontos sensíveis definidos pelos critérios do Colégio Americano de Reumatologia em 1990. Adaptado de 12

5.1 Critérios de diagnóstico de FM

Os critérios de diagnóstico de FM em Portugal são estabelecidos pela Norma nº 017/2016 de 27/12/2016.⁵⁷ Os critérios de diagnóstico apoiam-se, em parte, em dois modos de classificação dos sintomas:

- 1) O Índice de dor generalizada (WPI) consiste na constatação do número de áreas em que o doente teve dor ao longo da última semana. Sendo que é definido por uma pontuação de 0 a 19, consoante o número de áreas referidas

Área	Sim	Não	Área	Sim	Não
Mandíbula Direita			Mandíbula Esquerda		
Ombro Direito			Ombro Esquerdo		
Braço Direito			Braço Esquerdo		
Antebraço Direito			Antebraço Esquerdo		
Anca Direita			Anca Esquerda		
Coxa Direita			Coxa Esquerda		
Perna Direita			Perna Esquerda		
Região Dorsal			Região Cervical		
Região Lombar			Região Torácica		
Região Abdominal					

2) A Escala de gravidade dos sintomas (SS) pretende definir a severidade dos sintomas sentidos. A sua pontuação da escala SS dá-se através⁵⁷:

- Fadiga
- *Waking unrefreshed* (acordar cansado)
- Sintomas cognitivos

Para cada um dos três sintomas acima, indicar o nível de gravidade durante a semana passada utilizando a seguinte escala⁵⁷:

0	1	2	3
Sem problemas	Problemas leves ou moderados, geralmente leves ou intermitentes	Moderados: problemas consideráveis, muitas vezes presentes e/ou em nível moderado	Graves: problemas difusos, contínuos perturbadores da vida diária

Considerando os sintomas somáticos em geral, indicar se o doente tem^{*57}:

0	1	2	3
Sem sintomas	Alguns sintomas	Um número moderado de sintomas	Uma grande quantidade de sintomas

A pontuação na escala de SS é a soma da gravidade dos três sintomas (fadiga, acordar cansado, sintomas cognitivos) com o índice de gravidade dos sintomas somáticos em geral. A pontuação final é entre 0 e 12.

*Sintomas somáticos a ser considerados: dor muscular, síndrome do intestino irritável, fadiga/cansaço, pensar ou relembrar problemas, fraqueza muscular, cefaleia, dor/cãibras no abdómen, dormência/formigueiro, tonturas, insónias, depressão, obstipação, dor no abdómen superior, náuseas, nervosismo, dor no peito, visão turva, febre, diarreia, boca seca, prurido, pieira, fenómeno de Raynaud, urticária/vergões, zumbido nos ouvidos, vômitos, azia, úlceras orais, perda/mudança de paladar, convulsões, olhos secos, dispneia, perda de apetite, erupção cutânea, fotossensibilidade, dificuldades de audição, hematomas com facilidade, queda de cabelo, micção frequente, dor ao urinar e espasmos da bexiga.⁵⁷

De acordo com a Norma vigente, um doente satisfaz os critérios de diagnóstico para FM quando estão reunidas as seguintes três condições⁵⁷:

- 1) Índice de dor generalizada (WPI) ≥ 7 e a escala de gravidade dos sintomas (SS) com uma pontuação ≥ 5 ou WPI 3-6 e pontuação na escala de SS ≥ 9 ;
- 2) Presença constante de sintomas por um período temporal de pelo menos três meses;
- 3) Inexistência de outra patologia responsável pela perceção de dor.

O *Fibromyalgia Impact Questionnaire* versão portuguesa (FIQ-P) é um questionário de autopreenchimento com 10 itens, específico para avaliação do estado de saúde dos doentes com FM (Anexo I).⁵⁸

O FIQ-P avalia a sintomatologia mais prevalente nesta síndrome e está validado para a população portuguesa. Foi realizado de forma a ser muito sensível às mudanças do estado de saúde dos doentes provocadas pelas várias abordagens terapêuticas. A pontuação varia entre 0 e 100, correspondendo um valor superior a uma maior incapacidade e gravidade dos sintomas. O FIQ-P é graduado de modo a que quanto maior for a pontuação, maior é o impacto da síndrome no doente.

Estudos demonstraram que no diagnóstico de FM com os critérios de 1990, havia 25% de falsos negativos quando este foi comparado com o diagnóstico clínico. O uso do WPI > 7, associado à escala de SS > 5, ambos baseados nos sintomas do doente, tais como sintomas somáticos, cognitivos, dor, fadiga, insónia, permite uma exatidão de diagnóstico de 90,8% comparativamente aos critérios de 1990.⁵³

Os critérios de 2010 e os modificados em 2011 revelam um maior contributo diagnóstico, visto que utilizam questionários aplicados pelos médicos e autoaplicados pelos doentes, o que se traduziu num aumento percentual de diagnósticos acertados, atingindo deste modo um maior número de doentes.⁵³

6. Tratamento

Viver com FM é tido como sendo das doenças reumáticas e outras doenças crónicas mais penosas. Infelizmente, como ainda não existe nenhum tratamento amplamente eficaz e como o alívio da sua sintomatologia é apenas parcial, os profissionais de saúde devem oferecer apoio para que o doente se torne perito no controlo da sua dor, sendo esta ferramenta uma das melhores e mais importantes para que o doente possa viver com esta doença debilitante.^{44,59}

A recuperação espontânea é pouco provável, pelo que o objetivo é melhorar os sintomas e a qualidade de vida do doente.^{58,59}

Existem vários passos e alternativas de tratamento, e estes devem ser personalizados para cada doente. O tratamento é multimodal, multidisciplinar e deve combinar abordagens não farmacológicas e farmacológicas. Deve incluir também o envolvimento do doente, a sua educação e deve-se implementar técnicas de

autogestão. Tem-se verificado maior sucesso terapêutico nas abordagens não farmacológicas comparativamente às farmacológicas, no entanto só há relativamente pouco tempo se começou a estudar os efeitos da politerapia, tendo já havido alguns resultados positivos, enfatizando assim o potencial de uma abordagem multimodal.^{58,59}

Ao contrário das condições em que se sabe que os tratamentos controlam ou alteram substancialmente a doença, as estratégias de controlo para a FM ficam aquém do pretendido, pois não existe um cenário de tratamento ideal recomendado.⁵⁸

Recentemente, uma abordagem de tratamento gradual foi recomendada pelas *guidelines* interdisciplinares alemãs, canadianas e israelitas, começando por uma abordagem não farmacológica, com a participação ativa do doente, defendendo estratégias de autogestão e uso de algumas terapêuticas farmacológicas.⁶⁰

Os atuais tratamentos farmacológicos para a FM não são ideais, oferecendo benefícios só para alguns dos doentes.^{59,60}

A *European League Against Rheumatism* (EULAR) sugere vários tratamentos farmacológicos, tais como os antidepressivos tricíclicos, inibidores da recaptação da serotonina e noradrenalina, e tem fracas recomendações para terapêuticas não farmacológicas.⁶⁰

A Tabela 6.2 tem as várias recomendações não farmacológicas da EULAR.⁶¹

Tabela 6.2 – Recomendações de terapias não farmacológicas da EULAR para FM.

Adaptado de 61

Tipo de terapia	Nível de evidência	Força de recomendação	Acordo
Treino aeróbico	Ia	Forte	100%
Terapia cognitivo-comportamental	Ia	Fraco	100%
Terapias multicomponentes	Ia	Fraco	93%
Acupuntura	Ia	Fraco	93%
Meditação (qigong, yoga, tai chi)	Ia	Fraco	71-73%
Ia - Revisões sistemáticas (com homogeneidade) de ensaios clínicos randomizados			

Grande parte dos doentes com FM apresenta múltiplos sintomas, requisitando assim um tratamento que forneça melhorias multidimensionais. Muitos são os doentes que beneficiam de uma abordagem multidisciplinar da patologia.

Isoladamente, a terapêutica farmacológica tem uma função importante na gestão da FM, mas até agora a abordagem terapêutica mais eficaz combina a terapêutica farmacológica com a não farmacológica.

Assim sendo, irei abordar de seguida a faceta não farmacológica e farmacológica da FM.

6.1 Tratamento Não Farmacológico

Como a FM tem uma natureza multifacetada, são necessárias várias terapêuticas multimodais e individualizadas para que seja possível atingir bons resultados em doentes com a patologia. Atualmente, mesmo com o desenvolvimento de novos fármacos, mais seguros e eficazes, o tratamento da FM continua ainda a ser muito empírico, criando assim um desafio para a medicina tradicional.

A terapêutica não farmacológica é também ela muito importante para resolver as consequências funcionais da dor, como a ansiedade, fadiga, insónias, entre outros.

Como se tem verificado maior sucesso terapêutico nas abordagens não farmacológicas comparativamente às farmacológicas, irei evidenciar algumas das abordagens mais relevantes consoante a literatura, tal como a educação do doente, acupuntura, meditação, exercício físico, entre outras.

- **Educação do doente**

A educação e o envolvimento do doente no plano de tratamento são fundamentais na gestão e controlo da doença. Atualmente, a literatura regista que apenas 25% dos doentes com FM mostram melhoras moderadas nos seus sintomas ao longo de uma década. Embora ao fornecer o diagnóstico de FM ajude na redução da ansiedade é importante discutir com o doente a fisiopatologia da sensibilização central *versus* a dor periférica na FM, modalidades de tratamento e prognóstico. O envolvimento do doente inclui uma discussão detalhada sobre a terapêutica que se irá seguir (não farmacológica

e farmacológica) e é muito importante que o doente seja seguido por uma equipa multidisciplinar (ex: psicólogos da dor, nutricionistas e fisioterapeutas).⁶²

- **Acupuntura**

Uma revisão bibliográfica⁶³ que incluiu 9 estudos com 395 doentes demonstrou que a acupuntura combinada teve resultados positivos na melhoria da dor em 30%. A acupuntura elétrica também demonstrou bons resultados na melhoria da dor e fadiga. Foram relatados alguns efeitos secundários, mas estes eram transitórios. Existe ainda pouca compreensão desta abordagem e as evidências que a suporta não são consistentes. O estudo sobre a eficácia da acupuntura é contraditório, pelo que nem sempre é recomendado pelos clínicos para o tratamento da FM.^{62,63}

- **Exercício Físico**

Uma das maiores revisões realizadas considerou 47 intervenções aeróbicas diferentes, e ficou registado que o exercício aeróbico foi associado a uma melhoria da dor e função física.^{61,62}

Num estudo com 219 participantes, conseguiu-se concluir que o treino de resistência resultou na melhoria da dor. Existe assim consistência no que diz respeito aos exercícios aeróbicos e de resistência, embora não haja evidências suficientes para sugerir qual deles o melhor. Exercícios aquáticos e terrestres também se revelaram igualmente eficazes.⁶²

- **Terapias cognitivo-comportamentais (TCC)**

Esta terapia consiste na tomada de consciência de que a dor é uma experiência complexa, para qual contribuem fatores afetivos, cognitivos e comportamentais, para além da fisiopatologia subjacente. É uma modalidade de tratamento abrangente que engloba várias intervenções que permitem que os doentes compreendam, reconheçam e modifiquem padrões psicológicos e comportamentais contraproducentes.⁶²

Uma revisão que incluiu 23 estudos e mais de 2000 participantes, indica que as terapias cognitivo-comportamentais são eficazes na redução da intensidade da dor e sofrimento emocional, e melhora a capacidade física no final do tratamento em comparação com os grupos de controlo, cujos resultados se revelaram sustentados a longo prazo.⁶²

- **Meditação/ Meditação Mindfulness**

Estudos focados em yoga, tai-chi, qi-gong e nas suas várias combinações, demonstraram uma melhoria na qualidade de sono.^{62,64}

A *Mindfulness Meditation* atenua a dor, melhorando a flexibilidade cognitiva e a capacidade de regular as reações emocionais com um foco não crítico/reactivo.^{62,64}

O programa padrão de 8 semanas, *Mindfulness-based stress reduction* (MBSR) é a abordagem de tratamento mais estudada para desfechos relacionados com FM. Demonstrou ser igualmente eficaz quando comparado com outras intervenções comportamentais (Educação do doente ou TCC).^{62,64}

A MBSR educa os doentes a responder com maior eficácia ao stress, dor e doença através do uso de várias técnicas de meditação, tal como o foco na respiração, meditação a andar e a comer, yoga, entre outros.^{62,64}

Existem inúmeros estudos que comprovam a eficácia da MBSR no tratamento da FM e tem tido melhores resultados que os cuidados habituais ao melhorar o estado depressivo e sintomas relacionados com FM, tais como a fadiga, stress, insónia, dor e bem-estar geral.^{62,64}

- **Eletromiograma (EMG) Biofeedback**

O princípio de *biofeedback* é fornecer *feedback* visual ou auditivo dos parâmetros do corpo que uma pessoa não costuma estar ciente. O EMG *biofeedback* permite avaliar a tensão muscular com o intuito de reduzir o stress e fadiga muscular.⁶⁵

Os estudos de *biofeedback* demonstraram efeitos benéficos mesmo após 6 meses da sua conclusão, com uma melhoria significativa no número de pontos sensíveis, na dor generalizada e na rigidez matinal.⁶⁵

6.2 Tratamento Farmacológico

A terapêutica medicamentosa é um suporte para melhor gerir os sintomas associados à patologia. O início do tratamento deve ser efetuado com doses baixas e ir aumentando conforme a necessidade. Os medicamentos devem ser escolhidos consoante o caso de FM de cada doente, e estes servem para melhor gerir os sintomas predominantes de cada doente, sendo a dor, a insónia e o sofrimento psicológico os mais suscetíveis a este tipo de terapêutica.⁵⁹ Mais de 50% dos doentes abandona a terapêutica prescrita devido à sua ineficácia e aos seus efeitos secundários.³⁵

Na última década, o aumento do número de medicamentos avaliados para o tratamento da FM tem sido constante e substancial. As recomendações que foram revistas para o controlo da FM, recentemente publicadas pela EULAR, avaliaram dez classes de substâncias, considerando o alívio da dor, a redução da fadiga, e a minimização da insónia os *endpoints* terapêuticos chave.⁶⁶

As classes terapêuticas que têm sido estudadas com um maior interesse para a patologia abordada são os antidepressivos, antiepiléticos, antagonistas dos recetores N-metil-D-aspartato, opióides, canabinóides, relaxantes musculares e anti-inflamatórios não esteróides.

Os antidepressivos são a classe terapêutica mais prescrita para o tratamento da FM, 46%, seguindo os antiepiléticos (35%), os analgésicos (25%), os relaxantes musculares (8%) e as benzodiazepinas (2%), tal como demonstra a Figura 6.1.⁶⁷

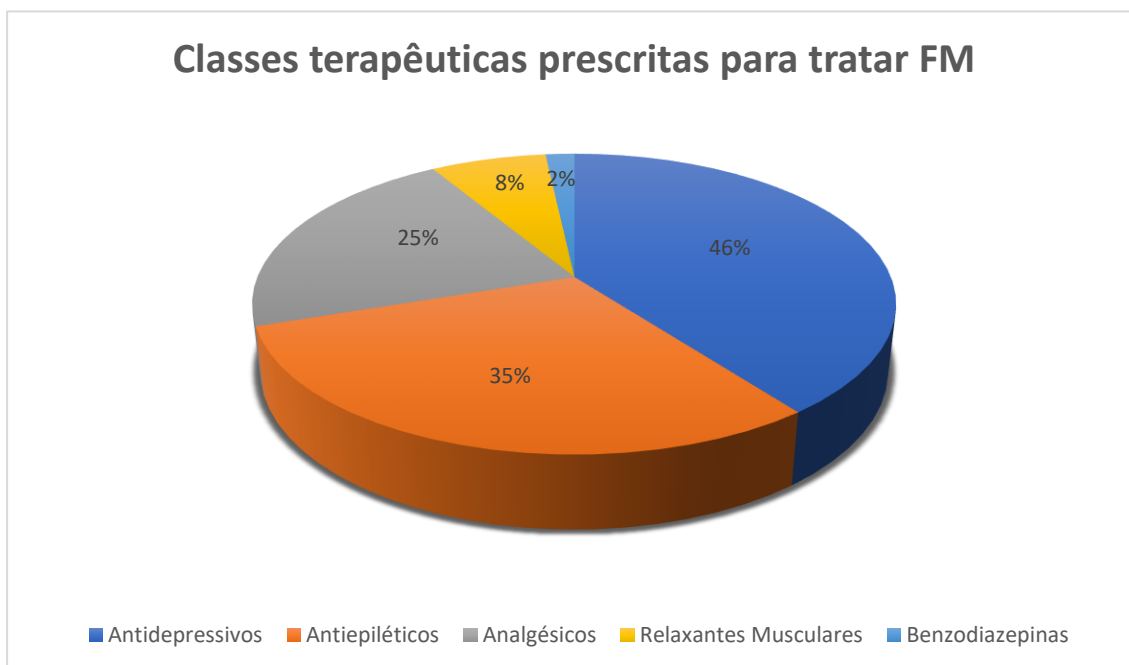


Figura 6.1 -Classes de fármacos prescritos para tratar FM. ^{Adaptado de 67}

6.2.1 Antidepressivos

Os antidepressivos são o grupo de medicamentos mais estudados para o tratamento da FM. São diversos os estudos que investigam os efeitos dos inibidores da recaptção da noradrenalina (IRN), dos inibidores da recaptção da serotonina e noradrenalina (IRSN), dos inibidores seletivos da recaptção da serotonina (ISRS), dos inibidores da monoamino oxidase (IMAO) e dos antidepressivos tricíclicos (ATC) na melhoria da sintomatologia associada à FM.⁶⁸

Até ao presente, a *Food and Drug Administration* (FDA) aprovou 3 fármacos dos quais ainda nenhum obteve aprovação na Europa pela *Agência Europeia do Medicamento* (EMA) para o tratamento sintomático de FM, tal como a Pregabalina, a Duloxetina e o Milnacipran. No entanto, o fármaco melhor estudado para o tratamento da FM é a Amitriptilina.⁶⁶⁻⁶⁹

Os IMAO não demonstram ter um efeito significativo sobre os distúrbios do sono, fadiga e dor em comparação com o uso de placebo.⁶⁸

6.2.1.1 Amitriptilina (AMT)

É um agente terapêutico pertencente à classe ATC que atua como inibidor da recaptação da serotonina e noradrenalina. Diversos estudos têm demonstrado que é um fármaco bastante eficaz, sendo por isso considerado por muitos autores como o tratamento farmacológico de primeira linha na dor e distúrbios do sono da FM.^{58,66,69}

É um forte modulador do transportador da noradrenalina e um moderado modulador do transportador da serotonina, bloqueando a sua recaptação com o consequente aumento das suas concentrações intrasinápticas.⁶⁶

Os ISRS foram menos eficazes do que os compostos tricíclicos, sugerindo um importante papel da noradrenalina para o efeito analgésico.⁶⁶

A AMT é fortemente recomendada em doses de 10-50 mg/dia pela *Associação de Sociedades Médicas Científicas (AWMF)*, enquanto que as *guidelines* da EULAR sugerem que apenas uma dose baixa (até 25 mg/dia) poderá ser benéfica na redução da dor e fadiga, melhorando igualmente a qualidade de sono.^{68,70-72}

A análise dos dados obtidos em sete estudos diferentes realizada por Carette *et al.*, mostrou que o efeito analgésico alcançado com 25 ou 50 mg de AMT na FM era superior ao do placebo.⁷³

A eficácia da AMT em relação às outras classes de antidepressivos infere que a modulação dos mecanismos de recaptação de monoaminas e propriedades farmacológicas adicionais são necessárias para controlar os sintomas da FM.^{70,71}

Apesar da dor em doentes com FM ser mediada por níveis alternados de atividade no SNC característicos, essencialmente associada a uma hiperexcitabilidade, o envolvimento de estímulos nociceptivos periféricos responsáveis pela exacerbação dos sintomas também deverá ser considerado na abordagem terapêutica da doença.⁶⁵ Neste contexto, parece improvável que a inibição dos transportadores de recaptação de monoaminas seja o único mecanismo de ação responsável pelas propriedades analgésicas da AMT, uma vez que tanto a noradrenalina como a serotonina aumentam

a transmissão nociceptiva a nível periférico. Assim, o bloqueio de adrenoreceptores e receptores 5-HT, e possivelmente de receptores histamínicos e muscarínicos, como observado com a AMT, mas não com os Inibidores da Recaptação de Serotonina e Noradrenalina (IRSN) e os Inibidores Seletivos da Recaptação da Serotonina (ISRS), é um mecanismo de ação analgésico contributivo mais provável a nível periférico em doentes com FM.^{70,71}

Os efeitos dos ATC no aumento de qualidade de vida, na dor, na fadiga e nos distúrbios do sono parecem ser significativos em comparação com o placebo. Embora o nível de efeito pareça ser baixo na fadiga e no aumento da qualidade de vida, nos distúrbios do sono e na dor, este parece ser moderado.⁶⁸

Os principais efeitos secundários reportados dos ATC foram sonolência, xerostomia e tonturas.⁶⁸

6.2.1.2 Inibidores da Recaptação da Serotonina e Noradrenalina

A Serotonina e a Noradrenalina têm sido implicadas na mediação das vias inibitórias descendentes da dor, que por sua vez estão ligadas à fisiopatologia da FM. Doentes com FM têm menor concentração de serotonina e do seu precursor (triptofano) no líquido cefalorraquidiano.⁷²

Numa meta-análise, os IRSN evidenciam ter efeitos importantes no aumento da qualidade de vida, na depressão, na fadiga, na dor e nos distúrbios do sono.⁶⁸ Esta classe terapêutica apresenta um número necessário tratar (NNT) para obter um alívio de 30% no alívio da dor equivalente a 10.⁶⁸

A Duloxetina é um dos medicamentos aprovados pela FDA para o tratamento da FM. Em 2014, uma meta-análise que envolveu 2249 doentes a tomar 60 mg diários, concluiu que comparativamente ao placebo, a probabilidade de o fármaco contribuir para a redução dos níveis de dor em pelo menos 50% era significativamente superior.⁴⁴

Apesar de ter um efeito significativo na dor, o NNT para obter um alívio da dor superior a 50% era de 8. As doses de 30 mg ou inferiores pareceram não surtir efeito, 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 doentes com doses de 30, 60 e 120 mg.⁷³

O Minalcipran foi aprovado na Austrália e nos Estados Unidos da América para o tratamento da FM em vez da depressão.⁵⁹

O principal efeito deste medicamento é ser analgésico e parece ser dose-dependente. Atua principalmente a nível supra-espinhal, mais especificamente no aumento da neurotransmissão inibitória dos mecanismos cerebrais moduladores da dor.⁷⁴

A dose recomendada é de 100 mg diários, que pode ser dividida durante o dia, e evidências de alta qualidade demonstram que tem uma eficácia moderada. O NNT para pelo menos 30% de eficácia no alívio da dor é de 11.⁶⁸

Os efeitos secundários mais frequentemente reportados com o uso de IRSN são obstipação, insónia, xerostomia, cefaleias, náuseas, hiperhidrose, palpitações e anorexia.⁶⁸

6.2.1.3 Inibidores Seletivos da Recaptação da Serotonina

Os ISRS tal como a Sertralina, Paroxetina, Fluvoxamina, Fluoxetina, Escitalopram e Citalopram desempenham um papel determinante no tratamento sintomático da ansiedade/depressão, mas uma meta-análise recentemente concluiu que não há evidências suficientes que estes fármacos tenham um poder superior ao placebo no tratamento dos sintomas chave da FM: fadiga, distúrbios no sono e dor.⁷⁵

Com efeito, as *guidelines* internacionais não são concordantes em relação aos ISRS. Enquanto que as *guidelines* da EULAR não recomendam o seu uso, as *guidelines* Canadianas e AWMF já consideram a sua aplicação.⁷²

Os efeitos secundários mais reportados com o uso destes fármacos são a impotência sexual, náuseas e distúrbios do sono. Relativamente à eficácia entre os ATC e ISRS, não parece existir diferenças estatisticamente significativas entre estas duas classes.⁶⁸

- **Mirtazapina**

A Mirtazapina é um antidepressivo que atua como Antagonista dos Recetores Adrenérgicos Pré-Sinápticos α_2 . A sua eficácia foi testada num estudo piloto de fase II com doses de 15 e 30 mg diários. Este fármaco, embora pareça ser uma opção de tratamento seguro e eficaz para melhorar a dor, o sono e a qualidade de vida em doentes com FM, as diferenças dos doentes tratados com placebo não foram significativas. É necessário recolher uma maior e melhor evidência através de ensaios clínicos de maior duração, para poder definir com clareza o seu papel em doentes com FM.^{75,76}

- **Trazodona**

A Trazodona é um derivado triazolopiridínico com propriedades hipnóticas e sedativas, sendo usada frequentemente para melhorar os distúrbios do sono em doentes com FM.^{77,78}

São poucos os dados publicados relativamente à sua eficácia, mas numa primeira fase de 12 semanas de um ensaio clínico aberto com doses entre 50-300 mg diários, a eficácia e a tolerância foram avaliadas em cerca de 66 doentes com FM. Esta primeira fase revelou uma melhoria significativa na qualidade de sono e reduziu os *scores* FIQ, depressão e ansiedade, porém 21,2% dos doentes em estudo relataram a taquicardia como efeito secundário.^{75,77} Numa segunda fase do estudo, também ela de 12 semanas, que avaliou a sua eficácia em administração concomitante com a Pregabalina, concluiu-se que a esta combinação da Trazodona com o anticonvulsivante promoveu uma melhoria significativa na gravidade da FM.^{75,77}

6.2.2 Antiepiléticos

6.2.2.1 Pregabalina

A Pregabalina foi o primeiro fármaco a ser aprovado pela FDA em junho de 2007 para a FM, sendo que para muitos países o seu uso tem um nível de recomendação 1A para o seu tratamento.^{13,78,79}

Sabendo que as concentrações dos neurotransmissores facilitadores da dor no SNC, nomeadamente o glutamato e a substância P, estão em quantidades elevadas na FM,^{58,66} então o mecanismo de ação da pregabalina inclui a ligação a canais de cálcio, modulando o influxo de cálcio e influenciando a neurotransmissão GABAérgica,⁸⁰ inibindo assim a libertação dos neurotransmissores mencionados anteriormente.⁸

Evidências de alta qualidade mostram que, para a pregabalina, o NNT para alcançar pelo menos um alívio de 50% da dor é de 12, com um número necessário para causar dano de 13. A pregabalina evidencia também benefícios relativamente aos distúrbios do sono, fadiga e ansiedade, mas o ganho de peso associado frequentemente limita seu uso.^{10,59}

Já numa outra meta-análise de diversos estudos que comparou o uso das doses de 300, 450 e 600 mg de pregabalina, demonstrou-se que a dose de 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, e para uma redução de 30% o NNT foi de 6,6.⁸⁰

6.2.2.2 Gabapentina

Tal como a pregabalina, a gabapentina tem um mecanismo de ação muito semelhante, o que lhe permite ter efeitos antiepiléticos, sedativos e analgésicos. O seu NNT para uma redução do nível da dor de 30% foi de 5,4.⁸⁰

Os benefícios não são muito evidentes em relação ao uso de outros antiepiléticos, tal como o ácido valpróico, o levetiracetam, o clonazepam, a carbamazepina, a oxcarbazepina, a lamotrigina, a fenitoína e o topiramato, pois existem poucos estudos. Para tal, é necessário haver um maior número de estudos, com mais participantes e durante um maior período de tempo, para poder verificar e comprovar a sua eficácia.⁸⁰ Os antiepiléticos são muitas vezes utilizados como terapia adjuvante, sendo adicionados a outros fármacos que afetam outro tipo de vias da dor.⁸⁰

O seu uso acarreta vários riscos, tal como problemas cutâneos graves e discrasias sanguíneas, tendo estes já sido reportados. Os efeitos secundários mais comuns são a disfunção motora e mental, limitando assim muito o seu uso, especialmente em doentes idosos.⁸⁰

6.2.3 Antagonistas dos recetores N-metil-D-aspartato (NMDA)

Os recetores NMDA, que são ativados por neurotransmissores como a neuroquinina, a taquiquinina e a substância P, podem estar envolvidos na patogénese da sensibilização central e, portanto, constituem um potencial alvo farmacológico no controlo da FM.⁷⁵

6.2.3.1 Memantina

A memantina é um antagonista do recetor do glutamato e como já foi verificado que os doentes com FM possuem níveis de glutamato elevados em várias regiões do cérebro, levantou-se a hipótese de que um medicamento bloqueador do glutamato tal como a memantina, fosse potencialmente útil terapêuticamente.⁸¹ Evidências de uma elevada eficácia no controlo da síndrome da dor regional complexa, doença que tem muitas similaridades fisiopatológicas com a FM, indicou igualmente a possibilidade de obtenção de bons resultados terapêuticos ao instituir a memantina no seu tratamento.⁸¹

A memantina é um antagonista não competitivo dos recetores NMDA, que por sua vez leva à redução do glutamato e impede a entrada excessiva de cálcio. Dissocia-se do canal e assim, diminuindo a contribuição que o recetor NMDA apresenta para a

patogénese, sem alterar a função sináptica normal. A memantina pode ser usada por um longo período de tempo, devido ao seu baixo perfil de efeitos secundários.⁸¹

Um estudo randomizado, duplamente cego em 63 doentes com FM, comparou a memantina (titulada até 20 mg/dia durante um mês) com um placebo durante um período de 6 meses. Comparando a memantina ao placebo, houve um aumento do limiar da dor e uma redução da mesma, melhorando a qualidade de vida, o humor e a função global. Comparada ao placebo, e usando a diminuição da intensidade da dor de 50% como o ponto final, a redução do risco absoluto foi de 16% e o NNT para alcançar esse ponto final foi de 6,2. Os principais efeitos secundários demonstrados foram cefaleias e tonturas.⁸¹

Noutro estudo foi demonstrado que os doentes tratados com memantina apresentaram alterações significativas nos metabolitos relacionados ao glutamato do cérebro em comparação com os doentes tratados com placebo. Houve correlação entre os níveis de colina e o *score* FIQ na ínsula posterior.^{75,82}

6.2.3.2 Cetamina

A Cetamina, classificada como um anestésico, é um antagonista não competitivo do recetor do NMDA. Esta inibe o recetor do NMDA tanto por bloquear o canal aberto, reduzindo assim o tempo médio da sua abertura, como por se ligar ao recetor fechado e através de um mecanismo alostérico, reduz a frequência de abertura do canal.⁷⁵

O efeito clínico da cetamina tem sido testado em pequenas amostras de doentes com FM. Um estudo duplamente cego avaliou 11 doentes do sexo feminino quando lhes foi administrada por infusão, doses baixas de cetamina (0,3 mg/kg) ou placebo em tempos diferentes num período de 0 a 10 minutos, onde ficou demonstrado que houve uma redução significativa da intensidade da dor (maior a 50%) em comparação com o placebo. Verificou-se também uma redução na sensibilidade à dor.⁷⁵

O uso de cetamina oral para o tratamento da FM não tem sido amplamente estudado, mas foi reportado o seu sucesso clínico na redução das dores em mais de 50%, num pequeno número de doentes.⁸³

6.2.3.3 Dextrometorfano

O dextrometorfano é um derivado morfínico sintético com ação antitússica central e é um antagonista não competitivo do recetor NMDA de nível moderado.^{81,84}

A resposta de um estudo onde houve uma infusão intravenosa de cetamina em baixa dose (0,1 mg/kg) em 34 doentes com FM ajudou a prever que a dose ideal de dextrometorfano era de 160 mg/dia, embora 56% dos doentes não tenham tido qualquer tipo de resposta a nenhum dos medicamentos.^{81,84}

Estabeleceu-se assim que para uma resposta positiva à cetamina intravenosa teria de haver 67% de redução da dor e para o dextrometorfano teria de haver 50% de redução num espaço entre quatro a seis semanas após o início do tratamento.^{81,84}

Os principais efeitos secundários associados à administração do dextrometorfano são sonolência e tonturas, enquanto que da cetamina são tonturas, confusão, euforia ou uma combinação destes.^{81,84}

6.2.3.4 Guaifenesina

É um medicamento com propriedades expetorantes, mas que também poderá ter ação como antagonista do recetor do NMDA, no entanto, um estudo que comparou o seu uso com placebo em 20 doentes com FM em 12 meses, demonstrou que não havia resultados diferentes para qualquer um deles.⁸¹

6.2.4 Opióides

A prescrição de opióides, particularmente o seu uso prolongado para aqueles com dor crónica não-oncológica, tem sido um assunto muito controverso.^{72,78}

Estima-se que apenas 11% dos doentes com a patologia faça uso de opióides na sua terapêutica farmacológica de modo crónico.^{72,78} Estes valores podem aumentar até 35% se forem consideradas tomas pontuais assistindo-se inclusivamente a um ligeiro aumento desta percentagem se o tramadol for incluído no estudo.^{72,78}

6.2.4.1 Tramadol

O Tramadol é um agonista seletivo do recetor opióide μ exercendo igualmente uma ação inibitória da recaptação da serotonina e noradrenalina.^{72,85}

Um estudo controlado, cruzado e duplamente cego de 12 doentes com a patologia sob terapêutica com tramadol, demonstraram melhoria na dor, medida por uma escala visual analógica, mas não houve uma diferença clínica importante em relação à sensibilidade.⁸⁵

Ficou demonstrado que num estudo controlado, randomizado e duplamente cego com 315 doentes com a patologia, num período de 91 dias, que os que tomavam 37,5 mg de tramadol associado a 325 mg de paracetamol obtiveram melhorias nos *scores* da dor, em relação aos que tomavam placebo.⁸⁵

Noutro estudo, foi administrado a 100 doentes com FM, entre 50 e 400 mg de tramadol por dia. Dos 100, apenas 69% beneficiaram do seu uso: a 35 doentes foi-lhes administrado tramadol e a 34 doentes o placebo, num período de 6 semanas, verificando-se após 3 semanas uma pequena redução da dor.^{78,86}

A administração de tramadol isoladamente ou em associação com o paracetamol é recomendado pela EULAR devido à redução da dor em cerca de 30%.⁷⁵

6.2.4.2 Morfina

A Morfina é também um agonista seletivo do recetor opióide μ . Um estudo controlado e duplamente cego com 9 doentes com FM, verificou que não houve melhorias significativas em relação à dor, sensibilidade e força muscular, mediante a administração de 10 mg por via intravenosa. Sete dos nove doentes, demonstraram vários efeitos secundários, tais como náuseas e vómitos. Apesar desta dose provocar alguns efeitos secundários, os autores sugeriram que a dose era baixa para obter resultados de sucesso na dor crónica.⁸⁵

Um estudo não randomizado do uso da morfina ao longo de 4 anos em 38 doentes com a patologia não evidenciou melhorias significativas nos níveis da dor, e nos últimos 2 anos do estudo, foram inclusivamente documentadas mais queixas de depressão significativa.⁸⁵

Assim, ao contrário do que se esperaria, o uso de opióides é desaconselhável. Sendo a FM um estado de amplificação central da dor, os doentes tratados com estes fármacos podem estar em risco de hiperalgesia induzida, pois teriam de os usar de modo crónico, podendo assim acarretar com os seus efeitos secundários nefastos. Um risco adicional de terapêutica com opióides é o seu potencial de abuso e dependência, sugerindo-se assim que o seu uso não deve ser prolongado no tratamento da FM.⁸⁷

6.2.5 Canabinóides

Recentemente os Canabinóides têm atraído grande atenção devido aos seus potenciais efeitos analgésicos em condições de dor, mas o seu uso em doentes com dor crónica e FM mantém-se controversa. Estes têm demonstrado propriedades analgésicas e promotoras do sono.^{13,72}

Atualmente, só a Nabilona foi testada para doentes com FM, tendo sido demonstrada alguma eficácia apenas na minimização das insónias, pelo que as *guidelines* canadianas configuram uma fraca recomendação para o seu uso.^{13,72}

Em contraste, as *guidelines* alemãs assumem-se fortemente contra a recomendação do uso de canabinóides devido aos seus potenciais riscos.¹³

Num estudo onde se avaliou 40 doentes com FM, administrou-se 1 mg, duas vezes por dia de Nabilona, durante 4 semanas, verificando-se uma redução significativa no nível da dor em relação ao placebo. Curiosamente, também foi no grupo a quem se administrou a Nabilona que houve mais desistências na terapêutica (25%) em relação ao placebo (10%) tendo sido igualmente o que apresentou maiores efeitos secundários, tais como sonolência (50%), xerostomia (30%) e vertigens (27%).⁷⁸

6.2.6 Relaxantes Musculares

Embora as evidências que sustentam o seu uso sejam limitadas, os relaxantes musculares são usados para combater alguns dos sintomas da patologia.⁷⁵

6.2.6.1 Ciclobenzaprina

A Ciclobenzaprina é um relaxante muscular, com uma estrutura muito semelhante aos ATC, e é recomendada pela EULAR e pelas *guidelines* Alemã e Espanhola.⁷⁵

Uma meta-análise de 5 estudos clínicos com 392 doentes com FM, mostrou que em comparação com o placebo, a ciclobenzaprina promoveu melhoras ligeiras nos níveis da dor e insónias. Não houve melhoras na fadiga ou nos pontos sensíveis, num espaço de 4 a 24 semanas.⁷⁵

Um outro estudo recente, apenas com 36 doentes com a patologia, demonstrou que a ciclobenzaprina em doses baixas (1-4 mg) é mais eficaz que o placebo na redução dos *scores* da dor, sensibilidade, depressão e qualidade de sono após 8 semanas de tratamento.⁷⁵

Com o intuito de uma maior e mais rápida absorção da ciclobenzaprina, foi desenvolvido e estudado o fármaco TNX-102 SL, que é um comprimido sublingual com

uma nova dose (2,8 mg) que permite a rápida libertação de ciclobenzaprina. Foram incluídos neste ensaio 205 doentes com FM, aos quais lhes foi administrado um comprimido à hora de deitar todos os dias durante 12 semanas (TNX-102 ou placebo). Verificou-se uma melhoria significativa na qualidade do sono, ansiedade, rigidez e sensibilidade em relação ao TNX-102 SL e os efeitos adversos reportados foram a dormência da boca e língua.⁸⁸⁻⁹⁰

6.2.7 Anti-Inflamatórios Não Esteróides (AINE's)

Os AINE's são amplamente utilizados no tratamento de alguns dos sintomas da FM, apesar das fracas evidências de eficácia nesta condição.⁹³ Este grupo farmacoterapêutico não é recomendado pela EULAR e AWMF, e uma revisão recente da Cochrane chegou à mesma conclusão.⁹¹

Um estudo controlado e duplamente cego avaliou a eficácia do ibuprofeno e naproxeno em doentes com FM e ficou demonstrado que não houve eficácia em nenhum nível sintomático.⁷⁸

Seis estudos randomizados e duplamente cegos, envolveram 292 doentes com FM (89 a 100% do sexo feminino), entre os 39 e 50 anos, com uma intensidade de dor igual a 7 numa escala numérica de 0 a 10, durante um espaço de tempo entre 3 e 8 semanas. Dos 292 doentes, 146 receberam placebo e outros 146 AINE'S: etoricoxib 90 mg/dia, ibuprofeno 2400 mg/dia, naproxeno 1000 mg/dia e tenoxicam 20 mg/dia. Verificou-se não haver diferenças significativas entre os AINE's e o placebo.⁹¹

Embora pareçam não ter eficácia em monoterapia no combate sintomatológico da FM, a aplicação de AINE's mostrou ter alguma eficácia em combinação com ATC.⁹²

7. Perspetivas Futuras – Novos agentes terapêuticos em desenvolvimento

7.1 Ambroxol

O Ambroxol é uma substância secretolítica, mas também pode influenciar vários mecanismos fisiopatológicos envolvidos na FM.⁹³

Interfere com o stress oxidativo, influencia as citoquinas e a inflamação e bloqueia os canais de sódio, especialmente o canal resistente à tetrodotoxina $Na_v1.8$, que é expresso particularmente nas células do gânglio espinal e nos neurónios sensoriais nociceptivos. Assim, espera-se limitar a sensibilização central da dor crónica músculo-esquelética também ela sentida na FM.⁹³

Com base no descrito acima, o ambroxol poderá ser uma abordagem terapêutica interessante para a FM, mesmo que as suas influências nas vias inibitórias descendentes da dor ainda não tenham sido profundamente examinadas.⁹³

7.2 Antagonistas do recetor da neuroquinina 1 (NK1)

Como já foi discutido anteriormente, doentes com FM possuem níveis elevados de substância P no SNC responsável pela indução da dor por ativação dos recetores NK1, o que significa que os seus antagonistas podem combater a transmissão central da dor.⁷⁵

7.3 Capsaicina

A Capsaicina dessensibiliza os processos nociceptivos, impedindo assim que os fatores sensoriais ativem os mecanismos neuronais responsáveis pelos principais sintomas da FM.⁷⁵

Num estudo randomizado de doentes com FM que não respondiam a outros tratamentos, foi aplicada capsaicina tópica 0,075% (g/g) três vezes por dia durante 6 semanas, onde se verificou uma melhoria nos limiares da dor, fadiga e humor.⁷⁷

Ao suprimir as atividades da substância P, verifica-se que os doentes com FM saem a beneficiar, sugerindo assim que novas e mais aprofundadas investigações seriam úteis.⁷⁵

7.4 Oxibato de Sódio

O Oxibato de Sódio é um depressor do SNC que reduz a sonolência excessiva durante o dia e modifica a arquitetura do sono, reduzindo a fragmentação do sono noturno.⁹⁴Supõe-se que atue sobre a dor nesta patologia, através da estimulação do subtipo B do recetor GABA, que pode inibir a libertação de neurotransmissores excitatórios na medula espinhal.^{94,95}

Este medicamento demonstrou ter efeitos consideráveis sobre a dor e distúrbios do sono (melhorou as fases três e quatro do sono reparador), embora tenha alguns efeitos secundários, tais como náuseas, vómitos, tonturas, insónias, sonolência, fadiga e espasmos musculares.⁹⁵

7.5 NYX-2925

O NYX-2925 é um agonista parcial do recetor do NMDA do local funcional da glicina. É uma molécula pequena disponível por via oral, com uma ação rápida e duradoura na dor neuropática em modelos animais.⁹⁶

O objetivo deste estudo clínico é determinar se a dosagem diária de NYX-2925 altera os marcadores do processamento central da dor em doentes com FM.⁹⁶

Em Outubro de 2018, o ensaio clínico encontra-se em fase de recrutamento de doentes, para ser iniciado um estudo clínico intitulado: *“Evaluate the Efficacy and Safety of NYX-2925 in Subjects with Fibromyalgia”*.⁹⁶

7.6 Mirogabalina (DS-5565)

A Mirogabalina é um bloqueador dos canais de cálcio muito potente e duradouro, que se liga preferencialmente à subunidade $\alpha_2\delta$ -1.

Num estudo de fase III, randomizado e duplamente cego: *“An Open-label Extension Study of DS-5565 for 52 Weeks in Pain Associated With Fibromyalgia”*, foi administrado doses de 15 a 30 mg diárias. O ensaio clínico já se encontra finalizado, mas até à data ainda não foram publicados os seus resultados.^{82,97}

Na fase I e II dos estudos clínicos desta molécula, houve resultados clinicamente prometedores com apenas doses de 15, 20 e 30mg diários sobre a dor.⁹⁸

Nos próximos anos será importante determinar a eficácia e tolerância da mirogabalina no tratamento da dor crónica de diferentes etiologias. A mirogabalina já demonstrou em modelos animais, que possui um efeito analgésico e margem de segurança superior ao da pregabalina, sendo assim uma boa opção para o tratamento da FM.⁹⁸

8. Conclusões

Como se pode verificar anteriormente, a fibromialgia é ainda uma doença de etiologia multifatorial e desconhecida, onde o seu diagnóstico é muito subjetivo e o seu tratamento está num processo de evolução constante. Dependendo do método de diagnóstico utilizado, a sua prevalência varia entre os 2 e 8% a nível mundial.

São vários os mecanismos fisiopatológicos propostos, mas o que se destaca para esta patologia é o da sensibilização central (que consiste numa desregulação central das vias de controlo da dor, teoria esta suportada por diversos estudos onde foi encontrada uma maior resposta das áreas matriciais da dor, tal como o córtex sensitivo-motor, temporal, pré-frontal e parietal), através de diversos mecanismos, como a supressão das vias inibitórias descendentes, anomalias na libertação de neurotransmissores, fatores psicológicos e eventos desencadeantes (traumatismos e infeções).

A probabilidade de vir a ter esta patologia é 8,5 vezes maior em pessoas que tenham um parente de primeiro grau com fibromialgia. Verificou-se que alguns fatores genéticos aumentam a predisposição para a patologia, sendo conhecido que a ligação mais forte foi estabelecida com os marcadores genéticos da COMT.

É também interessante perceber que indivíduos saudáveis com privação do sono desenvolvem sintomas semelhantes de fibromialgia, tais como a fadiga e várias síndromes psiquiátricas como a depressão.

Embora possam existir vários mecanismos propostos em que os seus graus de evidência sejam equiparáveis, é importante reconhecer que a fibromialgia apresenta uma natureza multifatorial e que na sua origem podem estar diversos mecanismos, isolados ou em grupo.

Devido à incerteza existente dos mecanismos fisiopatológicos desta doença, o seu diagnóstico é principalmente clínico. Mesmo assim, com a evolução dos tempos e com a pesquisa efetuada, os critérios de diagnóstico foram sendo alterados para que fossem

incluídos o maior número possível de sintomas diferentes. No entanto, a dor generalizada continua a ser um dos focos essenciais para o seu diagnóstico, o que levou o Colégio de Reumatologia Americano a incluir diversos sintomas somáticos distintos, sintomas cognitivos, os distúrbios do sono e a fadiga.

Sucessivamente, com a mudança de critérios houve também uma mudança de definição, o que proporciona que doentes diagnosticados com a patologia antes já não o sejam agora e vice-versa.

O tratamento para esta patologia não está pré-definido, pelo que se sugere simultaneamente um tratamento farmacológico e não farmacológico, para que o controlo dos sintomas associados seja o mais eficaz possível.

O tratamento não farmacológico inclui diversas modalidades, como a acupuntura, *biofeedback*, *mindfulness*, que requerem mais e melhores estudos, mas a estratégia com mais evidências de eficácia é a TCC, embora seja usada em combinação com as outras descritas anteriormente.

Outro dos tratamentos importantes é a prática de exercício físico, mais especificamente o aeróbico, pois parece ser o mais benéfico porque aumenta a qualidade de vida do doente.

Farmacologicamente o tratamento inclui os antidepressivos (ATC e IRSN) e os antiepiléticos (Pregabalina), tendo como objetivo principal tentar controlar a dor. Vários são os fármacos que são testados para a fibromialgia, mas são poucos os aprovados pela FDA.

Outras terapias farmacológicas encontram-se a ser atualmente investigadas, como o uso de oxibato de sódio, que tem uma aplicação importante nos distúrbios do sono, os antagonistas da NK1 que combate a transmissão central da dor, a mirogabalina, entre outros.

Assim, o tratamento ideal para a FM requer uma abordagem multidisciplinar, combinando terapêuticas farmacológicas e não farmacológicas, adaptadas de acordo com a severidade dos sintomas de cada doente.

Na minha opinião como profissional de saúde, noto que muitos são os doentes que não aderem à terapêutica recomendada pelos clínicos, devido à sua taxa de insucesso no tratamento da sintomatologia.

Mesmo tendo uma vasta gama de alternativas terapêuticas, o controlo sintomatológico desta patologia não é satisfatório. O tratamento da FM requer reavaliações frequentes, com uma possível associação de várias classes de fármacos.

É necessário continuar a investir tempo e esforço na investigação de novas moléculas, para se encontrar novas alternativas que sejam mais eficazes e quem sabe a sua cura.

9. Bibliografia

1. Lucas, R; Monjardino, M.T; *O Estado da Reumatologia em Portugal*. Observatório Nacional de Doenças Reumáticas. Abril, 2010.
2. Branco JC; Rodrigues AM; Gouveia N; *et al. Prevalence of rheumatic and musculoskeletal diseases and their impact on health related quality of life, physical function and mental health in Portugal: results from EpiReumaPt– a national health survey*. RMD Open, 2016. 2: p.e000166.
3. Costa, C; Sociedade Portuguesa de Reumatologia. *Fibromialgia*. [acesso em: 23 março 2018] Disponível em: <http://www.spreumatologia.pt/doencas/fibromialgia/o-que-e-/157>.
4. Clauw, DJ. *Fibromyalgia: a clinical review*. The Journal of the American Medical Association, 2014. 311(15): p.1547-1555.
5. Wolfe, F; Clauw DJ; Fitzcharles, M., *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.600-610.
6. Bennett, RM. *Clinical manifestations and diagnosis of fibromyalgia*. Rheumatic Disease Clinics North America, 2009. 35(2): p.215-32.
7. Cagnie, B; Coppieters, I; Denecker, S; *et al. Central sensitization in fibromyalgia? A systematic review on structural and functional brain MRI*. Seminars in Arthritis and Rheumatism, 2014. 44(1): p.68-75.
8. Hawkins, R. *Fibromyalgia: a clinical update* The Journal of the American Osteopathic Association, 2013. 113(9): p.680-689.
9. Jensen, KB; Loitole, R; Kosek, E., *et al. Patients with fibromyalgia display less functional connectivity in the brain's pain inhibitory network*. Molecular Pain, 2012. (8): p.32.
10. Rahman, A.; Underwood, M; Carnes, D. *Fibromyalgia*. British Medical Journal, 2014. 348: p.1224.
11. Wolfe, F; Walitt, B; Perrot, S; *et al. Fibromyalgia diagnosis and biased assessment: Sex, prevalence and bias*. PLOS ONE, 2018. 13(9): p.e0203755.

12. Wolfe, F; Smythe, H; Muhammad, Y; 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.160-172.
13. Ablin, J; Fitzcharles, M; Buskila, D; et al. *Treatment of fibromyalgia syndrome: recommendations of recente evidence-based interdisciplinary guidelines with special emphasis on complementary and alternative therapies.* 2013, 2013(485272): p.1-7.
14. Nuesch, E., et al., *Comparative efficacy of pharmacological and nonpharmacological interventions in fibromyalgia syndrome: network meta-analysis.* Annals Rheumatic Diseases, 2013. 72(6): p.955-62.
15. International Association for the Study of Pain. *Faces Pain Scale – Revised Home.* Washington, D.C. Disponível na internet: <http://www.iasp-pain.org/Education/Content.aspx?ItemNumber=1519&navItemNumber=577> [acedido em: 03 de abril de 2018]
16. Portal da Saúde - Serviço Nacional de Saúde. Dor. Disponível na internet: http://www2.portaldasaude.pt/portal/conteudos/enciclopedia+da+saude/ministeriosaude/cuidados+paliativos/dor.htm?wbc_purpose=basic#sthash.yo1wJXZK.dpuf [acedido em: 03 de abril de 2018]
17. Kopf, A; Patel, N. *Guide to Pain Management in Low-Resource Settings.* IASP. 2009, p.103-390
18. Grünenthal S.A. Portugal. Change Pain. Terapêutica atual da dor. Disponível em: http://www.change-pain.com.pt/grt-change-pain-portal/GRT-CP__pt__Home/Terapeutica_Actual_da_Dor_/Classificacao/pt_PT/159300082.jsp;jsessionid=FDA934FC8691832A28B093F154B810FC.drp1 [acedido em: 03 de abril de 2018]
19. International Association for the Study of Pain, "*Managing Acute Pain in the Developing World,*" Clinical Updates, 2011. 19(3): p.1-7
20. Queiroz, L.P., *Worldwide epidemiology of fibromyalgia.* Current Pain Headache Reports, 2013. 17(8): p.356.
21. Markman, J; Narasimhan, K. *Visão geral da dor.* Manual MSD. Disponível em: <https://www.msdmanuals.com/pt->

pt/casa/SearchResults?query=Vis%C3%A3o+geral+da+dor&icd9=MM541.

[acedido em: 05 de maio de 2018]

22. Jahan, F; Nanji, K; Qidwai, W; *et al. Fibromyalgia Syndrome: An Overview of Pathophysiology, Diagnosis and Management.* Oman Medical Journal, 2012. 27(3): p.192-195.
23. Feldman, A. Medical News Today. *What Is Pain? What Causes Pain?* 2009. [atualizado em: julho 2017] Disponível na Internet: <http://www.medicalnewstoday.com/articles/145750.php>. [acedido em: 24 de abril de 2018].
24. Clauw, DJ; D'Arcy, Y; Gebke, K; *et al. Normalizing fibromyalgia as a chronic illness.* Postgraduate Medicine. 2017, 130(1): p.9-18.
25. Colloca, L; Ludman, T; Bouhassira, D; *et al. Neuropathic pain.* Nature Reviews Disease Primers. 2017, 3: p.17002.
26. Associação Portuguesa para o Estudo da Dor. Dor Aguda versus Dor Crónica. Disponível em: <http://www.aped-dor.org/index.php/sobre-a-dor/a-dor/14-dor-aguda-versus-dor-cronica>. [acedido em: 07 de maio de 2018]
27. Franklin, M. *Prevention of chronic pain: an acute pain management imperative.* International Journal of Orthopaedic and Trauma Nursing. 2018, 31: p.1-2
28. Breivik, H; Collett, B; Ventafridda, V. *et al. Survey of chronic pain in Europe: Prevalence, impact on daily life, and treatment.* European Journal of Pain. 2006, 10: p.287-333.
29. Mao, J; Michael, G; Backonja, SM; *Combination Drug Therapy for Chronic Pain: A Call for More Clinical Studies.* Journal of Pain. 2011, 12(2): p.157-166
30. Serviço Nacional de Saúde. Circular Normativa n.º 9/DGCG. 2003 – A dor como 5º sinal vital. Registo sistemático da intensidade da dor. Lisboa: DGS. 4 p. Disponível em: <https://www.dgs.pt/directrizes-da-dgs/normas-e-circulares-normativas/circular-normativa-n-9dgcg-de-14062003.aspx>. [acedido em: 05 de maio de 2018]
31. Karcioğlu, O; Topacoglu, H; Dikme, O; *et al. A systematic review of the pain scales in adults: Which to use?* The American Journal of Emergency Medicine. 2018, 36(4): p.707–714.

32. Tovar, C; Baeyer, CL; Wood, C; *et al.* *Post-operative self-report of pain in children: Interscale agreement, response to analgesic, and preference for a faces scale and a visual analogue scale.* *Pain Research & Management: The Journal of the Canadian Pain Society.* 2010, 15(3): p. 163-168.
33. Tsze, DS; Baeyer, CI; Bulloch, B; *et al.* *Validation of Self-Report Pain Scales in Children.* *PEDIATRICS.* 2013, 132(4): p. 971-979.
34. Orientação da Direção Geral de Saúde. Orientações técnicas sobre a avaliação da dor nas crianças. Disponível na internet: http://www.spp.pt/UserFiles/file/EVIDENCIAS%20EM%20PEDIATRIA/ORIENTACAO%20DGS_014.2010%20DE%20DEZ.2010.pdf
35. Higgs, JB. *Fibromyalgia in Primary Care.* *Primary Care: Clinic in Office Practice.* 2018, 45(2): p.325-341.
36. Williams, DA; Clauw, DJ. *Understanding fibromyalgia: Lessons from the broader pain research community.* *Journal of Pain.* 2009, 10(8): p.777-791.
37. Inanici, Ff; Yunus, MB. *History of fibromyalgia: Past to present.* *Current Pain and Headache Reports.* 2004, 8(5): p.369-378.
38. Morgan, B; Wooden, S. *Diagnosis and Treatment of Common Pain Syndromes and Disorders.* *Nursin Clinics of North America.* 2018, 53(3): p.349-360.
39. Weir, PT; Harlan, GA; Nkoy, FL; *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.* *Journal Clinical Rheumatology.* 2006, 12(3): p.124-128.
40. Heidari, F; Afshari, M; Moosazadeh, M. *Prevalence of fibromyalgia in general population and patients, a systematic review and meta-analysis.* *Rheumatology International.* 2017, 37: p.1527–1539.
41. Marques, A; Santo, A; Berssaneti, A; *et al.* *Prevalence of fibromyalgia: literature review update.* *Revista Brasileira de Reumatologia.* 2017, 57(4): p.356-363.
42. Maestu, C; Cortes, A; Vazquez, J; *et al.* *Increased brain responses during subjectively-matched mechanical pain stimulation in fibromyalgia patients as evidenced by MEG.* *Clinical Neurophysiology.* 2013, 124(4): p.752-760.

43. Veldhuijzen, DS; Sondaal, SF; Oosterman, JM. *Intact cognitive inhibition in patients with fibromyalgia but evidence of declined processing speed.* Journal of Pain. 2012, 13(5): p.507-515.
44. Theoharides, TC; Tsilioni, I; Arbetman, L; et al. *Fibromyalgia Syndrome in Need of Effective Treatments.* Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics. 2015, 355(2): p.255-263.
45. Arnold, L.M; Hudson, JI; Hess, E; et al. *Family study of fibromyalgia.* Arthritis&Rheumatism. 2004, 50(3): p.944-952.
46. Schneiderhan, J; Orizondo, C. *Chronic pain: How to approach these 3 common conditions Fibromyalgia, osteoarthritis, and low back pain require multimodal, evidence-based treatment plans. Tailoring those plans to the underlying mechanisms of pain is key.* The Journal of Family Practice. 2017, 66(3): p.145-157.
47. Park, DJ; Lee, SS. *New insights into the genetics of fibromyalgia.* The Korean Journal of Internal Medicine. 2017, 32(6): p.984-995.
48. Wu, YL; Chang, LY; Lee, HC; et al. *Sleep disturbances in fibromyalgia: a meta-analysis of case-control studies.* Journal of Psychosomatic Research. 2017, 96: p.89-87.
49. Clauw, DJ; Arnold, LM; McCarberg, BH. *The Science of Fibromyalgia.* Mayo Clinic proceedings. 2011, 86(9): p.907-911.
50. Kumbhare, D; Ahmed, S; Watter, S. *A narrative review on the difficulties associated with fibromyalgia diagnosis.* Therapeutic Advances in Musculoskeletal Disease. 2017, 10(1): p.13-26.
51. Sarzi-Puttini, P; Atzeni, F; Masala, IF; et al. *Are the ACR 2010 diagnostic criteria for fibromyalgia better than the 1990 criteria?* Autoimmunity Reviews. 2018, 17(1): p.33-35.
52. Wolfe, F; Clauw, DJ; Fitzcharles, MA; et al. *2016 Revisions to the 2010/2011 fibromyalgia diagnostic criteria.* Seminars in Arthritis and Rheumatism. 2016, 46(3): p.319-329.
53. Heymann, RE; Paiva, ES; Martinez, JE; et al. *Novas diretrizes para o diagnóstico da fibromialgia.* Revista Brasileira de Reumatologia. 2017, 57(2): p.467-476.

54. Moyano, S; Kilsteins, JG; Miguel, CA; *Nuevos criterios diagnósticos de fibromialgia: ¿vinieron para quedarse?* Reumatologia Clínica. 2015, 11(4): p.210-214.
55. Plesner, KB; Vaegter, HB. *Symptoms of Fibromyalgia According to the 2016 Revised Fibromyalgia Criteria in Chronic Pain Patients Referred to Multidisciplinary Pain Rehabilitation: Influence on Clinical and Experimental Pain Sensitivity.* The Journal of Pain. 2018, 19(7): p.777-786.
56. Bidari, A; Parsa, B; Ghalehbaghi, B; *Challenges in fibromyalgia diagnosis: from meaning of symptoms to fibromyalgia labeling.* The Korean Journal of Pain. 2018, 31(3): p.147.
57. Serviço Nacional de Saúde. *Abordagem Diagnóstica da Fibromialgia.* Norma nº 017/2016 de 27/12/2016 atualizada a 13/07/2017.
58. Häuser, W; Clauw, JD; Fitzcharles, MA. *Treat-to-Target Strategy for Fibromyalgia: Opening the Dialogue.* Arthritis Care&Research. 2017, 69(4): p.462-466.
59. Kwiatek, R. *Treatment of fibromyalgia.* Australian Prescriber. 2017, 40(5): p.179-183.
60. Häuser, W; Ablin, J; Perrot, S; *et al. Management of fibromyalgia: key messages from recent evidence-based guidelines.* Pol Arch Intern Med. 2017, 127 (1): p.47-56.
61. Macfarlane, GJ; Kronisch, C; Dean, LE; *et al. EULAR revised recommendations for the management of fibromyalgia.* Annals Rheumatic Diseases. 2017, 76(2): p.318-328.
62. Aman, MM; Yong, J; Kaye, AD; *et al. Evidence-Based Non-Pharmacological Therapies for Fibromyalgia.* Current Pain and Headache Reports. 2018, 22(5): p.33.
63. Deare, JC; Zheng, Z; Xue, CC; *et al. Acupuncture for treating fibromyalgia.* Cochrane Database Systematics Reviews. 2013, 5: p.CD007070.
64. Adler-Neal, AL; Zeidan, F. *Mindfulness Meditation for Fibromyalgia: Mechanistic and Clinical Considerations.* Current Rheumatology Reports. 2017, 19(9): p.59.
65. Baum Mueller, E; Winkelmann, A; Irnich D; *et al. Electromyogram Biofeedback in Patients with Fibromyalgia: A Randomized Controlled Trial.* Complementary Medicine Research. 2017, 24(1): p.33-39.

66. Wilcke, T; Diers, M. *New Insights into the Pathophysiology and Treatment of Fibromyalgia*. Biomedicines. 2017, 5(4): p.22.
67. Dussias, P; Kalali AH; Staud, RM; *Treatment of fibromyalgia*. Psychiatry (Edgmont). 2010, 7(5): p.15-18.
68. Häuser, W; Wolfe, F; Sommer, C; *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.
69. Häuser, W; Fitzcharles, MA; *Facts and myths pertaining to fibromyalgia*. Clinical Research. Dialogues in Clinical Neuroscience. 2018, 20(1): p.53-62.
70. Lawsonm K. *A Brief Review of the Pharmacology of Amitriptyline and Clinical Outcomes in Treating Fibromyalgia*. Biomedicines. 2017, 5(4): p.24.
71. Moore, RA; Derry, S; Aldington D; *et al. Amitriptyline for neuropathic pain and fibromyalgia in adults*. Cochrane Database Systematic Review. 2012, 12: p.Cd008242.
72. Kia, S; Choy, E. *Update on Treatment Guideline in Fibromyalgia Syndrome with Focus on Pharmacology*. Biomedicines. 2017, 5(4): p. 20.
73. Lunn, M.P., R.A. Hughes, and P.J. Wiffen, *Duloxetine for treating painful neuropathy, chronic pain or fibromyalgia*. Cochrane Database Systematic Reviews. 2014, 1: p.Cd007115.
74. Matthey, A; Cedraschi, C; Piguet, V; *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.553-556.
75. Atzeni, F; Gerardi, MC; Masala, IF; *et al. An update on emerging drugs for fibromyalgia treatment, Expert Opinion on Emerging Drugs*. 2017, 22(4): p.357-367.
76. Ottman, AA; Warner, CB; Brown JN. *The role of mirtazapine in patients with fibromyalgia: a systematic Review*. Rheumatology International. 2018, 38(12): p.2217-2224
77. Jaffer, KY; Chang, T; Vanle, B; *et al. Trazodone for Insomnia: A Systematic Review. Innovations in Clinical Neuroscience*. 2017, 14(7-8): p.24-34.
78. Okifuji, A; Gao, J; Bokar, C; *et al. Management of fibromyalgia syndrome in 2016*. Pain Management. 2016, 6(4): p.383-400.

79. Alciati, A; Atzeni, F; Masala, IF; *et al.* *Controlled-release pregabalin in the treatment of fibromyalgia*. *Expert Review of Neurotherapeutics*. 2018, 18(8): p.617-623.
80. Wiffen, PJ; Derry, S; Moore, RA; *et al.* *Antiepileptic drugs for neuropathic pain and fibromyalgia - an overview of Cochrane reviews*. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2013, 11: p.CD010567
81. Littlejohn, G; Guymer, E. *Modulation of NMDA Receptor Activity in Fibromyalgia*. *Biomedicines*. 2017, 5(4): p.15.
82. Lawson, K. *Potential drug therapies for the treatment of fibromyalgia*. *Expert Opinion on Investigational Drugs*. 2016, 25(9): p.1071-1081.
83. Marchetti, F; Coutaux, A; Bellanger, A; *et al.* *Efficacy and safety of oral ketamine for the relief of intractable chronic pain: A retrospective 5-year study of 51 patients*. *European Journal of Pain*. 2015, 19(7): p.984–993.
84. Cohen, SP; Verdolin, MH; Chang, AS; *et al.* *The Intravenous Ketamine Test Predicts Subsequent Response to an Oral Dextromethorphan Treatment Regimen in Fibromyalgia Patients*. *The Journal of Pain*. 2006, 7(6): p.391-398.
85. Littlejohn, GO; Guymer, EK; Ngian, GS. *Is there a role for opioids in the treatment of fibromyalgia?* *Pain Management*. 2016, 6(4): p.347-355.
86. Häuser, W; Walitt, B; Fitzcharles, MA; *et al.* *Review of pharmacological therapies in fibromyalgia syndrome*. *Arthritis Research & Therapy*. 2014, 16(1): p.201.
87. Goldenberg, DL; Clauw, DJ; Palmer, RE; *et al.* *Opioid Use in Fibromyalgia*. *Mayo Clinic Proceedings*. 2016, 91(5): p.640-648.
88. Lederman, S; Clauw DJ; Gendreau, J; *et al.* *TNX-102 SL for the treatment of fibromyalgia: role of nonrestorative sleep on pain centralization*. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2015, 74 (2): p.313.
89. Tonix Pharmaceuticals, Inc. *Bedtime Sublingual TNX-102 SL as Fibromyalgia Intervention Therapy*. *ClinicalTrials.gov* [NCT01903265]. 2016. [acedido em: 10 de junho de 2018]. Disponível na internet: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01903265>
90. Tonix Pharmaceuticals, Inc. *A study to evaluate efficacy and safety of sublingual TNX-102 SL tablet taken at bedtime in patients with fibromyalgia*. *ClinicalTrials.gov* [NCT02436096]. 2017. [acedido em: 10 de junho de 2018].

- Disponível na internet:
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02436096?term=NCT02436096&rank=1>
91. Derry, S; Wiffen, PJ; Häuser, W. *Oral nonsteroidal anti-inflammatory drugs for fibromyalgia in adults (Review)*. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2017, 3: p.CD012332.
 92. Mease, PJ; Dundon, K; Sarzi-Puttini, P. *Pharmacotherapy of fibromyalgia*. Best Practice & Research Clinical Rheumatology. 2011, 25(2): p.285-297.
 93. Kern, KU; Schwickert, M. *Ambroxol for the treatment of fibromyalgia: science or fiction?* Journal of Pain Research. 2017, 2017(10): p.1905–1929.
 94. Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde (INFARMED). *Relatório de avaliação prévia de medicamento para uso humano em meio hospitalar*. DCI – Oxibato de Sódio. 2009. Disponível na internet: http://www.infarmed.pt/documents/15786/1424140/032_oxibato_ParecerNet.pdf/efee5849-f60d-4770-ac0a-ba496d25e54b
 95. Spaeth, M; Bennett RM; Benson, BA; et al. *Sodium oxybate therapy provides multidimensional improvement in fibromyalgia: results of an international phase 3 trial*. Annals of the Rheumatic Diseases, 2012. 71(6): p.935-942.
 96. Aptinyx. *Evaluate the Efficacy and Safety of NYX-2925 in Subjects With Fibromyalgia*. ClinicalTrials.gov [NCT03249103]. 2018. [acedido em: 15 de junho de 2018]. Disponível na internet: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03249103?cond=Fibromyalgia&rank=4>
 97. Daiichi Sankyo. *An open-label extension study of DS-5565 for 52 weeks in pain associated with fibromyalgia*. ClinicalTrials.gov [NCT02234583]. 2018. [acedido em: 15 de Junho de 2018]. Disponível na internet: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02234583?term=mirogabalin&rank=5>
 98. Montero, A; Vidal, PJ; *Mirogabalina: ¿la próxima pregabalina?* Semergen – Medicina de Familia. 2017, 43(7): p.61-63.

10. Anexos

Anexo I

Questionário de Avaliação de Impacte da Fibromialgia (FIQ)

FIBROMYALGIA IMPACT QUESTIONNAIRE - Versão Portuguesa (FIQ-P)					
Nome: _____ Date: / /					
INSTRUÇÕES: Nas perguntas 1 a 11 por favor faça um círculo no número que, em relação à última semana, melhor descreve a maneira como, em geral, foi capaz de executar as tarefas indicadas. Se habitualmente não faz uma dessas tarefas risque essa pergunta.					
Item 1					
Foi capaz de:		Sempre	Quase sempre	Quase nunca	Nunca
1. Ir às compras?.....		0	1	2	3
2. Tratar da roupa na máquina de lavar / secar?		0	1	2	3
3. Cozinhar?		0	1	2	3
4. Lavar a louça à mão?		0	1	2	3
5. Aspirar a casa?		0	1	2	3
6. Fazer as camas?		0	1	2	3
7. Andar vários quarteirões (200 a 500 metros)?		0	1	2	3
8. Visitar a família ou os amigos?		0	1	2	3
9. Tratar das plantas ou praticar o seu passatempo?		0	1	2	3

10. Se deslocar, no seu próprio carro ou em transportes públicos	0	1	2	3																	
11. Subir as escadas?	0	1	2	3																	
Item 2																					
Na última semana, em quantos dias se sentiu bem?																					
	0	1	2	3	4	5	6	7													
Item 3																					
Na última semana, quantos dias faltou ao trabalho e/ou não realizou as tarefas domésticas,																					
	0	1	2	3	4	5	6	7													
INSTRUÇÕES: Nas perguntas que se seguem, assinale um ponto na linha que melhor indica o modo, como, em geral, se sentiu na última semana																					
Item 4																					
Nos dias que trabalhou, quanto é que a sua doença - Fibromialgia - interferiu no seu trabalho?																					
	•	_		_		_		_		_		_		_		_		_		•	
Trabalhei sem problemas										Tive grande dificuldade no trabalho											
Item 5																					
Que intensidade teve a sua dor?																					
	•	_		_		_		_		_		_		_		_		_		•	
Não tive dor											Tive dor muito intensa										
Item 6																					
Que cansaço sentiu?																					
	•	_		_		_		_		_		_		_		_		_		•	
Não senti cansaço											Acordei muito cansada(o)										

Item 7	
Como se sentiu quando se levantava de manhã?	
• _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ •	
Acordei bem repousada(o)	Acordei muito cansada(o)
Item 8	
Que rigidez sentiu?	
• _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ •	
Não tive rigidez	Senti muita rigidez
Item 9	
Sentiu-se nervosa ou ansiosa?	
• _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ •	
Não tive ansiedade	Senti-me muito ansiosa(o)
Item 10	
Sentiu-se triste ou deprimida(o)?	
• _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ •	
Não me senti deprimida(o)	Senti-me muito deprimida(o)