



**INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
EGAS MONIZ**

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

TERAPÊUTICAS PRESENTE E FUTURAS NA FIBROMIALGIA

Trabalho submetido por
Sara Amador Vilhena Garrido
para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Setembro de 2014



INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

TERAPÊUTICAS PRESENTE E FUTURAS NA FIBROMIALGIA

Trabalho submetido por
Sara Amador Vilhena Garrido
para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho orientado por
Doutora Véronique Harrington Sena

Setembro de 2014

Aos meus pais, por todo o apoio e amor incondicional...

AGRADECIMENTOS

À minha orientadora, a Doutora Véronique Sena, pelo incentivo, determinação, experiência e partilha de conhecimentos, assim como toda a ajuda e disponibilidade demonstradas para a realização desta monografia.

Ao ISCSEM pela formação e profissionalismo.

Aos farmacêuticos do Hospital Cuf Descobertas por todo o apoio, profissionalismo e transmissão de conhecimentos.

Aos meus colegas de estágio pela amizade, companheirismo e boa disposição.

À Farmácia Belo por me ter recebido tão bem, pela simpatia e pelos conhecimentos transmitidos que me ajudaram a crescer tanto a nível profissional como pessoal.

Aos meus colegas de faculdade, Tatiana e Filipe por todos os bons momentos que passámos juntos, pela amizade que construímos e todas as peripécias por que passámos e que nunca esquecerei e levarei para a vida.

Às minhas amigas pelas tardes de boa disposição, pelos cafezinhos e também por toda a paciência e apoio.

Às minhas avós Madalena e Alice e aos meus tios, Benilde e Eusébio, pela disponibilidade, carinho e apoio incondicional...por tudo...

Aos meus pais que são a luz da minha vida, por terem acreditado em mim, por todo o seu amor, apoio, confiança, pelas suas palavras nos bons e maus momentos, pelos seus abraços...por estarem sempre presentes. Obrigada por tudo e por me terem ajudado a concretizar este meu sonho!

RESUMO

A fibromialgia é uma síndrome dolorosa crônica, caracterizada por um processo de sensibilização central. É normalmente acompanhada por uma vasta sintomatologia que inclui: dor músculo-esquelética generalizada, fadiga e alterações no sono.

Apesar das mulheres serem aquelas onde a incidência é superior, esta condição pode afetar qualquer faixa etária e gênero, causando uma grande sofrimento e incapacidade ao paciente.

Embora a sua etiologia e fisiopatologia não sejam completamente conhecidas, fatores de stress externos, diversos neurotransmissores e hormonas, fatores psicológicos e genéticos, e alterações no sistema nervoso simpático e no sistema imunitário, parecem estar envolvidos.

Devido à sua vasta sintomatologia e complexidade, o tratamento da fibromialgia não é fácil, requerendo uma abordagem multidisciplinar na qual é aconselhada a associação de terapêuticas farmacológicas e não farmacológicas.

O objetivo desta monografia consiste em expor os diversos mecanismos fisiopatológicos inerentes à fibromialgia, tal como as opções terapêuticas disponíveis e em estudo nos dias de hoje.

Palavras-chave: Fibromialgia; fisiopatologia da fibromialgia; tratamento da fibromialgia.

ABSTRACT

Fibromyalgia is a chronic painful syndrome characterized by a central sensitization process. It is usually accompanied by a wide symptomatology that includes: generalized musculoskeletal pain, fatigue and sleep disorders.

The incidence is higher in women, however this condition can affect any age and gender, causing a great suffering and disability for the patient.

Although the etiology and pathophysiology are not completely known, external stress factors, several neurotransmitters and hormones, psychological and genetic factors and changes in sympathetic nervous system and immune system, seems to be involved.

Due to its wide symptomatology and complexity, fibromyalgia treatment is not easy, requiring a multidisciplinary approach, in which is recommended the association of pharmacological and non-pharmacological therapies.

This monograph aims to expose the different pathophysiological mechanisms involved in fibromyalgia, as well as the therapies options available and the ones that are being studied nowadays.

Keywords: Fibromyalgia; pathophysiology of fibromyalgia; fibromyalgia treatment.

ÍNDICE GERAL

ÍNDICE DE FIGURAS	13
ÍNDICE DE TABELAS	14
LISTA DE ABREVIATURAS:.....	15
1. INTRODUÇÃO	17
2. A FIBROMIALGIA	18
2.1. Fibromialgia pediátrica	19
3. EPIDEMIOLOGIA	21
4. SINAIS E SINTOMAS DA FIBROMIALGIA	23
5. DIAGNÓSTICO DA FIBROMIALGIA.....	25
5.1. Diagnóstico diferencial	27
6. A DOR.....	29
6.1. Transmissão da informação dolorosa.....	30
7. ETIOLOGIA E FISIOPATOLOGIA DA FIBROMIALGIA	33
7.1. Distúrbios no processamento da dor	33
7.2. Distúrbios neuroendócrino e no sono	37
7.3. Distúrbios imunológicos	39
7.4. Distúrbios no sistema nervoso autónomo (SNA).....	40
7.5. Fatores genéticos.....	42
7.6. Fatores psicológicos e emocionais.....	42
8. TERAPÊUTICAS FARMACOLÓGICAS ATUAIS E FUTURAS DA FIBROMIALGIA	44
8.1. Antidepressivos.....	44
8.1.1. Antidepressivos Tricíclicos	45
8.1.2. Inibidores selectivos da recaptação de serotonina.....	47
8.1.3. Inibidores seletivos da recaptação da serotonina e noradrenalina.....	48
8.2. Anticonvulsivantes.....	50
8.3. Agonistas dos recetores da dopamina	52
8.4. Moduladores dos recetores do GABA	53
8.5. Antagonistas do receptor NMDA	55
8.6. Antagonistas dos recetores 5-HT3	55
8.7. Relaxantes musculares	56

8.8.	Hipnóticos.....	57
8.9.	Anti-inflamatórios não esteroides.....	58
8.10.	Analgésicos opióides.....	58
8.11.	Antagonistas dos opióides.....	60
8.12.	Canabinóides.....	61
8.13.	Terapêutica hormonal e suplementos vitamínicos.....	62
9.	TERAPÊUTICA COMBINADA.....	63
10.	TERAPÊUTICAS NÃO FARMACOLÓGICAS.....	66
10.1.	Exercício.....	66
10.2.	Terapia cognitivo-comportamental.....	67
10.3.	Educação para o paciente.....	68
10.4.	Acupuntura.....	68
11.	CONCLUSÃO.....	70
	BIBLIOGRAFIA.....	71
	ANEXOS.....	92

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1- A prevalência da Fibromialgia

Figura 2- Localização dos “*tender points*”

Figura 3- As 19 áreas do corpo identificáveis na FM segundo os novos critérios de diagnóstico do American College of Rheumatology (ACR) de 2010

Figura 4 - Algoritmo de diagnóstico para a dor generalizada

Figura 5- Vias ascendentes e descendentes envolvidas no processamento da informação dolorosa

Figura 6- Neurotransmissores do SNC envolvidos na inibição e facilitação do processo nociceptivo

Figura 7- Alterações no cérebro de doentes com dor crónica

Figura 8- Funcionamento do eixo HPA

Figura 9- Local de ligação nos canais Ca_v da pregabalina e da gabapentina

Figura 10- Estrutura química da ciclobenzaprina e da amitriptilina

Figura 11- Alívio dos sintomas reportados por pacientes com FM utilizando canábis

Figura 12- Exemplo de diagrama de tratamento para a fibromialgia

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1- Critérios *major* e *minor* da fibromialgia pediátrica de Yunus e Masi

Tabela 2 - Condições que se enquadram no diagnóstico diferencial da Fibromialgia

Tabela 3 - Tipos de fibras nervosas sensoriais e classificação dos nociceptores cutâneos

Tabela 4- Fármacos aprovados para o tratamento da fibromialgia

Tabela 5- Efeitos adversos dos ADT

Tabela 6- Efeitos sobre a dor, fadiga, sono e depressão dos três fármacos aprovados pelo FDA para tratamento da FM

LISTA DE ABREVIATURAS:

5HT- Serotonina

ACR- American College of Rheumatology

ACTH-Hormona adrenocorticotrófica ou corticotrofina

ADT- Antidepressivo tricíclico

AINE- Anti-inflamatório não esteroide

ANA- Anticorpos antinucleares

APA- Anticorpos antipolímero

Ca_v – Canais de cálcio voltagem dependentes

CK- Creatina quinase

CRH- Hormona libertadora de corticotrofina

COMT- Catecolamina-O-metil-transferase

FDA- Food and Drug Administration

FM- Fibromialgia

GABA- ácido gaba-aminobutírico

GH- Hormona do crescimento

GHB- γ - hidroxibutirato

GHRH- Hormona libertadora de GH

GRD- Gânglio da raiz dorsal

HPA- Hipotálamo-hipófise-adrenal

IASP- International Association for the study of pain

IGF-1- Factor de crescimento semelhante à insulina –I.

IL- Interleucina

iMAO- Inibidores das monoaminaoxidasas

ISRSN- Inibidores seletivos da recaptação da serotonina e noradrenalina

LCR- Líquido cefalorraquidiano

NA- Noradrenalina

NGF- Fator de crescimento do nervo

NMDA- N-metil-D-aspartato

NMR- Núcleo maior de Rfé

NPY- Neuropeptídeo Y

PAG- Substância cinzenta periaquedutal

PCR- Proteína C reativa

RMf- Ressonância magnética funcional

SERT- Transportador da 5HT

SNA- Sistema nervoso autónomo

SNC- Sistema nervoso central

SNP- Sistema nervoso periférico

SS- Escala de severidade dos sintomas

SXB- Oxibato de sódio

TCC- Terapia cognitivo-comportamental

TNF α - Fator de necrose tumoral-alfa

WPI- Índice de dor generalizada

1. INTRODUÇÃO

As doenças reumáticas são o grupo de doenças mais comuns nos países desenvolvidos e podem ser definidas como sendo “doenças e alterações funcionais do sistema musculoesquelético de causa não traumática” (Direção Geral de Saúde, 2004).

Dentro deste grupo e para além da osteoartrite, a fibromialgia (FM) destaca-se como sendo a segunda causa de recurso à consulta de reumatologia (Goldenberg, Burckhardt & Crofford, 2004).

É uma síndrome complexa em consequência da sua diversa sintomatologia (Mease, 2005; Staud, 2010), na qual a dor é o sintoma principal e de difícil tratamento. Devido à sua elevada prevalência torna-se num importante problema de saúde pública (Villanueva et al., 2004), e tal como noutras doenças do foro reumático, um diagnóstico precoce e um tratamento correcto de modo a evitar um impacto negativo não só a nível físico, como também a nível psicológico, familiar, social e económico é fundamental (Direção Geral de Saúde, 2004).

De acordo com as suas particularidades, a FM torna-se como um foco principal de investigação e num desafio cada vez mais aliciante para a ciência.

Na presente monografia abordar-se-á a etiologia, epidemiologia e os mecanismos fisiopatológicos subjacentes na FM, como sendo um importante problema de saúde com elevado impacto ao nível da qualidade de vida do paciente, caracterizado por um grande sofrimento e incapacidade. Pelo facto de poder afetar qualquer faixa etária, não menos importante será a abordagem resumida no capítulo 2.1 da fibromialgia pediátrica.

Para finalizar falar-se-á das terapêuticas farmacológicas presente e futuras, tal como dos tratamentos não farmacológicos em crescente utilização.

A pesquisa bibliográfica para a realização desta monografia foi feita com recurso às bases de dados da B-on, PubMed, Science Direct e Scielo.

2. A FIBROMIALGIA

De acordo com a Direção Geral de Saúde (2005) a fibromialgia (FM) consiste num “síndrome de dor músculo-esquelética generalizada com natureza desconhecida e sem causa orgânica detetável”

A denominação de fibromialgia deriva do latim *fibro* que significa tecido fibroso e do grego *mio* que significa tecido muscular, *algos* dor e *ia* condição (Yunus, Masi & Calabro, 1981). Embora conhecida há muito tempo foi há cerca de quatro décadas que o seu estudo e pesquisa se acentuaram (Junior, Goldenfum & Siena, 2012).

Atualmente é considerada como sendo um dos distúrbios de dor central mais comuns na população humana (Dadabhoy & Clauw, 2006). É caracterizada num aumento exagerado da perceção da dor resultando provavelmente de um processo de sensibilização central (Goldenberg, 2007; Di Franco, Iannuccelli & Valesini, 2010; Ablin & Buskila, 2013).

De acordo com Woolf (1983) e Yunus (2008), que respetivamente introduziram e adaptaram o conceito de sensibilização central, esta pode ser definida como sendo uma resposta sensorial ou sensitiva aumentada do sistema nervoso central (SNC) a uma variedade de estímulos, conduzindo a sensações desagráveis e dolorosas que normalmente seriam inóxias para o indivíduo. Esta condição pode atingir tanto adultos como crianças e jovens, afetando ambos os sexos, embora as mulheres sejam aquelas onde a incidência é superior (Direção Geral de Saúde, 2005).

Ainda que a sua etiologia e a fisiopatologia não sejam perfeitamente conhecidas parece existir uma interação e envolvimento de fatores de stress externos, neurotransmissores, hormonas, fatores psicológicos e comportamentais, fatores genéticos, do sistema imunológico e do sistema nervoso simpático (SNS) (Di Franco et al., 2010; Schmidt-Wilcke & Clauw, 2011).

A dor crónica generalizada subjacente, afeta geralmente ambos os lados do corpo, sendo caracterizada por “*tender points*” miofasciais (Bernstein & Marcus, 2009; Jahan, Nanji, Qidway & Qasim, 2012), que consistem em pontos do corpo que se tornam dolorosos por palpação quando submetidos a uma força equivalente a 4Kg (Bernstein & Marcus, 2009). Usualmente é acompanhada por um ou mais sintomas que incluem por

exemplo fadiga, ansiedade, depressão, perturbações do sono e alterações cognitivas (Wolfe et al., 1990; Bennett, Jones, Turk, Russell & Matallana, 2007).

A presença de uma ou mais condições patológicas associadas com a FM pode dificultar o diagnóstico e consequentemente o tratamento. (Bradley, 2009). Devido à similaridade da sintomatologia, ela pode ser confundida com muitas outras doenças de origem ou não reumática (Junior et al., 2012).

2.1. Fibromialgia pediátrica

A síndrome de FM em idade pediátrica é ainda bastante desconhecido não só pela população em geral mas também pelos pediatras e reumatologistas pediátricos (Penadés, 2008) No entanto cerca de 1,2 a 6,2% das crianças em idade escolar padecem de FM (Dias et al., 2011).

Tal como no adulto na fibromialgia pediátrica o sexo feminino é o mais afetado, sendo os adolescentes, com cerca de 13 anos, os mais frequentemente atingidos, contudo a doença pode desenvolver-se em qualquer outra faixa etária (Malleson, Al-Matar & Petty, 1992; Yunus & Masi, 1985; Kimura, 2000; Dias et al., 2011).

A etiologia é desconhecida embora mecanismos a nível biológico, ambiental e cognitivo-comportamentais pareçam estar envolvidos, de acordo com o modelo biopsicossocial da dor (Anthony & Schanberg, 2005). Pacientes têm relatado uma associação entre o início dos sintomas e um evento específico prévio, tal como alterações na medicação, lesões físicas, alterações emocionais e infeções virais, principalmente provocadas pelo vírus de Epstein-Barr e Parvovírus, sendo estas últimas as mais frequentemente comunicadas (Penadés, 2008; Ribeiro & Proietti, 2005)

Relativamente à manifestação da doença, a dor músculo-esquelética continua a ser a principal queixa entre os muitos outros sintomas envolvidos normalmente na FM (Anthony & Schanberg, 2005).

As principais diferenças entre a FM no adulto e na criança ou jovem assentam nos diferentes critérios necessários para o diagnóstico, tal como nas diferentes terapêuticas implementadas. Os critérios do Colégio Americano de Reumatologia, utilizados no adulto, não foram estudados e confirmados para a idade pediátrica, sendo que deste modo são utilizados os critérios propostos em 1985 por Yunus e Masi para a FM

juvenil. Estes critérios estão divididos em *major* e *minor* (tabela 1) (Yunus & Masi, 1985; Reid, Lang & McGrath, 1997).

Tabela 1- Critérios *major* e *minor* da fibromialgia pediátrica de Yunus e Masi (Adaptado de Woo, Laxer & Sherry, 2007).

Critérios <i>major</i>	Critérios <i>minor</i>
Dor músculo-esquelética em três ou mais áreas do corpo pelo menos durante três meses	Fadiga
Exames laboratoriais normais	Alterações do sono
Ausência de condições ou causas subjacentes	Ansiedade
Identificação de 5 ou mais “ <i>tender points</i> ” típicos	Cefaleias crônicas
	Parestesias
	Alterações intestinais
	Modificação da dor pelo clima, ansiedade / stress ou pelo exercício físico

O diagnóstico da FM pediátrica baseia-se na presença de todos os critérios *major* e três critérios *minor*, ou na presença dos três primeiros critérios *major* juntamente com quatro “*tender points*” e cinco critérios *minor* (Woo, Laxer & Sherry, 2007).

O tratamento deve ser individualizado tendo em conta a idade da criança, o nível de desenvolvimento e o ambiente social, tendo como objetivo a redução da sintomatologia, principalmente no alívio da dor e fadiga (Kimura, 2000; Penadés, 2008). Desta forma a terapêutica deve ser multidisciplinar incidindo para além da abordagem farmacológica também ao nível da atividade física, psicoterapia, fisioterapia e na melhoria da qualidade do sono (Anthony & Schanberg, 2005; Buskila, 2009; Baldursdóttir, 2008; Gualano et al.,2010).

3. EPIDEMIOLOGIA

Para além da osteoartrite, a FM é a segunda doença do foro reumatológico mais encontrada no dia-a-dia da prática clínica (Junior et al., 2012). A prevalência média global da FM é cerca de 2,7% tendo em consideração os 4 principais continentes: África, América, Ásia e Europa (Queiroz, 2013). Estima-se que nos Estados Unidos varie entre 6% a 15% (Jahan et al., 2012). Relativamente à China a prevalência total é muito baixa, rondando os 0.05%. Por outro lado na Europa, é cerca de 3.6% em Portugal, encontrando-se apenas abaixo da Itália com 3.7% (Figura 1) (Marcus & Deodhar, 2011).

Existem ainda poucos estudos publicados centrados numa abordagem acerca do impacto económico da FM. No entanto considerando um estudo de Berger, Dukes, Martin, Edelsberg e Oster (2007) verificou-se que a média total dos custos em saúde é cerca de três vezes superior nos pacientes com FM comparativamente com o grupo controlo, sendo que os custos anuais rodam os 9573 dólares por paciente. A medicação, principalmente os fármacos para alívio da dor, é um fator que apresenta uma parcela significativa ao nível dos gastos em saúde nestes doentes, representando 11% do total.

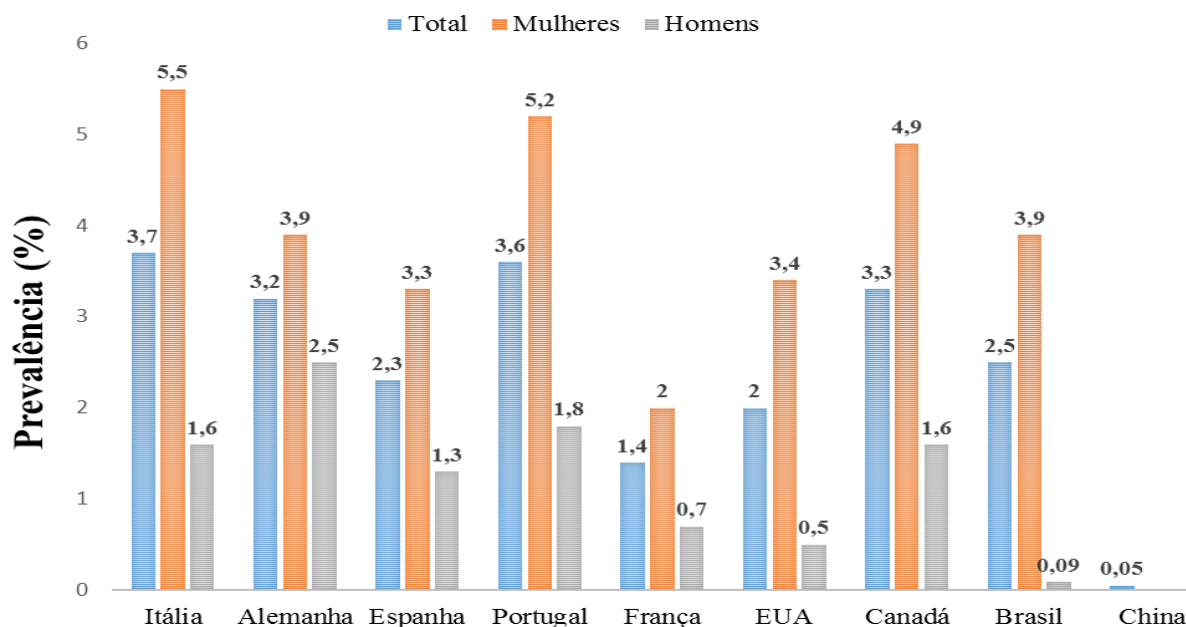


Figura 1- A prevalência da Fibromialgia (Adaptado de Marcus & Deodhar, 2011)

O sexo feminino é mais afetado do que o sexo masculino e a prevalência da FM nas mulheres tende a aumentar progressivamente com a idade até aproximadamente à faixa dos 55-64 anos, decrescendo a partir daí. No entanto nos homens a prevalência mantém-se relativamente estável ao longo dos anos (McNally, Matheson & Bakowsky, 2006). Segundo um estudo realizado em 2001 no qual se estimou a prevalência da FM em doentes hospitalizados verificou-se que 15% dos doentes apresentava a patologia, dos quais 91% eram mulheres (Buskila, Neuman & Odes, 2001).

4. SINAIS E SINTOMAS DA FIBROMIALGIA

A FM pode ser encarada como sendo uma doença crónica caracterizada pela presença de dor e rigidez nos músculos, tendões e articulações. A dor é normalmente generalizada e persistente, envolvendo predominantemente o pescoço, ombros, braços, porção superior das costas e tórax, e glúteos (Jahan et al., 2012). A sensação dolorosa é descrita como sendo generalizada, migratória, exaustiva, profunda, como sensação de “queimadura” ou mesmo insuportável (Velkuru & Colburn, 2009). O carácter migratório pode surgir usualmente em resposta a um trauma ou ao stress biomecânico (Croft, Schollum & Silman, 1994).

Acerca da intensidade da dor, os pacientes com FM descrevem-na como variando entre moderada a severa, sendo mais elevada ao início e final do dia (Bernstein & Marcus, 2009; Wierwille, 2012). Por outro lado, a dor pode ser exacerbada com o stress, tempo frio, determinadas doenças e esforço físico não habitualmente praticado (Bernstein & Marcus, 2009).

A fadiga é bastante frequente na FM sendo considerada como o segundo sintoma a seguir à dor mais importante e identificado pelos pacientes, apresentado repercussões ao nível das atividades diárias dos mesmos (Mease et al., 2007). Os distúrbios do sono parecem desempenhar um papel importante ao nível da fadiga manifestada na FM (Nicassio et al., 2002).

As alterações no sono incluindo insónias, despertares noturnos constantes e sensação de sono não reparador são igualmente comuns nos doentes fibromiálgicos (Nicassio, Moxham, Schuman & Gevirtz, 2002; Moldofsky, 2002; Bradley, 2009). Como possíveis consequências negativas podem manifestar-se o aumento da tendência para o desenvolvimento de distúrbios psiquiátricos, distúrbios cognitivos e cansaço matinal (Cote & Moldofsky, 1997; Zammit, Weiner, Damato, Sillup & McMillan, 1999).

Grande parte dos pacientes apresenta ainda outros sintomas como parestesias, alterações de humor, perda da memória a curto prazo, dificuldades de concentração e cefaleias (53 a 82% dos pacientes) (Yunus, 2007; Marcus, Bernstein & Rudy, 2005). As tonturas, vertigens e zumbidos auditivos são menos frequentes, apresentando uma prevalência abaixo dos 20% (Bernstein & Marcus, 2009). Alguns pacientes apresentam ainda queixas gastrointestinais e geniturinárias (Riberto & Pato, 2004).

Alguns fatores como o calor, tempo seco, sono adequado, atividade física moderada e medidas de relaxamento contribuem para a melhoria da sintomatologia (Velkuru & Colburn, 2009).

Em suma os pacientes com FM apresentam um conjunto de sinais e sintomas desagradáveis como resultado de diversas etiologias subjacentes, que afetam em grande parte a sua qualidade de vida. Num estudo no qual se efetuou uma pesquisa na internet de 2596 pessoas com fibromialgia constatou-se que 62% dos pacientes tinham dificuldades em subir escadas e 35% apresentavam dificuldades nas atividades diárias (Bennett et al., 2007).

De acordo com a Direção Geral de Saúde (2005) a FM foi reconhecida como uma “afeção a considerar para efeitos de certificação de incapacidade temporária”.

Foram especificados alguns sinais de alerta para o desenvolvimento da síndrome fibromiálgica como: história familiar, síndrome dolorosa prévia, traumatismo vertebral, distúrbios no sono, história de ansiedade e/ ou depressão e dor relacionada com as tarefas relativas à profissão (Direção Geral de Saúde, 2005).

5. DIAGNÓSTICO DA FIBROMIALGIA

O diagnóstico da FM é complexo e fundamentalmente clínico (Wolfe et al., 2010).

No entanto existem variadas doenças com sintomatologia semelhante à FM o que conduz a que na maioria das vezes sejam requeridos exames complementares de diagnóstico para seu despiste.

O tipo de exame solicitado vai depender das manifestações clínicas apresentadas pelo doente, contudo em todos os casos é realizada uma análise laboratorial incluindo um hemograma, o doseamento da proteína C reativa (PCR), da creatina quinase (CK), uma electroforese de proteínas e a avaliação dos níveis séricos de cálcio, fosfato e magnésio e dos níveis de TSH e T4 livre (Direção Geral de Saúde, 2005; Häuser & Wolfe, 2012). Os exames de diagnóstico de imagem, na FM apresentam-se normais e não se verifica a presença de inflamação, ao contrário de outras patologias (Jahan et al., 2012; Coaccioli et al., 2008).

Hoje em dia a avaliação da FM baseia-se em novos critérios de diagnóstico do American College of Rheumatology (ACR) publicados em 2010, os quais já não incluem o exame dos “*tender points*” e reconhecem outros sintomas para além da dor permitindo um diagnóstico mais eficaz e dando um maior ênfase à gravidade desta síndrome (Wolfe et al., 2010).

Estes novos critérios diferem dos antigos definidos pelo ACR em 1990, nos quais seria necessário a ocorrência concomitante de dor generalizada com duração superior a três meses e a presença de 11 dos 18 “*tender points*” típicos detectados no exame físico clínico (Figura 2) (Wolfe et al., 1990).

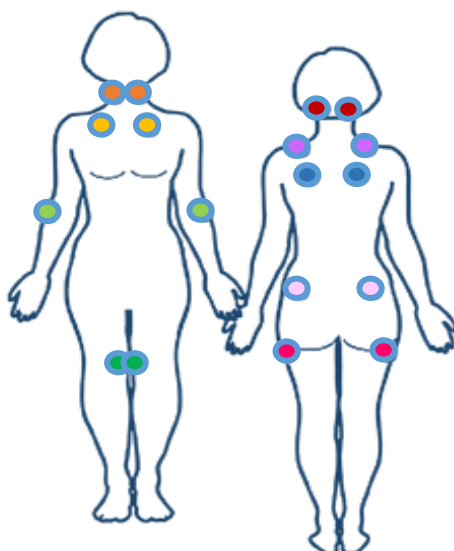


Figura 2- Localização dos “*tender points*” (Adaptado de National Fibromyalgia Association)

Os novos critérios podem ser divididos em duas fases. Numa primeira fase é pedido ao doente que indique em quais das 19 áreas definidas do corpo sentiu dor na semana anterior (Figura 3). Estas áreas são parte integrante do índice de dor generalizada (WPI) e a pontuação encontra-se entre 0-19, sendo que a cada área corresponde um ponto. Numa segunda fase (anexo 1) são avaliados os outros sintomas (fadiga, sintomas cognitivos, sintomas somáticos e cansaço matinal designado de “waking unrefreshed”) classificados cada um de 0-3 (0 - Sem problemas; 1 – Leve sintomatologia; 2 – Moderado; 3 – Severo) numa escala de severidade dos sintomas (SS) (Wolfe et al., 2010). O individuo é ainda questionado acerca da presença de sintomas tal como depressão, cefaleias, dor ou cólicas intestinais nos últimos 6 meses (Anexo 1) (Claw, 2014). Posteriormente efetua-se a soma dos pontos da segunda fase numa escala de 0-12. Desta forma o diagnóstico de FM resulta de valores de $WPI \geq 7$ e $SS \geq 5$ ou de WPI entre 3-6 e $SS \geq 9$ (Wolfe et al., 2010).

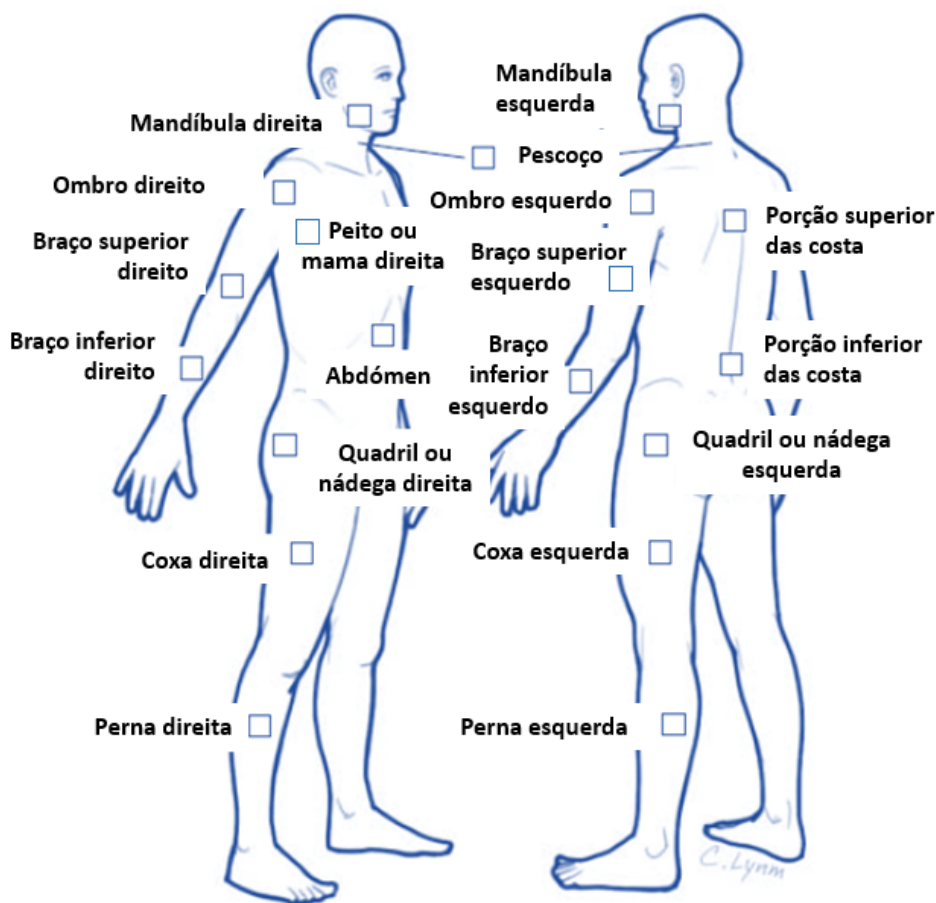


Figura 3- As 19 áreas do corpo pesquisadas na FM segundo os novos critérios de diagnóstico do American College of Rheumatology (ACR) de 2010 (Adaptado de Claw, 2014)

5.1. Diagnóstico diferencial

Diversas doenças podem compartilhar manifestações clínicas semelhante à fibromialgia.

O hipotireoidismo pode assemelhar-se clinicamente à FM, principalmente devido à presença de sintomatologia comum como a fadiga e dor muscular (Gerwin, 2005; Bazzichi et al., 2007a; Wierwille, 2012). Por tal motivo torna-se importante a realização de provas de avaliação da função tiroideia para diferenciar entre um diagnóstico de hipotireoidismo e de fibromialgia (Figura 4) (Bernstein & Marcus, 2009).

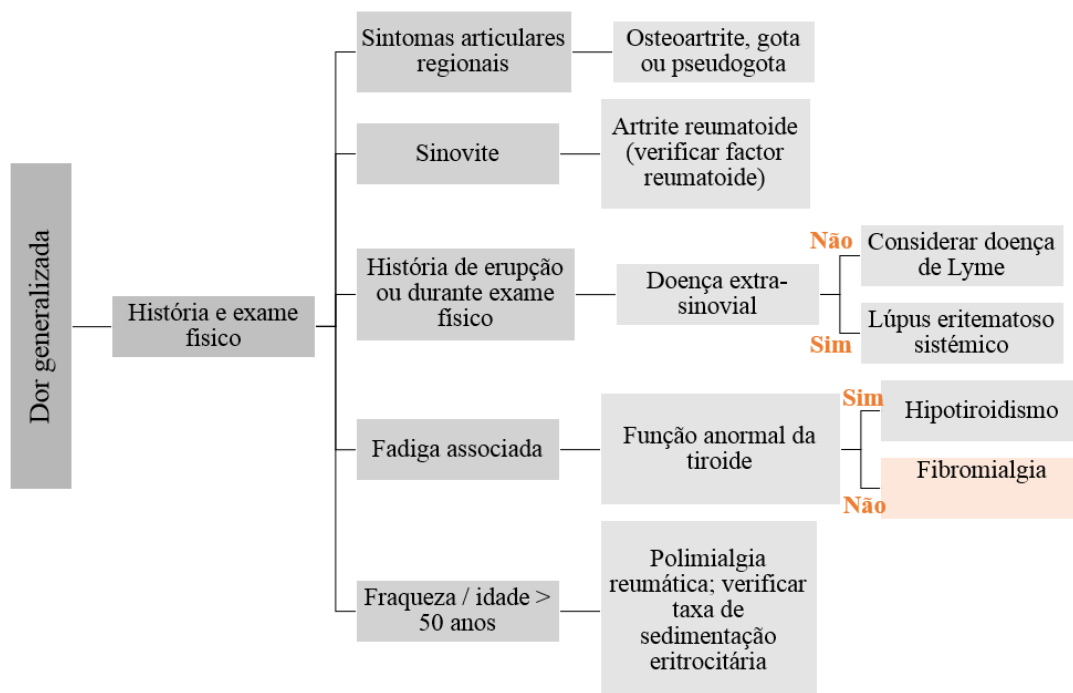


Figura 4 - Algoritmo de diagnóstico para a dor generalizada (Adaptado de Bernstein & Marcus, 2009).

Não é raro que até que sejam realizadas provas laboratoriais, doentes com a síndrome de Sjögren sejam muitas vezes diagnosticados com FM. Tal acontece devido a similaridade inicial dos sintomas, sendo que os pacientes com síndrome de Sjögren apresentam usualmente dor muscular difusa, fadiga e poliartralgia (Soyfoo & Cogan, 2012). A deficiência de vitamina D e determinadas infeções, como ocorrem na doença de Lyme, poderão igualmente dificultar o diagnóstico pois as dores subjacentes podem ser interpretadas como sendo de uma síndrome de FM (Gerwin, 2005). Contudo a deficiência de vitamina D é observada frequentemente em doentes com FM (Bhatty et al., 2010). Isto indica que poderá existir uma associação entre o défice de vitamina D e a presença de FM, estando ambas as condições presentes num individuo, o que dificultará o diagnóstico.

A hepatite C e a FM também partilham variadas características clínicas sendo mais uma vez predominantemente a fadiga e o cansaço (Thompson & Barkhuizen, 2003).

Diversos fármacos como as estatinas podem desencadear reações adversas como mialgias, mimetizando a sintomatologia de doenças reumáticas como fibromialgia, miosite e polimialgia reumática (Mancini, 2011). Para além das condições supracitadas muitas outras se enquadram no diagnóstico diferencial (Tabela 2) e podem ser concomitantemente associadas à FM como o caso da artrite reumatoide, do lúpus eritematoso sistémico e das neuropatias (Coaccioli et al., 2008).

Tabela 2 - Condições que se enquadram no diagnóstico diferencial da Fibromialgia (Adaptado de Firdous, Nanji, Qidwai & Qasim, 2012).

Músculo-esquelético	Geniturinário	Gastrointestinal	Outras
Parestesia	Dismenorreia	Síndrome do cólon irritável	Cefaleias de tensão/enxaquecas
Síndrome da articulação temporo-mandibular	Cistite intersticial	Dismotilidade esofágica	Alergia
Síndrome de hipermobilidade	Vulvodínia		Distúrbios oculares
Síndrome das pernas inquietas	Síndrome uretral feminina		Transtornos de ansiedade
Artrite reumatoide	Síndrome pré-menstrual		Fenómeno de Reynaud
Lúpus eritematoso sistémico	Vestibulite vulvar		Disfunção tiroideia
Síndrome de Sjögren			Doença de Lyme
Osteoartrite			Hiperventilação
Síndrome da fadiga crónica			Disfunção cognitiva
Síndrome do túnel cárpico			Distúrbios vestibulares
Síndrome da dor miofascial			Prolapso da válvula mitral

6. A DOR

Como já referido anteriormente o sintoma cardinal da FM é a dor. Como tal para melhor compreender a etiologia e fisiopatologia em relação aos distúrbios na percepção da dor (que serão abordados mais à frente) é necessário entender a organização e função deste sistema, em que consiste a dor e como é transmitida a informação dolorosa.

A dor é um fenómeno complexo, de natureza multifatorial e de carácter subjetivo que afeta amplamente a qualidade de vida dos pacientes, sendo fundamental a adoção de medidas para a sua atenuação ou controlo.

De acordo com a International Association for the Study of Pain (IASP) a dor é considerada como “ uma experiência sensorial e emocional desagradável associada a lesão tecidual real ou potencial, ou descrita em termos de uma tal lesão”

A dor pode ser classificada consoante a sua localização, duração e fisiopatologia (Portal da saúde, 2005). Segundo a classificação temporal pode ser dividida em aguda, se recente e de curta duração, e crónica se de longa duração e repetitiva. Na maioria das vezes nesta última, a causa da condição dolorosa é desconhecida (Macintyre, Scott, Schug, Visser & Walker, 2010).

Segundo Costigan, Scholz & Woolf (2009), em termos fisiopatológicos a dor pode ser classificada em nociceptiva quando ocorre em resposta a um estímulo nódio; inflamatória quando há lesão tecidual e consequentemente um processo inflamatório; neuropática que pode resultar de danos a nível do sistema nervoso periférico (SNP) ou do sistema nervoso central (SNC); e por último em dor disfuncional, que consiste num estado mal adaptativo e não protetor, em que não parece existir um estímulo nódio identificável, inflamação ou dano no SNC. A dor disfuncional está associada à FM, tal como à síndrome do cólon irritável, cefaleias de tensão e cistite intersticial (Woolf 2010; Wurtman, 2010)

6.1. Transmissão da informação dolorosa

Em primeiro lugar há que considerar que em todo o corpo existem recetores especializados na deteção de estímulos dolorosos, ou nóxios. Estes recetores, designados de nociceptores, são terminações de neurónios aferentes periféricos em que os estímulos a que são sensíveis podem ser de origem mecânica, térmica ou química (Tabela 3) (Lopes, 2003). Quando respondem a ambos os estímulos são considerados como recetores polimodais (Gold & Gebhart, 2010). Nestes neurónios aferentes periféricos o corpo celular está localizado nos gânglios das raízes dorsais (GRD) dos nervos raquidianos ou no gânglio de Gasser (face e cavidade oral) do par craniano V (trigémio) de onde sai um prolongamento central com terminação no corno dorsal da medula espinhal ou no núcleo trigeminal do tronco cerebral, respetivamente (Lopes, 2003; Patel, 2010).

A transmissão da informação é feita através de fibras sensitivas de vários tipos, sendo que as diferenças entre ambas têm a ver com o seu diâmetro e a presença de mielina influenciando a velocidade de condução do impulso nervoso. No entanto os neurónios que conduzem a informação dolorosa são os que têm axónios do tipo A δ e C (Lopes, 2003). Os neurónios com axónios do tipo A δ mielinizados são responsáveis por uma condução rápida e estão implicadas na dor aguda imediata ou epicrítica inicial, enquanto que a dor mais difusa e intensa que se segue, resulta de uma condução mais lenta devido à ativação dos axónios amielinizados do tipo C (Neto & Machado, 2009; Barret, Brooks, Boitano & Barman 2010; Patel, 2010).

Tabela 3 - Tipos de fibras nervosas sensoriais e classificação dos nociceptores cutâneos (Adaptado de Lopes,2003).

Tipo de fibra	Natureza do estímulo	Denominação
Fibra C	Mecânicos, químicos e térmicos	Nociceptores polimodais
Fibra C	Térmicos e químicos	Nociceptores mecano-insensíveis
Fibra C	Térmicos	Termonociceptores
Fibra C	Químicos	Quimionociceptores
Fibra A δ	Mecânicos	Nociceptores A δ tipo I
Fibra A δ	Térmicos	Nociceptores A δ tipo II

A transmissão da informação dolorosa é feita pela via ascendente lateral, envolvida na discriminação da dor e pela via ascendente medial envolvida sobretudo nos aspetos cognitivos e de âmbito emocional da dor (Emoções, relação memória/dor, tolerância e interpretação afetiva da dor) (Lopes, 2003; Neto & Machado, 2009). A resposta emocional está associada ao sistema límbico, incluindo regiões como o córtex cingulado e ínsular, para o qual projeções do tálamo enviam informação (Guyton & Hall, 2006 ; Neto & Machado, 2009)

A transmissão dos potenciais de ação até aos terminais pré-sinápticos dos cornos dorsais da medula espinhal conduz à libertação de neurotransmissores excitatórios como o glutamato e substância P. Após a ligação destes mediadores aos recetores pós-sinápticos localizados nos neurónios de segunda ordem, a informação é transmitida pela via ascendente até ao tálamo e por neurónio de terceira ordem ao córtex somatossensorial localizado no lóbo parietal (Bradley, 2009).

Para além das vias ascendentes existem vias descendentes (Figura 5) que têm um papel importante na modulação da dor. A ativação das vias descendentes envolve as vias serotoninérgicas, noradrenérgicas e a ação de endorfinas, que contribuem para os efeitos inibitórios da dor (Bradley, 2009; Macintyre et al., 2010).

As principais vias descendentes são provenientes da substância cinzenta periaquedutal (PAG) que recebe informação de diversas regiões cerebrais como o córtex, o tálamo e o hipotálamo. Os neurónios localizados na PAG projetam para o Locus coeruleus e para o núcleo maior de Rafé (NMR) que enviam projeções para os neurónios da medula espinal para que ocorra modulação da transmissão da informação dolorosa (Ossipov, Dussor & Porreca, 2010). A estimulação da PAG ativa os neurónios do NMR. Esta estimulação resulta da ação de opióides endógenos, conduzindo a uma inibição da libertação de substância P e glutamato pelo neurónio pré-sináptico nociceptivo, diminuindo a excitabilidade no neurónio pós-sináptico e como consequente a perceção de sensações dolorosas (Naish, Court & Revest, 2009; Sinatra, Jahr & Watkins-Pitchford, 2011; Fusrt, 1999; Seeley, Stephens & Tate, 2003).

A libertação de encefalinas ao nível do tronco cerebral, promove a ativação dos neurónios gabaérgicos provocando a libertação do ácido gaba-aminobutírico (GABA), um neurotransmissor inibitório. Este aminoácido ao ligar-se ao recetor do GABA-A conduz ao influxo do ião cloro resultando em potenciais pós-sinápticos inibitórios hiperpolarizantes (Budai, 2000; Brookoff, 2002), diminuindo a excitabilidade dos neurónios pós-sinápticos.

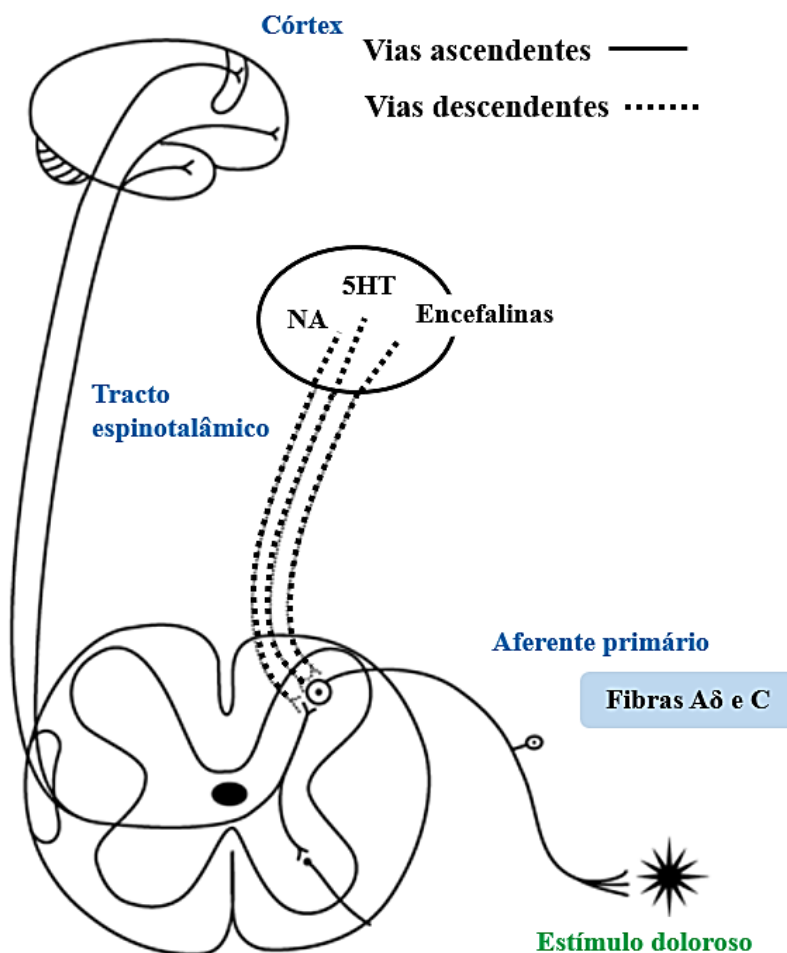


Figura 5- Vias ascendentes e descendentes envolvidas no processamento da informação dolorosa (Adaptado de Bradley, 2009). **5HT**- Serotonina; **NA**- noradrenalina

Quando há uma exposição prolongada a um estímulo doloroso os neurónios de segunda ordem podem se tornar sensibilizados. Desta forma o processamento da dor não ocorre de forma esperada e um estímulo indolor pode ser percebido como nócio, ocorrendo alodinia e hiperalgesia (Bradley, 2009; Gold & Gebhart, 2010; Prescott, Ma & Koninck, 2014).

A microglia e os astrócitos parecem também apresentar um papel relevante no processo de sensibilização, na medida em que a sua ativação origina a libertação de óxido nítrico (NO), prostaglandinas, citocinas e aminoácidos excitatórios entre os quais o glutamato, que por sua vez conduzem ao aumento da libertação de substância P dos aferentes primários, o que aumenta a excitabilidade dos neurónios envolvidos na transmissão de sinais dolorosos (Watkins, Milligan & Majer, 2003; Gosselin, Suter, Ji & Decosterd, 2010).

7. ETIOLOGIA E FISIOPATOLOGIA DA FIBROMIALGIA

Até alguns anos atrás a FM era considerada como uma doença psiquiátrica sendo que só em 1992 foi reconhecida como uma doença reumática pela Organização Mundial de Saúde (OMS) (Sociedade Portuguesa de Reumatologia).

Embora a sua etiologia e processos fisiopatológicos ainda não estejam completamente conhecidos, algumas hipóteses vêm sendo propostas ao longo dos anos (Coaccioli et al., 2008). Têm sido apontados distúrbios no processamento da dor, alterações no sistema imunitário, alterações no ciclo sono-vigília, distúrbios ao nível do sistema nervoso autónomo (SNA), no sistema neuroendócrino e ainda foram implicados fatores de origem genética, psicológica e emocional.

Os diferentes mecanismos fisiopatológicos podem estar ambos presentes concomitantemente na mesma pessoa, não sendo como tal mutuamente exclusivos (Coaccioli et al., 2008).

7.1. Distúrbios no processamento da dor

Ao nível do processamento da dor um dos principais mecanismos que se tem verificado consiste na neuroplasticidade e numa hipersensibilização dos neurónios do SNC, conduzindo a uma amplificação da sensação dolorosa (Wierwille, 2012). A neuroplasticidade é mediada pela activação dos receptores de NMDA (N-metil-D-aspartato) aos quais se liga o glutamato, responsável pela transmissão excitatória (Di Franco et al., 2010; Bellato et al., 2012). Este recetor ligando (depende da ligação do glutamato) e voltagem dependente (bloqueado pelo ião magnésio) aumenta a permeabilidade ao cálcio e sódio do elemento pós-sináptico (Mayer, Westbrook & Guthrie, 1984; Johnson & Ascher, 1987). As concentrações de neurotransmissores como glicina e taurina participam no processo da dor na FM sendo que a glicina atua como um modulador positivo dos recetores NMDA (Staud & Smitherman, 2002).

As vias descendentes da dor envolvidas na diminuição da sensibilidade dolorosa parecem estar também comprometidas na FM, prolongando a sensação dolorosa (Bellato et al., 2012). Em

adição, neurónios do SNP estão igualmente afetados o que pode ser responsável, em alguns casos, por alodinia cutânea incessável (Wierwille, 2012).

Na FM, o limiar da dor está diminuído não só para estímulos mecânicos, mas também para estímulos elétricos e térmicos (Coaccioli et al., 2008; Schmidt-Wilcke & Clauw, 2011). De acordo com um estudo de Gracely, Petzke, Wolf & Clauw (2002), foi necessário aplicar um estímulo 73% mais forte no grupo controlo (índividuos sem FM) para se obter uma resposta nociceptiva semelhante ao grupo com indivíduos fibromiálgicos. Desmules et al. (2003) verificaram que quando os pacientes com FM e controlos eram expostos à estimulação por frio e calor, a temperatura requerida para a percepção do estímulo (frio e calor) era semelhante entre os dois grupos. No entanto para que houvesse a percepção da dor, a variação de temperatura necessária era inferior no grupo com FM, para ambos os estímulos térmicos.

Em conclusão, vários neurotransmissores (resumidos na figura 6) estão envolvidos nas vias ascendentes e descendentes da dor, na medida em que alterações nas suas concentrações podem conduzir a modificações ao nível do processamento da dor.

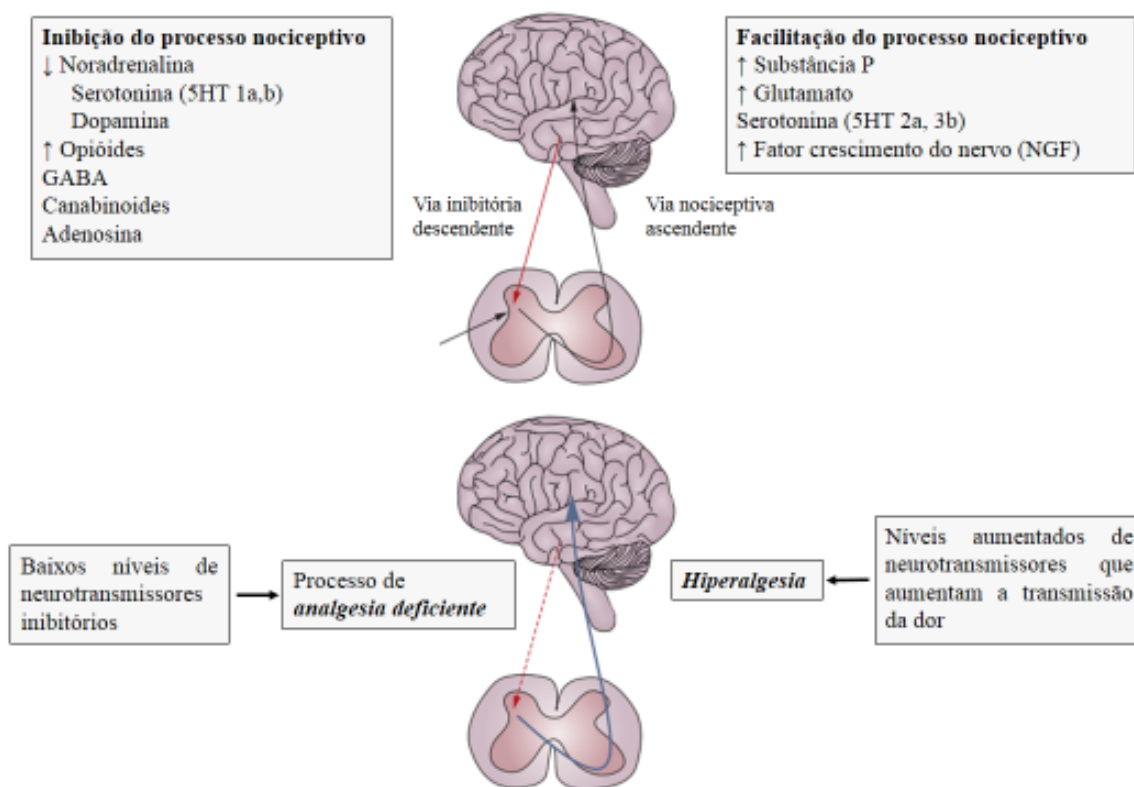


Figura 6 - Neurotransmissores do SNC envolvidos na inibição ou facilitação do processo nociceptivo. As setas indicam se os níveis dos neurotransmissores estão aumentados ou diminuídos na fibromialgia (Adaptado de Schmidt-Wilcke & Clauw, 2011).

Os níveis de serotonina (5HT), noradrenalina (NA) e dopamina, neurotransmissores que inibem a transmissão da dor, apresentam-se reduzidos no líquido cefalorraquidiano (LCR) dos doentes com FM (Schmidt-Wilcke & Clauw, 2011; Wierwille, 2012). Logo, se diminuídos o controlo da dor não ocorre como esperado. Também os níveis dos metabolitos primários da serotonina, noradrenalina e dopamina se encontram reduzidos no seu LCR (Di Franco et al., 2010; Russell, Vaeroy, Javors & Nyberg, 1992). A serotonina para além da sua ação ao nível da dor apresenta igualmente um papel importante na regulação do humor e do sono, os quais também se apresentam, em alguns casos, alterados na FM (Di Franco et al., 2010; Juhl, 1998). Uma desregulação neste sistema serotoninérgico está associada a fenómenos de depressão e ansiedade (Di Franco et al., 2010). Relativamente à dopamina, a sua libertação vai variar consoante o individuo seja submetido a um stress agudo ou crónico, ou seja, aquando da presença de um stress agudo os níveis de dopamina vão aumentar de modo a potenciar o alívio da dor. Contudo se se proceder a um stress de forma continuada, como ocorre na FM (de modo a restabelecer a homeostasia) ocorre uma diminuição da dopamina que por conseguinte vai contribuir para o aumento da perceção da dor, contrariando o efeito de analgesia (Wierwille, 2012).

Por outro lado compostos que facilitam o processamento da dor como o glutamato (Smith, Bracken & Smith, 2010), a substância P (Russell et al., 1994) e o factor de crescimento do nervo (NGF) (Bernstein & Marcus, 2009) têm os seus níveis aumentados no LCR de pacientes com FM. Nestes doentes observa-se um aumento em cerca do dobro dos níveis de glutamato comparativamente a indivíduos saudáveis (Sarchielli, Di Filippo, Nardi & Calabresi, 2007).

Um aumento na expressão do NGF conduz a alterações nas propriedades intrínsecas dos nociceptores desencadeando um abaixamento do limiar de estimulação e deste modo um aumento da excitabilidade. Num estudo realizado em humanos, injeções intramusculares de NGF resultaram num aumento dos níveis de dor, de acordo com uma escala visual analógica. Verificou-se uma resistência destes efeitos à anestesia local do músculo, que tinha sido igualmente administrada. (McKelvey, Shorten & O’Keeffe, 2013)

A substância P encontra-se presente nos neurónios do tipo C (Riberto & Pato, 2004) e os seus níveis mais elevados na FM podem favorecer uma maior ativação dos neurónios aferentes primários que transmitem o impulso doloroso (Russell et al., 1994; Larson, Giovengo, Russell & Michalek, 2000). Têm sido encontrados níveis de

substância P três vezes superiores aos níveis normais no LCR destes doentes (Tamilselvam, Sekar, Manickam & Subramanian, 2011). As encefalinas encontram-se igualmente elevadas (Baraniuk, Whalen, Cunningham & Clauw, 2004).

Exames imagiológicos em pacientes com FM suportam a existência de anormalidades nos centros responsáveis pelo processamento da dor, com aumento da dor central (Smith et al., 2010). Gracely, Petzke, Wolf & Clauw (2002) realizaram um estudo utilizando ressonância magnética funcional (RMf) no qual indivíduos com FM e indivíduos saudáveis (grupo controlo) receberam um estímulo de igual magnitude. Verificou-se uma hiperperusão sanguínea nas regiões do córtex somatosensorial primário e secundário, insula e córtex cingulado anterior nos pacientes fibromiálgicos comparativamente ao grupo controlo. Verificou-se ainda uma diminuição do fluxo sanguíneo no corpo estriado e tálamo (Schmidt-Wilcke & Clauw, 2011; Velkuru & Colburn, 2009). Através de exames imagiológicos observou-se nos doentes fibromiálgicos uma diminuição da substância cinzenta no cérebro ao longo do tempo comparativamente a indivíduos saudáveis. Naturalmente, com a idade há perda de substância cinzenta contudo esta perda foi cerca de 9 vezes mais rápida nos pacientes com FM. (Kuchinad et al., 2007). Nestes pacientes as áreas mais afectadas são as da insula, córtex cingulado anterior e córtex pré-frontal (Figura 7) (Bushnell, ceko e Low, 2013).

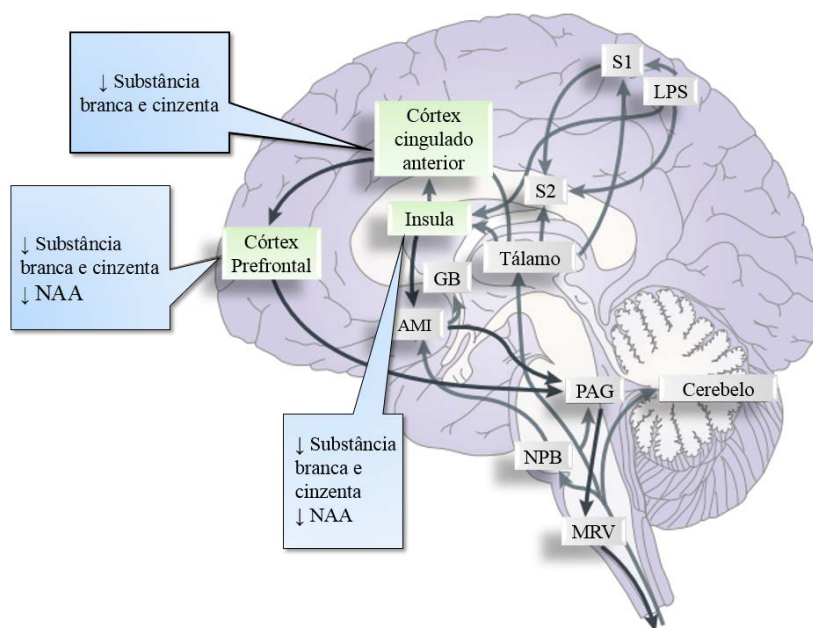


Figura 7- Alterações no cérebro de doentes com dor crónica (Adaptado de Bushnell et al., 2013). **LPS**- Lóbo parietal superior; **GB**- Gânglio da base; **AMI**- Amígdala; **NPB**- Núcleo parabraquial; **S1**- Córtex somatosensorial primário; **S2**- Córtex somatosensorial secundário; **PAG**- Substância cinzenta periaquedutal; **MRV**-Medula rostroventral; **NAA**- N-acetil-aspartato.

As alterações na substância cinzenta incluindo a possibilidade de perda neuronal podem ser provocadas pela estimulação excessiva nociceptiva. Também alterações na substância branca têm sido relatadas (Bushnell et al., 2013). Deste modo conclui-se que pacientes com dor crônica, incluindo a fibromialgia, têm alterações tanto neuroanatômicas como neuroquímicas em algumas regiões do cérebro que participam na modulação cognitiva da dor (Bushnell et al., 2013). No entanto, de acordo com diversos estudos, a redução da massa cinzenta pode ser revertida quando a sensação dolorosa é eliminada após o indivíduo ter sofrido de dor crônica durante vários anos (Gwilym, Filippini, Douaud, Carr & Tracey, 2010; Seminowicz et al., 2011). Assim sendo, a perda de substância cinzenta não está necessariamente relacionada com a morte neuronal, podendo sim estar implicadas outras variações no tecido neuronal tais como uma redução da densidade dendrítica ou sináptica e também alterações no tecido não neuronal (Ikeda, Tsuda, Inoue & Murase, 2007; Zhao, Toyoda, Wang & Zhuo, 2009; Metz, Yau, Centeno, Apkarian & Martina, 2009).

7.2. Distúrbios neuroendócrino e no sono

O eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA) está implicado no controlo do sono, depressão e da resposta ao stress (Tamilselvam et al., 2011). Alterações da secreção hormonal envolvendo o HPA têm sido observadas nos pacientes com FM (Velkuru & Colburn, 2009) e acredita-se que tenha um impacto preponderante na mediação e perpetuação dos sintomas (Junior et al., 2012).

Este eixo pode ser dividido em três porções distintas: hipotálamo, adenohipófise e glândulas adrenais que se encontram no pólo superior dos rins. Quando o hipotálamo é estimulado ocorre a libertação da hormona libertadora da corticotrofina (CRH) que por sua vez estimula a hipófise anterior a libertar a hormona adrenocorticotrófica (ACTH) que vai atuar ao nível da zona reticular do córtex adrenal conduzindo à produção de cortisol. Posteriormente o cortisol atua sobre dois tipos de recetores: o dos glucocorticoides, visto ser um glucocorticoide, e o dos mineralocorticoides devido à sua alta afinidade, promovendo uma diminuição da secreção de CRH e ACTH por um mecanismo de feedback negativo, importante para garantir a homeostasia (Tomas, Newton & Watson, 2013). O cortisol vai afetar o metabolismo das proteínas, glucose e ácidos gordos (Breeding, Russell & Nicolson, 2012).

O mecanismo inerente ao funcionamento do eixo HPA encontra-se representado na figura 8.

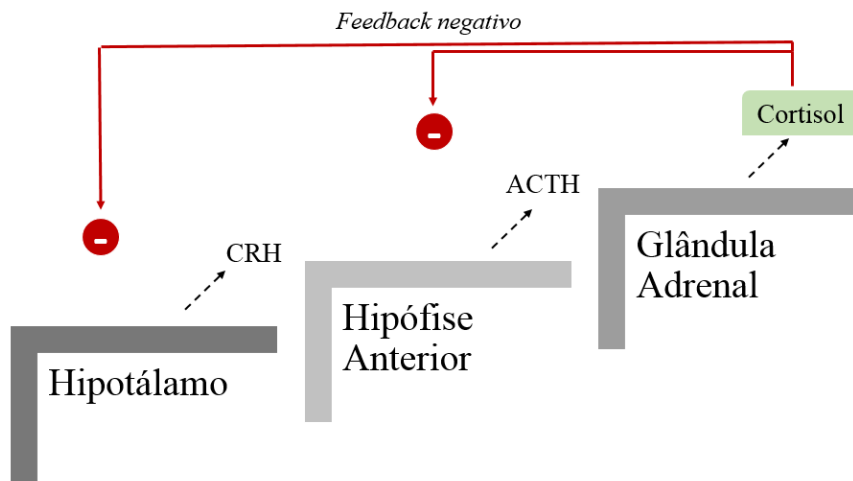


Figura 8- Funcionamento do eixo HPA

De acordo com Tanriverdi, Karaca, Unluhizarci & Kelestimur (2007) nos doentes com FM têm-se observado diversas alterações ao nível do eixo HPA como uma diminuição na resposta da ACTH e da adrenalina à hipoglicemia e um decréscimo da resposta cortical à ACTH.

O eixo HPA e a regulação da CRH é também afetado por vários neurotransmissores como a serotonina, noradrenalina e acetilcolina (McQuade & Young, 2000). Um dado interessante é que administração de paraclorofenilalanina, que reduz a síntese de serotonina ao nível do SNC, provoca uma inibição do ritmo circadiano do cortisol conduzindo a uma sintomatologia igual à sentida na FM, quando associada a uma alteração do padrão normal do sono (Coaccioli et al., 2008). Observa-se deste modo que algumas das alterações a nível endócrino podem estar relacionadas com os níveis reduzidos de serotonina, presentes nos indivíduos com FM (Di Franco et al., 2010).

No ciclo sono-vigília estão envolvidas diversas substâncias entre elas a serotonina e o cortisol (Mahdi, Fatima, Das & Verma, 2011). Assim alterações nos níveis destas substâncias podem estar associadas a modificações no padrão do sono, observadas nestes pacientes.

Durante o sono, a fase não-REM está dividida em quatro estágios progressivos de I a IV ou de alfa a delta (Neeck, 2002). É na fase IV que existem anormalidades nos doentes com FM (Coaccioli et al., 2008; Bellato et al., 2012). Nestes pacientes tem sido igualmente relatado uma redução nos níveis da hormona do crescimento (GH) e do fator

de crescimento semelhante à insulina-I (IGF-1), provavelmente devido à interrupção da fase IV do sono (Velkuru & Colburn, 2009; Neeck, 2002; Juhl, 1998), visto ser durante esta etapa que ocorre maioritariamente a secreção de GH (regulada através de feedback negativo pela somatostatina e pela hormona libertadora de GH (GHRH)) (Coaccioli et al., 2008). Por sua vez a GH induz a produção de IGF-I (Coaccioli et al., 2008) que promove tanto o crescimento ósseo como muscular, sendo que baixos níveis desta podem conduzir a perda de energia, fraqueza muscular e intolerância ao frio (Tamilselvam et al., 2011).

Nos indivíduos fibromiálgicos quanto pior a qualidade do sono maior o número de “*tender points*” identificados (Riberto & Pato, 2004). De acordo com um estudo de Bennett, Clark & Walczyk (1998) verificou-se uma redução dos “*tender points*” comparativamente ao grupo controlo, após a administração diária de GH pela via subcutânea.

Os níveis das hormonas tiroideias apresentam-se na maioria dos casos normais apesar de alguns pacientes com FM apresentarem sintomas de hipotireoidismo (Bellato et al., 2012). Nas mulheres os níveis de gonadotrofinas encontram-se usualmente também dentro da normalidade (Bellato et al., 2012).

7.3. Distúrbios imunológicos

Sabe-se que a FM é comum em alguns pacientes com doenças autoimunes e apesar dos vários estudos já efetuados ainda nenhum foi considerado como conclusivo na maneira como a FM afeta o sistema imunitário (Di Franco et al., 2010; Bellato et al., 2012).

Wolfe & Michaud (2004) relataram a coexistência de FM e artrite reumatoide em 17,1% do total de pacientes. Também Middleton, Mc Farlin & Lipsky (1994) verificaram a existência concomitante de FM com lúpus eritematoso sistémico em 22% dos pacientes afetados.

As citocinas podem também apresentar um papel fulcral ao nível da fibromialgia. Num estudo realizado num grupo de doentes com fibromialgia observou-se um aumento dos níveis de interleucinas como a IL-1, IL-8 e IL-6, sendo esta última envolvida na indução da hiperalgesia, fadiga e depressão (Di Franco et al., 2010).

Outras citocinas tal como o fator de necrose tumoral-alfa (TNF α) e a IL10 também apresentaram níveis séricos mais elevados nos pacientes fibromiálgicos comparativamente ao grupo controlo (Bazzichi et al., 2007b). Estes compostos estão também envolvidos na regulação do eixo HPA e do sistema nervoso simpático, parecendo estar associados com alguns dos sintomas sentidos na FM, como fadiga, dor, distúrbios no sono e resposta ao stress (Di Franco et al., 2010).

Dinerman, Goldenberg & Felson (1986) verificaram que 14% dos pacientes com fibromialgia apresentavam a presença de anticorpos antinucleares (ANA), 30% tinham uma história de síndrome de Raynaud e 18% de síndrome de Sjögren. No entanto nenhum dos indivíduos chegou a desenvolver doenças ao nível do tecido conjuntivo. Num estudo mais recente não foram verificadas diferenças significativas na frequência de ANA ou de anticorpos da tiroide entre o grupo de fibromiálgicos e o grupo controlo (Kotter, Neuscheler, Gunaydin, Werent & Klein, 2007).

Diversos autores têm investigado a associação entre a FM e a presença de anticorpos antipolímero (APA) (Bellato et al., 2012). Num estudo desenvolvido num grupo de indivíduos dinamarqueses com FM observou-se que estes tendem a ter níveis ligeiramente mais elevados de APA em comparação com o grupo controlo (Jensen et al., 2004). No entanto num outro estudo foi demonstrado que o teste APA apresentava uma baixa sensibilidade nos pacientes com FM, não permitindo fazer a distinção com o grupo controlo, não sendo desta forma um bom marcador para o diagnóstico da FM (Sarzi-Puttini et al., 2008).

7.4. Distúrbios no sistema nervoso autónomo (SNA)

O SNA é um sistema bastante importante na regulação do corpo humano, na medida em que para manter a homeostasia, é essencial que exista um equilíbrio entre ambas as atividades dos sistemas simpático e parassimpático (Di Franco et al., 2010).

Nos doentes com fibromialgia têm sido observadas alterações ao nível do SNA, sendo que estas anormalidades podem estar implicadas no aumento da dor e noutros sintomas sentidos na FM (Bradley, 2009). Assim sendo, sintomas como fadiga, distúrbios no sono, ansiedade, depressão, irritabilidade intestinal e até o desenvolvimento de um fenómeno semelhante ao Síndrome de Raynaud podem estar

relacionados com uma anomalia funcional do SNA resultando, como sugerido por alguns autores, de uma hiperatividade ao nível do sistema nervoso simpático (Şahin, Yildiz, Yildiz, Yaşar & Kaptanoğlu, 2011; El-Sawy, El-Tantawi, Achmawi, Sultan, Younis, 2012). Em pacientes com FM tem sido detetada uma elevada variabilidade da frequência cardíaca e aumento da pressão arterial, associadas a um aumento da atividade simpática e uma diminuição da atividade parassimpática (Di Franco et al., 2010; El-Sawy et al., 2012).

Na prática avaliar o funcionamento do SNA não é simples, pois pequenas alterações na respiração, a presença de stress e até mesmo alterações na postura podem contribuir para modificar o equilíbrio existente entre o sistema simpático e parassimpático (El-Sawy et al., 2012).

O neuropeptídeo Y (NPY) é um neuropeptídeo que é normalmente libertado maioritariamente pelos neurónios do SNS juntamente com a NA (Bellato et al., 2012). Investigadores observaram a importância dos recetores o Y1 e Y2, para o NPY, na modulação da dor, e verificaram que o NPY poderia atuar tanto como pronociceptivo como antinociceptivo (Brumovsky, Shi & Landry, 2007). A injeção de NPY tem a capacidade de provocar uma resposta analgésica, suspeitando-se que possa advir como resultado da estimulação dos recetores Y1. Por outro lado de modo a mediar a transmissão dolorosa no gânglio da raiz dorsal o NPY atua tanto sobre o recetor Y1 como Y2. Pensa-se que seja como resultado de uma excitação transversal de outros gânglios da raiz dorsal promovendo desta forma um aumento da sensibilidade aos estímulos dolorosos (Brothers & Wahlestedt, 2010).

Os níveis de NPY são elevados no cérebro principalmente no sistema límbico que está envolvido nas emoções. Ao nível do cérebro tem ainda uma função ansiolítica e inibe a atividade simpática promovendo a redução da pressão arterial e da frequência cardíaca (Fletcher et al., 2010). Pacientes com FM apresentam níveis séricos mais elevados de NPY (Bjersing, Dehlin, Erlandsson, Bokarewa & Mannerkorpi, 2012). De acordo com um estudo no qual se compararam 51 indivíduos com FM com 15 indivíduos saudáveis, observou-se de facto um aumento significativo dos níveis de NPY no plasma dos pacientes com FM (Di Franco et al., 2009). No entanto num artigo mais antigo tinham sido relatados níveis reduzidos de NPY em pacientes fibromiálgicos (Crofford, Engleberg & Demitrack, 1996). Os resultados contraditórios indicam a necessidade de desenvolver mais estudos ao nível do SNA, para uma melhor compreensão das alterações manifestadas nos doentes com FM.

7.5. Fatores genéticos

A relação entre a predisposição genética e o desenvolvimento da FM tem sido cada vez mais ponderada como um fator importante a considerar (Bellato et al., 2012). Para os parentes de primeiro grau de pacientes com FM o risco de virem a desenvolver a doença é oito vezes superior (Schmidt-Wilcke & Clauw, 2011).

Ao longo dos anos tem sido relatado um conjunto de polimorfismos genéticos que ocorrem predominantemente em pacientes com FM comparativamente a pessoas saudáveis. Os principais polimorfismos identificados são ao nível do recetor da serotonina (5-HT_{2A}) e do transportador da 5HT, no recetor D₄ da dopamina e na enzima catecolamina-O-metil-transferase (COMT) (Di Franco et al., 2010).

Após a análise de polimorfismos na região promotora do gene do transportador da serotonina em pacientes com fibromialgia e indivíduos saudáveis, constatou-se que a frequência do genótipo S/S era mais elevada nos indivíduos com FM (Offenbaecher et al., 1999). Relativamente ao polimorfismo val158Met da catecolamina-O-metil-transferase (enzima responsável pela inativação das catecolaminas), indivíduos homozigóticos para o alelo met¹⁵⁸, quando comparados com heterozigóticos, apresentam uma resposta diminuída do sistema μ -opióide à dor (Buskila & Sarzi-Puttini, 2006).

Investigações adicionais indicaram que determinados haplotipos dos recetores adrenérgicos β_2 e α_{1a} são mais comuns nas pessoas que padecem de FM (Schmidt-Wilcke & Clauw, 2011).

7.6. Fatores psicológicos e emocionais

A dor tem um carácter subjetivo e para além da componente sensorial tem ainda uma forte componente emocional que varia de acordo com estado psicológico do individuo e com o contexto e significado da dor, na medida em que a percepção dolorosa poderá ser influenciada pelo estado emocional e cognitivo. Assim uma expectativa de alívio da dor pode funcionar como placebo enquanto uma expectativa de aumento da dor pode até contrariar o efeito analgésico de um agonista opióide (Bushnell et al, 2013). Num estudo, no qual indivíduos imaginaram o movimento doloroso da sua mão do braço amputado, verificou-se uma ativação das vias da dor, envolvendo a insula, o tálamo e o córtex somatosensorial primário (Rosen, Willoch, Bartenstein, Berner & Rosjo, 2001).

O medo e a ansiedade influenciam a dor de forma desigual. O medo em resposta a uma ameaça iminente induz medidas defensivas imediatas, podendo inibir a dor por meio da libertação de opióides endógenos. A ansiedade resulta da antecipação de uma situação de perigo e contrariamente ao medo contribui para o aumento da dor (Lumley et al., 2011).

Em suma um estado emocional positivo pode aliviar a dor enquanto um estado emocional negativo, comum na FM, pode elevar a dor (Lumley et al., 2011; Geenen, van Ooijen-van der Linden, Lumley, Bijlsma & van Middendorp, 2012). Distúrbios a nível psiquiátrico parecem contribuir para o desenvolvimento de FM, na medida em que problemas como ansiedade, distímia, transtornos de pânico, stress pós-traumático e depressão estão comumente associados a indivíduos fibromiálgicos (Bellato et al., 2012). Alguns traços de personalidade também parecem contribuir para o desenvolvimento e persistência dos sintomas da FM, embora a relação entre ambos ainda não esteja completamente compreendida. No entanto indivíduos com FM foram descritos como sendo perfeccionistas, introspetivos e exigentes (Malin & Littlejohn, 2012). Também a experiência dolorosa é diferente entre homens e mulheres, sendo estas últimas mais sensíveis à dor, provavelmente devido a diferenças genéticas, hormonais e influências socioculturais (Mogil, 2012).

8. TERAPÊUTICAS FARMACOLÓGICAS ATUAIS E FUTURAS DA FIBROMIALGIA

Ao longo dos últimos 10 anos tem-se verificado um aumento no número de fármacos estudados para o tratamento da fibromialgia, sendo que cerca de 40 substâncias foram investigadas (Schmidt-Wilcke & Clauw, 2011). Atualmente no mercado, apenas 3 fármacos (Tabela 4) foram aprovados pela Food and Drug Administration (FDA) para o tratamento da FM (Abida & Imran, 2012).

Em geral, a terapêutica inicia-se pela dose mais baixa que vai aumentando gradualmente. Alguns pacientes devido à sintomatologia sentida necessitam da utilização de mais de um fármaco em associação (Mayhew, 2011). A terapêutica deve ser individualizada e adaptada às necessidades de cada paciente, sendo que a escolha do fármaco vai depender dos sintomas sentidos e da eficácia do fármaco para os atenuar (Häuser, Wolfe, Tölle, Üçeyler & Sommer, 2012).

No entanto devido à natureza multifatorial da FM, a estratégia terapêutica não vai apenas assentar numa componente farmacológica mas sim também numa vertente não farmacológica, que será igualmente abordada mais à frente

Tabela 4- Fármacos aprovados para o tratamento da fibromialgia (Abida & Imran, 2012)

Fármaco	Nome comercial	Ano de aprovação pela FDA
Pregabalina	Lyrica	2007
Duloxetina	Cymbalta	2008
Milnacipram	Savella	2009

8.1. Antidepressivos

Os antidepressivos são a classe farmacológica mais estudada para o tratamento da fibromialgia (Bernstein & Marcus, 2009). As principais razões inerentes à utilização destes fármacos estão relacionadas com a sua eficácia no tratamento de distúrbios do humor e ansiedade; alguns antidepressivos mediam o processo anti-nociceptivo (Almeida, Pimenta, Brigas, Costa & Santos, 2010; Bernstein & Marcus, 2009) e da relação entre a coexistência de uma desordem depressiva major e a FM, presente em alguns indivíduos (Han et al., 2011).

Em adição e como já referido anteriormente, alterações no sistema noradrenérgico e serotoninérgico podem estar relacionadas com a dor sentida pelos indivíduos com FM (Han et al., 2011). Assim sendo alguns dos antidepressivos estudados para o tratamento da FM são: os antidepressivos tricíclicos (ADT), os inibidores seletivos da recaptação de serotonina e noradrenalina (ISRSN) e os inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS).

8.1.1. Antidepressivos Tricíclicos

Os ADT são os antidepressivos mais utilizados nos indivíduos com FM, visto serem os mais estudados e os que apresentam maior evidência científica da sua eficácia (Bernstein & Marcus, 2009). Deste modo são frequentemente considerados como terapêutica de primeira linha (Arnold, 2006; Lawson, 2006).

Podem ser divididos em dois grupos: as aminas terciárias (imipramina, amitriptilina e doxepina) e as aminas secundárias (desmetilimipramina, nortriptilina e protriptilina) (Moreno, Moreno & Soares, 1999). A grande diferença assenta no facto de as primeiras inibirem preferencialmente a recaptação de serotonina e as segundas inibirem preferencialmente a recaptação de noradrenalina (Moreno et al., 1999). O principal mecanismo de ação é deste modo a inibição da recaptação de serotonina e de noradrenalina nos terminais pré-sinápticos aumentando os níveis destes neurotransmissores na fenda sináptica (Staud, 2010), inibindo a transmissão da dor (Velkuru & Colburn, 2009; Lawson, 2008). Há também evidências *in vitro* de que a amitriptilina e outros ADT têm um efeito antagonista dos receptores NMDA, proporcionando analgesia (Eisenach & Gebhart, 1995; Kawamata, Omote, Kawamata & Namiki, 1999). Pensa-se que estes fármacos possam ter igualmente uma ação secundária sobre os canais de sódio (Velkuru & Colburn, 2009).

No entanto os ADT são também antagonistas dos receptores histaminérgicos, α -1 adrenérgicos, muscarínicos e em menor proporção dos dopaminérgicos, sendo que estas acções estão principalmente relacionadas com os efeitos adversos destes fármacos (Moreno et al., 1999). Assim sendo apesar da sua eficácia e como tal dos seus benefícios na FM, os vários efeitos adversos, descritos na tabela 5, acabam por limitar o seu uso.

Tabela 5- Efeitos adversos dos ADT (Adaptado de Moreno et al., 1999).

Anticolinérgicos	Histaminérgicos	α -Adrenérgicos
• Xerostomia • Obstipação • Taquicardia • Retenção urinária • Disfunções sexuais • Aumento da pressão ocular • Hipotensão ortostática	• Sonolência • Sedação • Fadiga • Náuseas • Tonturas • Aumento de peso	• Hipotensão ortostática • Tonturas • Vertigens • Nariz entupido • Taquicardia reflexa • Disfunção erétil e ejaculatória

A cardiotoxicidade com o prolongamento do intervalo QT e risco de torsade de points é um dos efeitos adversos mais graves (Bernstein & Marcus, 2009), principalmente com a utilização de amitriptilina (Velkuru & Colburn, 2009). Assim devido aos efeitos adversos a terapêutica deve ser individualizada e deve começar com uma dose baixa que vai aumentando gradualmente. A dose inicial usualmente utilizada é entre 5 a 10 mg ao deitar (Dadabhoy & Clauw, 2006). Numa dose de 25 a 50 mg a amitriptilina mostrou ser eficaz (Carette, McCain, Bell & Fam, 1986; Goldenberg, Felson & Dinerman, 1986; Goldenberg, 2007) proporcionando um efeito analgésico e reduzindo os distúrbios ao nível do sono e do humor (O'Malley et al., 2000).

Antigamente os antidepressivos eram grandemente utilizados no controlo da dor crónica pois considerava-se existir uma relação importante entre a dor e a depressão, sendo que mais tarde se percebeu que os efeitos destes fármacos na dor podiam ser independentes dos efeitos sobre a depressão (Neto & Machado, 2009). Desta forma o efeito analgésico não depende da acção antidepressiva (Velkuru & Colburn, 2009; Sawynok, Esser & Reid, 2001) sendo que são necessárias doses muito mais baixas para tratar a dor do que para tratar a depressão, sendo que nesta última a dose varia entre 100 a 150 mg por dia (Traynor et al., 2011).

Apesar dos efeitos colaterais os ADT continuam a ser mais eficazes que os ISRS o que indica que a noradrenalina possa ter um papel fulcral no processo nociceptivo (Schmidt-Wilcke & Clauw, 2011).

8.1.2. Inibidores selectivos da recaptação de serotonina

Os inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS) são fármacos caracterizados por inibir seletivamente a recaptação de serotonina, aumentando os seus níveis na fenda sináptica (Velkuru & Colburn, 2009). Embora apresentem uma melhor tolerabilidade, principalmente pelos menores efeitos adversos colinérgicos, são menos eficazes que os ADT (Sarzi-Puttini et al., 2008) ou do que os inibidores selectivos da recaptação de serotonina e noradrenalina (ISRSN), no tratamento da fibromialgia (Schmidt-Wilcke & Clauw, 2011). Neste grupo, os fármacos mais estudados tendo em base a sua aplicação no tratamento da FM são principalmente a fluoxetina, a paroxetina e o citalopram (Velkuru & Colburn, 2009).

Até agora têm-se verificado resultados contraditórios entre estudos. Num ensaio no qual indivíduos receberam 20 mg/dia de fluoxetina, verificou-se uma eficácia positiva ao nível da melhoria da qualidade do sono e da depressão, no entanto não se observaram melhorias significativas, comparativamente ao grupo com placebo, relativamente à dor, número de “*tender points*” referenciados, entre outras variáveis (Coaccioli et al., 2008). Num outro ensaio mais antigo, a administração de fluoxetina na FM numa dose de 20mg/dia não demonstrou eficácia significativamente superior comparativamente ao placebo (Wolfe, Cathey & Hawley, 1994).

Tem-se levantado a questão acerca da sua eficácia quando utilizados isoladamente ou quando em associação com outro antidepressivo. Assim, a fluoxetina parece ser mais eficaz quando associada à amitriptilina do que quando administrada isoladamente. A associação por dia de 20 mg de fluoxetina com 25 mg de amitriptilina demonstrou ser mais eficaz do que cada fármaco isoladamente (Goldenberg, Mayskiy, Mossey, Ruthazer & Schmid, 1996). A administração de 80 mg/dia de fluoxetina pode reduzir a dor e como tal ter um efeito analgésico. Não se conhece ao certo o mecanismo mas pensa-se que seja possivelmente devido à perda de selectividade (Russel, 2006).

Relativamente ao citalopram, de acordo com um estudo realizado, não se observaram melhorias na sintomatologia da FM (Norregaard, Volkmann & Danneskiold-Samsoe, 1995). No entanto num outro estudo efetuado cerca de cinco anos depois, verificaram-se melhorias significativas, contudo apenas ao nível do humor (Anderberg, Marteinsdottir & von Knorring, 2000).

8.1.3. Inibidores seletivos da recaptação da serotonina e noradrenalina

Os inibidores seletivos da recaptação da serotonina e noradrenalina (ISRSN) tal como a duloxetina, milnacipram e venlafaxina, têm sido estudados devido às suas propriedades analgésicas (Traynor, Thiessen & Traynor, 2011). Esta classe de fármacos atua através da inibição selectiva da recaptação da serotonina e noradrenalina, aumentando os seus níveis ao nível das vias descendentes da dor, conduzindo a uma melhoria da percepção da dor (Mease, 2009; Claw, 2008). Recordando o referido no capítulo 7.1, estes neurotransmissores estão envolvidos na inibição do impulso doloroso e encontram-se diminuídos no LCR dos doentes com FM (Schmidt-Wilcke & Clauw, 2011; Wierwille, 2012).

A principal vantagem dos ISRSN face ao ADT assenta no facto destes primeiros não possuírem uma afinidade significativa para outro tipo de receptores, como histaminérgicos, colinérgicos e adrenérgicos (Moreno et al., 1999; Kranzler & Gendreau, 2010), possuindo deste modo uma melhor tolerabilidade face aos efeitos adversos e uma melhor adesão à terapêutica a longo prazo pelos doentes com FM (Smith et al., 2010). Após a administração de duloxetina e milnacipram têm sido verificados efeitos benéficos sob alguma da sintomatologia sentida na FM, principalmente no controlo da dor, rigidez muscular e fadiga (Schmidt-Wilcke & Clauw, 2011).

Relativamente à duloxetina, este fármaco que consiste num (+)-isómero (S) da mistura racémica estruturalmente semelhante à fluoxetina (Smith e Barkin 2010), tem a capacidade de inibir de forma mais potente a recaptação da serotonina do que da noradrenalina, numa razão de 10:1 respetivamente (Smith et al., 2010). Este fármaco foi aprovado em 2008 pelo FDA para o tratamento da FM (Abida & Imran, 2012), sendo que já tinha sido anteriormente aprovado pela mesma entidade para o tratamento da neuropatia diabética, depressão major e ansiedade generalizada (Smith et al., 2010). Pode ser utilizada em monoterapia para o tratamento da depressão e ansiedade nos doentes com FM (Smith et al., 2010).

De acordo com os resultados obtidos do agrupamento de dois estudos randomizados controlados (com grupo sujeito a placebo), a duloxetina demonstrou que para além de ser segura, era eficaz no controlo da dor, melhorando a qualidade de vida dos pacientes fibromiálgicos (Anwar & Fahim, 2013). A sua eficácia no controlo da dor e de outra sintomatologia pode ser conseguida com doses de 60 mg e 120 mg por dia, no entanto mostrou-se ineficaz a 20 mg por dia (Arnold et al., 2004; Arnold et al., 2005).

Embora no geral seja bem tolerada apresenta como principais efeitos adversos: náuseas, perda de apetite, xerostomia, obstipação, insónia, cefaleias, tonturas e sonolência (Mayhew, 2011; Staud, 2010).

Contrariamente ao antes supracitado para a duloxetina, o milnacipram inibe mais eficazmente a recaptação da noradrenalina do que da serotonina (Smith et al., 2010). Para o tratamento da FM, a FDA aprovou a utilização de uma dose de 100 mg/dia podendo atingir um máximo de 200mg/dia, consoante a resposta individual à terapêutica e tolerabilidade aos efeitos adversos (Palmer, Periclou & Banerjee, 2010; Smith et al., 2010). Para a população pediátrica o medicamento Savella[®] (milnacipram) não foi aprovado (Abida & Imran, 2012).

Num estudo clinico randomizado controlado desenvolvido por Branco et al. (2010) administrou-se durante 17 semanas 200 mg/dia de milnacipram a pacientes com FM e compararam-se os resultados obtidos neste grupo com o grupo sujeito a placebo. No final verificaram-se melhorias significativas na sintomatologia no grupo que recebeu o fármaco.

Pacientes aos quais foi administrado milnacipram apresentaram melhorias significativas ao nível da dor e da fadiga, quando comparados com o grupo controlo (Gendreau et al., 2005; Vitton, Genderau, Genderau, Kranzler & Rao, 2004). Em adição o tratamento com este fármaco conduziu a uma maior durabilidade da eficácia e da sensação de melhoria a longo prazo (Schmidt-Wilcke & Clauw, 2011).

Num outro estudo desenvolvido por Gracely, Jensen & Petzke (2008), o principal objetivo consistiu na identificação das áreas do cérebro que exibiam um incremento da actividade após a administração de 100 mg de milnacipram (duas vezes ao dia). Para tal recorreram à RMf e observaram, após a administração do fármaco, uma maior actividade nas regiões do tálamo, núcleo caudado, insula anterior e amígdala, sendo que estas áreas estão envolvidas nas vias descendentes inibitórias da dor (Mainguy, 2009). Nos pacientes que receberam o placebo apenas se verificou um aumento da actividade cerebral na zona parietal e média da insula.

Relativamente à tolerabilidade e de acordo com diversos estudos efetuados em pacientes com FM, o milnacipram demonstrou ser bem tolerado em doses de 100 a 200mg/ dia (Palmer et al., 2010). As reações adversas mais comuns englobam náuseas, vômitos, palpitações, xerostomia e hipertensão (Kasper & Pail, 2010; Chwieduk & McCormack, 2010; Kranzler & Gendreau, 2010). O aumento da pressão arterial e da frequência cardíaca são do ponto de vista clinico aqueles que poderão ter implicações na

saúde mais graves, sendo que em alguns casos é necessária uma intervenção médica imediata (Palmer et al., 2010). Contudo, o efeito adverso mais frequente são as náuseas (Chwieduk & McCormack, 2010).

Tanto o milnacipram como a duloxetina estão contraindicados no glaucoma, na presença de patologia hepática grave e no uso concomitante com inibidores das monoaminaoxidasas (iMAO), devido ao risco de desenvolvimento de uma síndrome serotoninérgica (INFARMED, 2008; EMA, 2009). Na insuficiência renal grave é contraindicado o uso de duloxetina (Mayhew, 2011).

Um outro fármaco da classe dos ISRSN na qual a sua aplicabilidade na FM tem sido estudada é a venlafaxina. Embora o mecanismo não esteja ainda esclarecido parece que este fármaco quando administrado em doses mais baixas (≤ 100 mg/dia) tem a capacidade de inibir de forma mais potente a recaptação de serotonina e em doses mais altas (> 100 mg/dia) inibir mais fortemente a recaptação da noradrenalina (Sumpton & Moulin, 2008). No entanto de acordo com um estudo clínico no qual pacientes com FM receberam durante seis semanas 75 mg/dia de venlafaxina não se verificaram melhoras significativas ao nível da dor (Arnold, 2007).

8.2. Anticonvulsivantes

Os anticonvulsivantes, para além da sua aplicabilidade na terapêutica da epilepsia, têm visto a sua utilização alargada para o tratamento de diversas condições de dor crónica, tendo já sido demonstrada eficácia na neuropatia diabética e neuropatia pós-herpética (Schmidt-Wilcke & Clauw, 2011; Direção Geral de Saúde, 2011).

Na FM os antiepilépticos passíveis de serem utilizados na terapêutica são a pregabalina e gabapentina, visto ambos terem a capacidade de reduzir alguma da sintomatologia inerente à doença, como a dor e os distúrbios ao nível do sono (Straube, Derry, Moore & McQuay, 2010; Häuser, Bernardy, Uçeyler & Sommer, 2009). No entanto estes fármacos não demonstraram ser efetivos no tratamento da depressão (Schmidt-Wilcke & Clauw, 2011). De facto, e de acordo com Häuser et al. (2009) a utilização de pregabalina em doentes com FM demonstrou uma forte evidência principalmente na redução da dor e na melhoria da qualidade do sono e da qualidade de vida, mas mais uma vez sem efeito benéfico sob a depressão. Em adição e para além das

propriedades anticonvulsivantes, a pregabalina apresenta também assim uma atividade antinoceptiva e ansiolítica (Zareba, 2008; Recla, 2010).

Relativamente ao mecanismo de ação destes fármacos, embora ainda não esteja completamente esclarecido parece estar envolvida uma redução ao nível da excitabilidade neuronal e uma alteração dos níveis de determinados neurotransmissores (Bernstein & Marcus, 2009).

A pregabalina, único anticonvulsivante aprovado pela FDA para o tratamento da FM (Abida & Imran, 2012), é um análogo estrutural do neurotransmissor GABA, mas que não atua por ação gabaérgica direta nem afeta o metabolismo e recaptação do GABA, atuando ligando-se à subunidade α -2- δ dos canais de cálcio voltagem dependentes (Ca_v) (Figura 9) conduzindo a uma diminuição do influxo de cálcio nos terminais sinápticos, reduzindo desta maneira a libertação de neurotransmissores excitatórios como o glutamato, substância P e noradrenalina (Ablin & Buskila, 2013; Zareba, 2008; Staud, 2010).

A gabapentina é similar à pregabalina ligando-se também à subunidade α -2- δ . Arnold et al. (2007a) verificaram que a gabapentina era eficaz e segura na FM quando administrada em doses entre 1200 a 2400mg/dia. Este fármaco está também indicado para o tratamento da neuralgia pós-herpética, no entanto pode ser utilizada em outras condições de dor como na profilaxia da enxaqueca (Dadabhoy & Clauw, 2006).

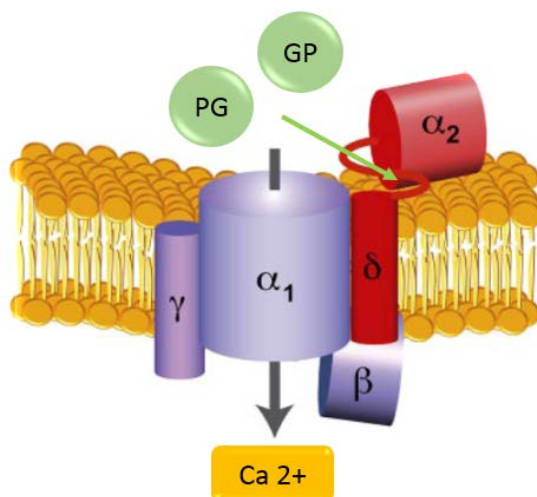


Figura 9- Local de ligação nos canais Ca_v da pregabalina e da gabapentina (PG- Pregabalina; GP- Gabapentina) (Adaptado de Khosravani & Zamponi, 2006)

Por sua vez a pregabalina parece ser eficaz quando utilizada em doses entre 300 a 450 mg por dia (Arnold et al., 2007b), na medida em que de acordo com um estudo de Crofford, et al. (2008) após 14 semanas de tratamento no grupo de indivíduos aos quais foi administrado 300 mg de pregabalina por dia verificou-se uma redução de 30% da dor em 42% dos indivíduos quando comparado com o grupo controlo (placebo). No grupo no qual foi administrado 450 mg de pregabalina por dia a redução foi de 50% em 27% dos indivíduos.

De modo a estudar qual a relação entre a ligação da pregabalina à subunidade α -2- δ -1 e a sua atividade analgésica, foram realizados estudos em ratos nos quais se provocou uma mutação nesta subunidade que resultou da substituição do aminoácido arginina pela alanina na posição 217. Verificou-se que esta subunidade era fulcral para o controlo da dor, sendo que nos ratos mutados não se observou efeito analgésico após administração da pregabalina. Por sua vez a mutação promoveu uma diminuição significativa da afinidade de ligação da pregabalina (Field et al., 2006).

A maioria dos efeitos adversos da pregabalina e da gabapentina variam na sua intensidade entre ligeiros a moderados, sendo que os mais comuns são tonturas, sonolência e cefaleias (EMA, 2014 ; INFARMED, 2012).

8.3. Agonistas dos recetores da dopamina

A dopamina apresenta um papel importante ao nível da sensibilização central (Yunus, 2007). Na FM os níveis de dopamina, neurotransmissor envolvido na inibição da transmissão da dor, apresentam-se reduzidos no LCR (Schmidt-Wilcke & Clauw, 2011; Wierwille, 2012).

Sabe-se que os recetores D1 e D5 estão envolvidos no aumento da excitabilidade neuronal nociceptiva enquanto que os recetores D2, D3 e D4 atuam de modo contrário (Yunus, 2007). Deste modo, cada vez mais para o tratamento da FM se tem vindo a avaliar a aplicação de alguns fármacos agonistas dos recetores da dopamina tal como o pramipexol, ropirinol e rotigotine (Staud, 2010).

O pramipexol é um agonista dos recetores da dopamina de segunda geração, utilizado para o tratamento da doença de Parkinson (Holman & Myers, 2005), tendo também utilidade para tratar a síndrome das pernas inquietas apresentada por alguns doentes com FM (Smith, Bracken & Simth, 2010; Dadabhoy & Clauw, 2006). Apresenta

cerca de 10 vezes mais afinidade para os recetores D3 da dopamina do que para os D2 e 17 vezes mais quando comparado com os recetores D4 (Holman & Myers, 2005).

Agonistas dos recetores D3 surgem como opção de tratamento, com o objetivo de diminuir a estimulação adrenérgica, presente nos doentes com FM, de modo a diminuir alguma da sintomatologia sentida tal como os distúrbios ao nível do ciclo do sono (Traynor et al., 2011) e a dor (Holman & Myers, 2005). Quando associado com outra da medicação comum na fibromialgia incluindo antidepressivos, antiepilépticos, anti-inflamatórios e também agentes analgésicos, verificam-se igualmente melhorias na dor e bem-estar geral de cada indivíduo (Bernstein & Marcus, 2009).

O ropirinoles é também um agonista da dopamina semelhante ao pramipexol, que apresenta uma afinidade moderada, *in vitro*, para os recetores dos opióides e uma elevada afinidade para os recetores D2 e D3 (Staud, 2010). Embora apresentasse características promissoras para a terapêutica da FM, os resultados de um estudo preliminar foram negativos (Yunus, 2007).

Um outro fármaco, o ropinirol, também foi aprovado pela FDA para o tratamento da sintomatologia da doença de Parkinson, no entanto tal como aconteceu com o ropinirol os resultados de estudos realizados na FM não foram favoráveis (Staud, 2010).

8.4. Moduladores dos recetores do GABA

O oxibato de sódio (SXB) é um sal sódico do γ -hidroxibutirato (GHB), um metabolito endógeno do GABA (Spaeth et al., 2012). O GHB funciona como um neurotransmissor sendo da mesma forma sintetizado nos neurónios, armazenado em vesículas e libertado na fenda sináptica, atuando em recetores de elevada afinidade presentes maioritariamente no córtex e tronco cerebral e nos de pequena afinidade localizados nos tecidos periféricos, tal como o fígado, rins, coração e músculo (Swick, 2011).

O SXB é conhecido por possuir um elevado poder sedativo (Swick, 2011) e por melhorar simultaneamente a dor, a fadiga e os distúrbios do sono presentes na FM (Schmidt-Wilcke & Clauw, 2011; Smith, Bracken & Smith, 2011). Assim sendo e devido às suas propriedades sedativas poderia ser um ponto de partida para o tratamento dos distúrbios no ciclo do sono na FM.

Num estudo, 573 pacientes com FM escolhidos de acordo com os critérios do Colégio Americano de Reumatologia de 1990, foram envolvidos em 108 centros de 8 países. Os indivíduos participantes receberam placebo, 4.5 g /noite de SXB ou 6 g/noite de SXB durante 14 semanas de tratamento. Os resultados do estudo foram satisfatórios tendo-se verificado melhorias significativas na dor, sono e noutros sintomas associados à FM, comparativamente ao grupo sujeito a placebo. A proporção de indivíduos que apresentaram uma redução da dor $\geq 30\%$ foi cerca de 42% com 4.5g/noite e de 51.4% com 6g/noite comparativamente a 26.8% do grupo com placebo. A qualidade do sono também foi relativamente melhor com 6g / noite de SXB do que com 4.5 g/noite (Spaeth et al., 2012). No entanto apesar dos seus efeitos promissores, este fármaco não foi ainda aprovado pela FDA para a FM, devido à eventualidade de abuso e dependência e possíveis efeitos adversos (Ablin & Buskila, 2013). Até agora o seu uso foi apenas aprovado nos Estados Unidos da América, Canadá e Europa para o tratamento da sintomatologia da narcolepsia (Spaeth et al., 2012) e da cataplexia (Schmidt-Wilcke & Clauw, 2011).

Relativamente à administração do oxibato de sódio, esta deve ocorrer preferencialmente à hora de deitar tomando-se inicialmente metade da dose e passadas 2 a 4 horas a metade restante. É melhor que o estômago esteja relativamente vazio, pois a absorção do fármaco é dificultada com refeições ricas em gordura (Borgen, Okerholm, Morrison & Lai, 2003).

O SXB é um potente depressor do SNC e do sistema respiratório não devendo deste modo ser administrado concomitantemente com outros compostos também depressores do sistema nervoso como opióides, sedativos, hipnóticos e álcool. Os principais efeitos adversos relatados do fármaco são confusão, náuseas, vômitos, cefaleias e sonolência (Swick, 2011).

8.5. Antagonistas do receptor NMDA

A cetamina e o dextrometorfano são fármacos antagonistas dos receptores NMDA (Ablin & Buskila, 2013; Staud, 2010).

Os recetores NMDA encontram-se localizados nos neurónios do corno dorsal e são ativados por mediadores excitatórios tal como a taquiquinina, substância P, neuroquinina (Ablin & Buskila, 2013) e glutamato (Di Franco et al., 2010; Bellato et al., 2012). A estimulação destes recetores por sua vez provoca alterações ao nível da neuroplasticidade conduzindo ao fenómeno de sensibilização central (Staud, 2010; Dougherty, Palecek, Paleckova, Sorkin & Willis, 1992; Woolf & Salter, 2000). Sendo a sensibilização central um dos principais mecanismos envolvidos no processo doloroso da fibromialgia, a ideia de bloquear os recetores NMDA seria atraente para o controlar a dor.

Num estudo duplamente cego, controlado por placebo, procedeu-se à administração de dextrometorfano em pacientes com FM. Em doses de 60mg e 90mg verificou-se uma redução do “*wind up*” térmico e mecânico em ambos os grupos (grupo controlo e pacientes com FM), no entanto uma maior eficácia foi observada com 90mg de dextrometorfano (Staud, Vierck, Robinson & Price, 2005).

A cetamina por outro lado demonstrou reduzir a dor muscular, a somação temporal e a dor normalmente referida na FM (Graven-Nielson et al., 2000).

8.6. Antagonistas dos recetores 5-HT₃

A acção da serotonina ao nível do processo doloroso é dependente do tipo de receptor onde actua. Sabe-se que os recetores 5-HT_{1a,b} estão envolvidos na inibição do processo nociceptivo (Schmidt-Wilcke & Clauw, 2011) enquanto que os recetores 5-HT₃ quando ativados facilitam o processamento da dor (Ablin & Buskila, 2013). Assim entende-se a provável utilização de antagonistas dos receptores 5-HT₃ como possíveis candidatos ao tratamento da sintomatologia dolorosa presente na FM.

Num estudo randomizado recente, 60 indivíduos com FM receberam placebo ou dolasetron 12.5 mg/dia, por via intravenosa. Ao fim do terceiro mês verificou-se uma redução significativa da dor da FM nos pacientes que receberam dolasetron. Os principais efeitos adversos sentidos foram obstipação, náuseas, tonturas e cefaleias, contudo não se verificaram diferenças significativas entre os dois grupos (Vergne-Salle

et al., 2011). O topisetron, um outro antagonista dos receptores 5-HT₃, também demonstrou ser mais eficaz na redução da dor em doentes com FM do que o placebo (Staud, 2010).

8.7. Relaxantes musculares

Os relaxantes musculares, principalmente a ciclobenzaprina, são a seguir aos ADT, os fármacos mais estudados como opção para o tratamento da FM (Staud, 2010). A ciclobenzaprina é estruturalmente semelhante aos ADT (Miller & Kubes, 2002), como a amitriptilina e imipramina (Smith & Barkin, 2010; Smith et al., 2011).

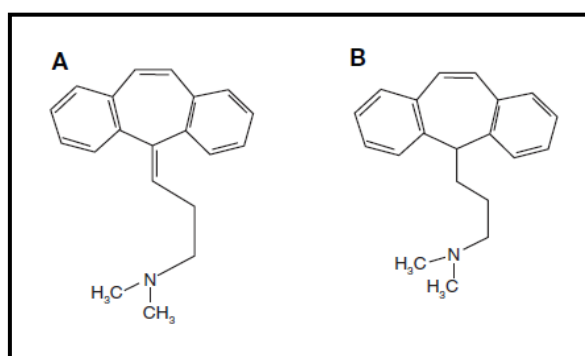


Figura 10- Estrutura química da ciclobenzaprina (A) e da amitriptilina (B) (Adaptado de Smith, Bracken & Smith, 2011)

Este fármaco é utilizado na FM até 12% dos pacientes (Tofferi, Jackson & O'Malley, 2004) e funciona como um agente miorelaxante devido à sua capacidade de reduzir a função noradrenérgica ao nível do córtex cerebral (Coacioli et al., 2008).

Apesar da ciclobenzaprina ser utilizada para tratar a componente musculoesquelética e melhorar a qualidade do sono (Smith et al., 2010), não apresenta efeitos benéficos sob a fadiga (Coacioli et al., 2008).

Uma meta-análise de estudos randomizados demonstrou que em doses de 10 a 30 mg a ciclobenzaprina apresentava efeitos benéficos similares à amitriptilina (Tofferi, Jackson & O'Malley, 2004).

A tizanidina, um outro relaxante muscular de ação central, foi aprovada pela FDA para tratar a espasticidade na esclerose múltipla. Este fármaco é um agonista α -2-adrenérgico, semelhante à clonidina (Staud, 2010), que pode ser utilizado para tratar igualmente a espasticidade sentida por doentes com FM (Smith et al., 2010). O

tratamento com tiazidina resulta da redução dos níveis de monoaminas e de substância P (neurotransmissor excitatório) no LCR dos indivíduos com FM (Dadabhoy & Clauw, 2006). Verificou-se o referido anteriormente com a administração de tizanidina em doses entre 4 a 24mg/dia (Staud, 2010).

Estudos recentes têm demonstrado com esta terapêutica melhorias significativas no sono, na dor e na qualidade de vida dos pacientes com FM (Dadabhoy & Clauw, 2006). Contudo muitos outros relaxantes musculares continuam a ser prescritos rotineiramente na prática clínica para o tratamento da fibromialgia, embora alguns sem suporte literário e evidência científica demonstrada (Holman, 2005).

8.8. Hipnóticos

Na terapêutica para a fibromialgia é comum a utilização de hipnóticos e/ou sedativos (Dadabhoy & Clauw, 2006). Estes compostos podem ser bastante úteis para melhorar a qualidade do sono, restaurando o sono fragmentado ou o sono não reparador nestes doentes, permitindo como conseguinte a melhoria de outros sintomas como a fadiga (Sarzi-Puttini et al., 2008).

Hipnóticos não benzodiazepínicos como o zolpidem e o zopiclone têm sido estudados devido à sua capacidade para melhorar a qualidade do sono e aliviar a fadiga (Lawson, 2008; Sarzi-Puttini, Buskila, Carrabba, Doria & Arzeni, 2008), no entanto sem efeitos ao nível da dor (Dadabhoy & Clauw, 2006; Goldenberg, 2007; Lawson, 2008). Estes hipnóticos de curta duração atuam como agonistas seletivos do receptor GABA-A para a subunidade $\alpha 1$ (Sukys-Claudino, Moraes, Tufik & Poyares, 2010). Devido ao facto da ausência de actividade sobre a dor, a utilização em monoterapia destes compostos não está indicada (CME, 2008).

Relativamente à utilização de benzodiazepinas, os resultados de estudos têm-se mostrado inconsistentes, embora com o temazepam se tenham verificado melhoras ao nível da dor e fadiga (Lawson, 2008; Hench, Cohen & Mitler, 1989).

8.9. Anti-inflamatórios não esteroides

Embora os anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) continuem ainda a ser largamente utilizados em doentes com FM, os resultados de alguns estudos demonstraram-se desapontadores face ao seu efeito analgésico na fibromialgia, não confirmando a sua eficácia (Dadabhoy & Clauw, 2006).

Apesar da administração concomitante de AINEs como o naproxeno e ibuprofeno com outros fármacos que atuam ao nível do sistema nervoso central tal como ADT (Velkuru & Colburn, 2009) contribuir para um certo sinergismo de ação (Goldenberg, 2007), o seu uso a longo prazo não se justifica devido principalmente a possíveis efeitos iatrogénicos que possam surgir e também ao facto de existirem outras alternativas farmacológicas analgésicas superiores (Coaccioli et al., 2008). Para o tratamento da FM em si, a utilização de AINEs em monoterapia parece ser ineficaz (Mease, Dundon & Sarzi-Puttini, 2011), no entanto pode tornar-se vantajosa para aliviar a dor provocada por outras condições patológicas que possam coexistir com a FM tal como a osteoartrite (Goldenberg, 2007).

8.10. Analgésicos opióides

Os analgésicos opióides mimetizam a ação das encefalinas, endorfinas e dinorfinas que são péptidos endógenos (Medeiros, 2005). Estes fármacos interagem diretamente com os recetores μ , κ e δ das células neuronais (Brunton, Chabner & Knollmann, 2011). Ao ligarem-se seletivamente aos diferentes recetores promovem ao nível do SNC: analgesia, euforia, sedação e depressão respiratória. A nível periférico são responsáveis pela supressão da tosse e por provocarem obstipação (Ngian, Guymer & Littlejohn, 2011). Ao nível da medula espinal os opióides vão diminuir a libertação da substância P e do glutamato dos axónios tipo C na fenda sináptica e na periferia vão diminuir a libertação da substância P e das bradiquininas envolvidas na sensibilização de nociceptores (Medeiros, 2005).

A utilização de opióides no tratamento da dor na FM ainda continua a ser um tema complexo e a gerar alguma controvérsia entre especialistas. Contudo nas últimas duas décadas o número de prescrições em situações de dor crónica de origem não cancerígena tem aumentado (Chou et al., 2009). De acordo com uma investigação conduzida nos EUA cerca de 14% de doentes com FM receberam tratamento com

opióides (Wolfe et al., 1997). O grande problema que advém da aplicação de opióides na FM está relacionado com “o risco de dependência e à escassez de estudos que suportem a sua eficácia” (Arnold, 2006).

Num ensaio controlado com placebo, no qual 9 pacientes com FM receberam intravenosamente morfina não se verificaram melhoras significativas ao nível da intensidade da dor (Sorensen, Bengtsson, Backman, Henriksson & Bengtsson, 1995). Num estudo mais recente os resultados também não foram favoráveis não se tendo verificado mais uma vez melhorias na dor (Kemple, Smith & Wong-Ngan, 2003).

A ineficácia destes compostos nos doentes com fibromialgia pode ser devido ao facto de estes possuírem uma disponibilidade diminuída dos recetores μ -opióides no SNC, ou seja há um menor potencial de ligação principalmente em áreas como amígdala, córtex cingulado e núcleo accumbens, envolvidos naturalmente na dor e no processo nociceptivo (Ablin & Buskila, 2013; Ngian, Guymer & Littlejohn, 2011). No LCR de indivíduos com FM verificou-se um elevado nível de encefalinas endógenas (Baraniuk, Whalen, Cunningham & Claw, 2004). A elevada ocupação por ligandos endógenos dos recetores pode estar associado com o decréscimo do potencial de ligação dos opióides exógenos aos recetores μ -opioides (Ablin & Buskila, 2013; Sumpton & Moulin, 2008).

Um dos possíveis efeitos adversos da utilização a longo prazo que pode comprometer a utilização de opióides na FM é a indução de hiperalgesia pelos próprios opióides, agravando a dor em vez de a melhorar. Embora o mecanismo ainda não esteja esclarecido pensa-se que resultará de uma alteração da neuroplasticidade no SNC (Ngian, Guymer & Littlejohn, 2011).

O tramadol é um opióide fraco, agonista parcial dos receptores μ que inibe também a recaptação da serotonina e da noradrenalina (Velkuru & Colburn, 2009; Arnold, 2006). Num ensaio duplamente cego, indivíduos com FM receberam intravenosamente 100 mg de tramadol ou de placebo. Verificou-se uma redução significativa da dor nos indivíduos aos quais foi administrado tramadol (Biasi, Manca, Manganelli & Marcolongo, 1998). Num outro ensaio no qual se associou tramadol com paracetamol (37.5 mg /325 mg) observou-se uma melhoria na dor e uma menor descontinuação do tratamento em comparação com o grupo que recebeu placebo (Bennet, Kamin, Karim & Rosenthal, 2003). Assim a utilização de tramadol isoladamente ou em combinação com o paracetamol parece ser igualmente eficaz no tratamento da dor na FM.

8.11. Antagonistas dos opióides

Um novo progresso no tratamento da FM é a utilização de naltrexona. Este fármaco é um antagonista dos recetores opióides semelhante à naloxona, com a vantagem de possuir uma melhor biodisponibilidade por via oral e um longo tempo de semi-vida (Younger, Parkitny & McLain, 2014).

Dois ensaios de dimensão diferente realizados utilizando naltrexona em indivíduos com FM apresentaram resultados bastante positivos. No primeiro, após a administração de 4.5 mg/dia de naltrexona, durante oito semanas, verificou-se uma redução significativa da dor na FM, comparativamente ao placebo (Younger & Mackey, 2009). No segundo estudo, mais recente e de maior dimensão, no qual se administrou a mesma dose de fármaco, observou-se mais uma vez uma melhoria significativa da dor, em cerca de 57% dos indivíduos (Younger, Noor, McCue & Mackey, 2013).

A naltrexona enquanto antagonista dos recetores opióides bloqueia a actividade dos mesmos, sendo que à primeira vista poderia parecer estranha a sua utilização em doentes com dor crónica, visto os opióides possuírem ação analgésica. No entanto um outro mecanismo está subjacente, ou seja, a naltrexona para além de ser antagonista dos recetores opióides pode igualmente funcionar como antagonista dos não opióides, bloqueando os recetores presentes por exemplo na microglia (Younger et al., 2014). A microglia quando estimulada vai originar a libertação de citocinas pró-inflamatórias (Dantzer & Kelley, 2007) e de fatores excitatórios que por sua vez podem conduzir a estados de mal-estar incluindo fadiga, distúrbios no sono e humor e aumento da sensibilidade à dor (Younger et al., 2014). Sendo a FM uma doença na qual parece estar envolvida a ativação crónica das células gliais, a utilização de naltrexona poderá ser vantajosa. No entanto o sucesso da terapêutica está dependente da utilização de uma dose baixa de naltrexona, sendo que para reduzir a dor a dose necessária é cerca de 1/10 da dose utilizada para o tratamento da dependência de opiáceos que varia entre 50-100mg por dia (Younger et al., 2014). Deste modo a utilização de uma dose normal/alta e de uma dose baixa poderá provocar efeitos opostos. Em doses baixas a naltrexona melhora a dor (Ablin & Buskila, 2013), contudo de maneira independente da actividade nos recetores opióides (Ngian, Guymer & Littlejohn, 2011). De acordo com ensaios *in vitro*, a utilização de antagonistas opióides numa pequena concentração tem ainda a capacidade de estimular o crescimento do tecido nervoso (Ilyinsky et al., 1987).

8.12. Canabinóides

A aplicação terapêutica de canabinóides na dor crónica, incluindo na FM, tem sido ao longo dos anos largamente investigada. Os principais endocanabinoides existentes são a anandamida e o 2- araquidonoilglicerol. Estes compostos apresentam funções a nível fisiológico bastantes importantes maioritariamente na modulação da dor, do controlo do apetite, na memória e na neuroprotecção (Staud & Koo, 2008).

Foram identificados dois recetores aos quais os endocanabinoides se ligam, o CB1 e o CB2. Os primeiros são expressos principalmente no sistema nervoso central e periférico (Cravatt & Lichtman, 2004), enquanto os segundos se encontram sobretudo nos macrófagos e baço e estão mais envolvidos na resposta imunológica (Duran, Laporte & Capellá, 2004) influenciando a libertação de citocinas (Staud & Koo, 2008; Cravatt & Lichtman, 2004). O alívio da dor é dependente da activação dos recetores CB1 nas terminações nervosas periféricas (Agarwal, 2007).

Até agora a FDA ainda só aprovou dois canabinóides para a prática clínica: o dronabinol e a nabilona (Staud, 2010). A grande diferença entre os dois canabinóides reside no facto de o dronabinol conter tetrahydrocannabinol (THC) (principal composto psicoativo do cannabis) e a nabilona ser um análogo sintético do THC (Russo, 2008). Num estudo observacional foram fornecidas informações sobre o consumo de cannabis na FM e quais os benefícios da sua utilização a nível clínico. A utilização de cannabis pelos pacientes tinha por objetivo não só aliviar a dor, mas também outros sintomas presentes na FM (Figura 11). Cerca de 81% dos indivíduos reportou um forte alívio ao nível dos distúrbios do sono (Fiz, Durán, Capella, Carbonell & Farré, 2011). Num ensaio randomizado duplamente cego procedeu-se à análise dos efeitos da administração de nabilona após 4 semanas em indivíduos com FM. No final os pacientes que tinham recebido nabilona apresentaram melhorias significativas na dor (Skrabek, Galimova, Ethans & Perry, 2008).

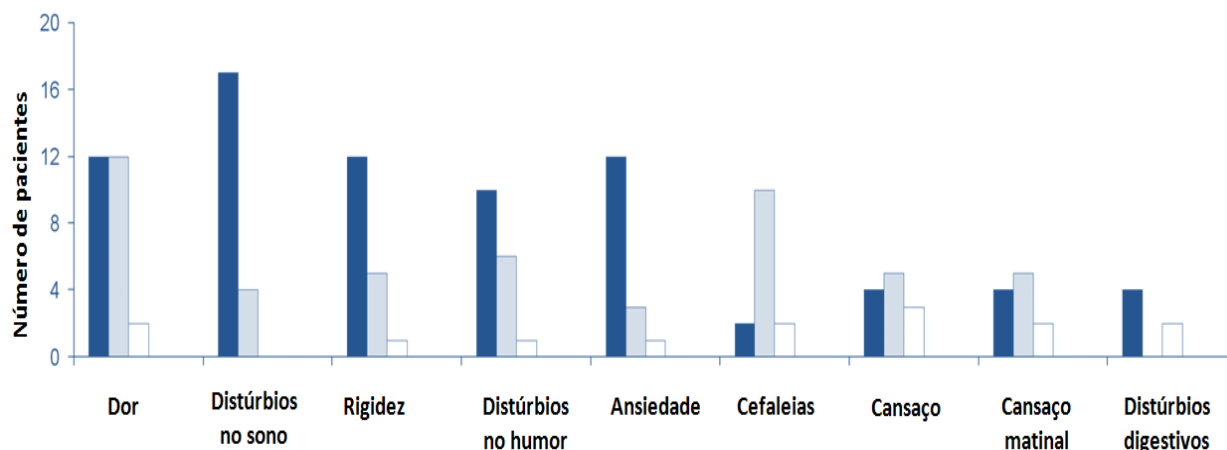


Figura 11- Alívio dos sintomas reportados por pacientes com FM utilizando canábis (Azul escuro: forte alívio; Azul claro: alívio moderado; Branco: sem alteração) (Adaptado de Fiz, Durán, Capellà, Carbonell & Farré, 2011).

8.13. Terapêutica hormonal e suplementos vitamínicos

A hormona do crescimento (GH) apresenta níveis reduzidos em alguns pacientes com fibromialgia, tal como já referido anteriormente (Ablin & Buskila, 2013). Deste modo alguns estudos têm sido realizados de modo a compreender qual seria o impacto da administração de GH a doentes com FM e quais as repercussões ao nível do quadro clínico.

A injeção de hormona de crescimento recombinante em pacientes que apresentavam níveis baixos de IGF-1, conduziu a uma melhoria nos sintomas inerentes à FM. Contudo o principal fator limitante da aplicação deste procedimento são não só os custos elevados mas também os possíveis efeitos adversos que possam surgir a longo prazo (Coacicolli et al., 2008). Num outro estudo, resultados mostraram que mais de 55% dos pacientes que receberam terapia com GH apresentaram menos do que 11 “*tender points*” comparativamente com 33% dos pacientes sujeitos a placebo. Recorrendo a uma escala visual analógica da dor os pacientes tratados com GH apresentaram também uma melhoria superior a 50% (Cuatrecasas et al., 2012).

A aplicação de outros compostos tal como hormonas tiroideias, melatonina, calcitonina, magnésio e suplementos vitamínicos também tem vindo a ser estudada, contudo nenhum até agora mostrou benefícios significativos para o tratamento da sintomatologia da FM (Goldenberg, 2004; Sarzi-Puttini et al., 2008; IASP, 2003).

9. TERAPÊUTICA COMBINADA

A FM é caracterizada por uma vasta sintomatologia. Assim sendo a terapêutica deve assentar sobre 4 pontos fulcrais: a redução da dor, a melhoria ou prevenção da sensibilização central, a normalização do ciclo do sono e o tratamento da depressão (Staud, 2010).

Embora existam vários fármacos eficazes no tratamento da FM, a verdade é que nenhum consegue isoladamente ter um efeito significativo sobre todos os sintomas envolvidos (Tabela 6) (Calandre, Rico-Villademoros & Rodríguez-López, 2012).

Tabela 6- Efeitos sobre a dor, fadiga, sono e depressão dos três fármacos aprovados pelo FDA para tratamento da FM (Calandre, Rico-Villademoros & Rodríguez-López, 2012).

	DOR	FADIGA	SONO	DEPRESSÃO
PREGABALINA	+	+	+	-
DULOXETINA	+	-	+	+
MILNACIPRAM	+	+	-	+

A pregabalina não apresenta efeito sobre a depressão (Hauser, Petzke & Sommer, 2010) tal como a duloxetina não tem efeito sobre a fadiga (Calandre et al., 2012) e o milnacipram não melhora as irregularidades ao nível do sono (Calandre et al., 2012; Hauser et al., 2010). Assim é expectável a adoção de uma terapêutica combinada na qual se associem fármacos com diferentes mecanismos de acção e diferentes propriedades farmacocinéticas (Han et al., 2011).

Um estudo demonstrou que a combinação de pregabalina e milnacipram conduzia a melhorias em vários domínios incluindo na fadiga e na dor (Farmer, Trugman, Wang & Gendreau, 2010). Num estudo animal o tratamento com milnacipram (40 mg/Kg) e uma dose de 20 ou 40 mg/Kg de tramadol conduziu a uma potenciação do efeito anti-hiperalgésico (Kim, Song, Mun & Park, 2009). Também a utilização terapêutica de quetiapina mostrou-se vantajosa principalmente na melhoria do sono, fadiga e depressão e apesar de não ter efeito sobre a dor a sua combinação com a pregabalina parece ser uma boa opção para melhorar a sintomatologia da FM (Calandre, Morillas-Arques, Rodriguez-Lopez, Rico-Villademoros & Hidalgo, 2007).

Contudo é necessária uma combinação terapêutica racional, considerando possíveis interações, contraindicações e efeitos adversos. Por exemplo a associação de

ISRS e ISRSN ou de ISRSN com ISRSN pode conduzir a uma síndrome serotoninérgica (Mease et al., 2011).

Os diferentes fármacos devem ser introduzidos preferencialmente de forma sequencial para que se verifique a sua eficácia ou ineficácia e para que seja possível ajustar os efeitos adversos (Mease et al., 2011). No entanto para melhores resultados o tratamento não deve apenas assentar numa componente farmacológica (Häuser, Wolfe, Tölle, Üçeyler & Sommer, 2012) mas também privilegiar uma vertente não farmacológica, (Figura 12).

Medidas não farmacológicas

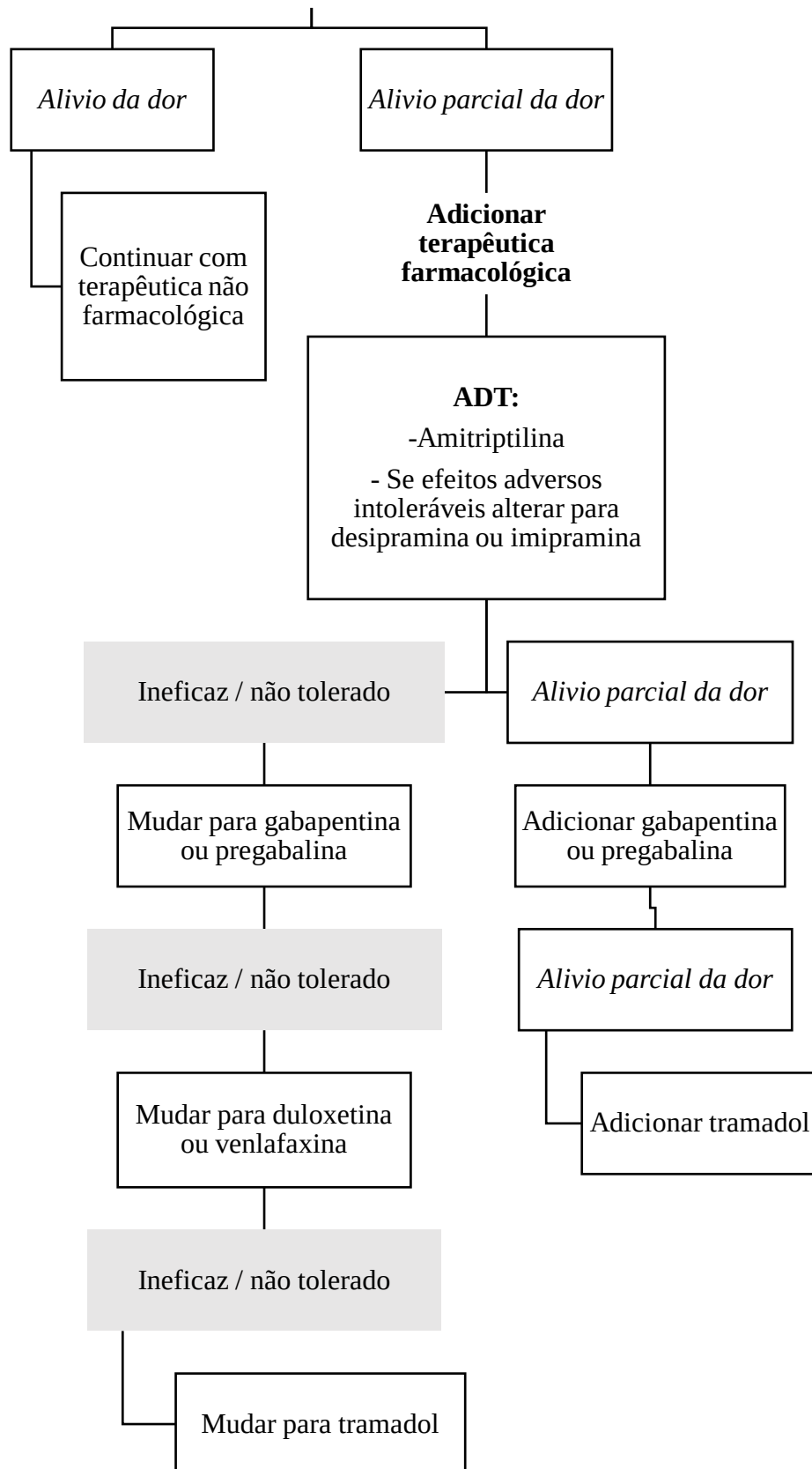


Figura 12- Exemplo de diagrama de tratamento para a fibromialgia (Adaptado de Sumpton & Moulin, 2008).

10. TERAPÊUTICAS NÃO FARMACOLÓGICAS

O tratamento não farmacológico da FM inclui principalmente a educação do paciente, o exercício físico e a terapia cognitivo-comportamental, sendo os dois últimos os mais estudados e aplicados na terapêutica (Dadabhoy & Clauw, 2006; Sumpton & Moulin, 2008; Schmidt-Wilcke & Clauw, 2011). A acupuntura por sua vez também tem vindo a ser cada vez mais utilizada no tratamento da dor sobretudo de ordem musculoesquelética (Urruela & Suarez-Almazor, 2012).

No entanto para o alívio da sintomatologia da FM outras modalidades têm vindo a ser utilizadas, embora mais estudos sejam necessários, tais como: ioga (Silva & Lage, 2006), biofeedback (Gur, 2006; Babu, Mathew, Danda & Prakash, 2007), fisioterapia (Marques, Matsutani, Ferreira & Mendonça, 2002) e estimulação transcutânea eléctrica nervosa (Gur, 2006; Sluka, Bjordal, Marchand & Rakel, 2013).

10.1. Exercício

Para o tratamento da FM a prática de exercício físico continua a ser das opções terapêuticas não farmacológicas, a mais recomendada (Friedberg, Williams & Collinge, 2012). Embora benéfico (Bush et al., 2011), a sua prescrição deve ser individualizada (Velkuru & Colburn, 2009) e ter em conta aspectos como: o tipo de exercício, a intensidade, a duração e a frequência (Bush et al., 2011).

Como vantagens o exercício físico proporciona um efeito analgésico, provavelmente devido à libertação de endorfinas (Braz, Paula, Diniz & Almeida, 2011); e melhora a função física e psicológica (Velkuru & Colburn, 2009), reduzindo a ansiedade e depressão (Braz, Paula, Diniz & Almeida, 2011). Contudo para se conseguir obter os melhores resultados devem ser adotadas estratégias que garantam uma prescrição adequada a cada paciente tendo sempre o cuidado de tentar evitar a dor relacionada com o exercício, a fadiga e problemas músculo-esqueléticos, como a rigidez (Bush et al., 2011; Braz, Paula, Diniz & Almeida, 2011). Deste modo, inicialmente a prática deve ser mais ligeira aumentando gradualmente de intensidade e duração (Velkuru & Colburn, 2009). Embora alguns indivíduos com FM consigam realizar exercícios de intensidade moderada a vigorosa, outros apresentam dificuldades na prática de exercício com esse mesmo grau de intensidade, devido ao aumento da sintomatologia da FM (Bush, Overend & Schachter, 2009; Bush et al., 2011).

Assim algumas opções para a prática de exercício físico que garantem um estilo de vida activo nos pacientes com FM são por exemplo as caminhadas, a bicicleta e a dança (Braz, Paula, Diniz & Almeida, 2011). A prática de yoga, tai chi e pilates também podem ser boas alternativas pois abrangem uma vertente física, psicossocial, emocional, espiritual e comportamental (Bush et al., 2011).

10.2. Terapia cognitivo-comportamental

A terapia cognitivo-comportamental (TCC) é uma modalidade terapêutica não farmacológica que combina duas abordagens: uma cognitiva e outra comportamental (Hassett & Gevirtz, 2009). A componente cognitiva está associada ao processo psicológico que pode influenciar a perceção da dor tal como intensifica-la (Sumpton & Moulin, 2008; Hassett & Gevirtz, 2009; Friedberg et al., 2012;). Deste modo alterar a maneira de pensar (principalmente evitando pensamentos perturbadores) pode ajudar a controlar e diminuir a dor (Beck, 1964; Sumpton & Moulin, 2008). Como complemento, a vertente comportamental centra-se numa abordagem menos focada no pensamento e mais dirigida à adoção de técnicas de mudança comportamental (Hassett & Gevirtz, 2009; Velkuru & Colburn, 2009), tal como: prática de exercício gradativo, retomar atividades que foram descontinuadas no quotidiano, higiene do sono, regular as atividades de acordo com os piores e os melhores momentos da FM e a aprendizagem de técnicas de relaxamento (Hassett & Gevirtz, 2009).

Existem evidências de que a TCC tem sido eficaz no tratamento da dor crónica (Hoffman, Papas, Chatkoff & Kerns, 2007), da ansiedade e da depressão (Hoffman & Smits, 2008; Thieme, Turk & Flor, 2004). Na FM a TCC melhora a dor, o humor, a fadiga e a função física (Velkuru & Colburn, 2009; Goldenberg et al., 1994; Woolfolk, Allen & Apter, 2012).

10.3. Educação para o paciente

A educação para o paciente engloba um conjunto de sessões nas quais profissionais de saúde informam os pacientes com FM acerca da doença, abordando assuntos como a sintomatologia, as possíveis causas, os fatores que podem influenciar a dor, principalmente os psicossociais e por fim quais as opções terapêuticas disponíveis (Friedberg et al., 2012).

Num estudo relativo à educação do paciente, no qual se pretendeu avaliar a eficácia de uma intervenção psicoeducacional (5 sessões de educação e 4 sessões de relaxamento autógeno) relativamente ao tratamento usual, verificaram-se melhorias ao nível da dor, fadiga, ansiedade, depressão e função física no grupo da intervenção (Luciano et al., 2011). A educação torna-se assim umas das principais formas que contribuem para a melhoria da qualidade de vida do paciente com FM (Ramos-Remus, Salcedo-Rocha, Prieto-Parra & Galvan-Villegas, 2000), devendo privilegiar uma “abordagem encorajadora”, de modo a melhorar para além da dor, toda a capacidade funcional e emocional do paciente, tornando-o mais independente e com um papel mais ativo nos cuidados de saúde (Marques et al., 2002).

10.4. Acupuntura

A acupuntura é uma vertente da medicina tradicional chinesa na qual o principal objectivo consiste em restaurar o balanço de energia do corpo, que foi afectado pela doença. Para tal a terapêutica baseia-se na inserção de agulhas em pontos específicos, seguindo as linhas do meridiano (Urruela & Suarez-Almazor, 2012).

Os mecanismos pelos quais a acupuntura conduz a analgesia ainda não são muito compreendidos e várias hipóteses têm sido levantadas. Pensa-se que resulte de uma interação entre fatores neuroquímicos, psicológicos e fisiológicos, no qual o principal efeito fisiológico envolvido no alívio da dor é atribuído à libertação de opióides endógenos (Urruela & Suarez-Almazor, 2012). A acupuntura através de uma estimulação nociceptiva discriminativa intensa conduz ainda também ao aumento dos níveis de serotonina, noradrenalina, encefalina e β -endorfina no plasma e tecido cerebral (Shrikhande, Schulman, Lerner & Moroz, 2011).

Ao nível da melhoria da sintomatologia da FM vários estudos têm revelado resultados bastante promissores para a acupuntura. Num estudo desenvolvido por

Martin, Sletten, Williams & Berger (2006) um grupo de pacientes com FM foi sujeito a um procedimento de acupuntura e comparado com um grupo controlo no qual ocorreu apenas simulação sem introdução de agulhas. Verificaram-se melhorias significativas na sintomatologia da FM no grupo que recebeu a acupuntura, não só ao nível da dor mas também e mais significativamente ao nível da ansiedade e fadiga.

Num outro estudo mais recente o principal objetivo consistiu em avaliar a eficácia da acupuntura comparativamente à fluoxetina no tratamento da sintomatologia da FM. Ao fim de um ano os indivíduos que foram sujeitos à acupuntura tiveram resultados significativamente melhores em todas as medidas comparativamente ao que receberam tratamento com fluoxetina. Os sintomas com melhoras mais significativas foram mais uma vez a fadiga e ansiedade (Hadianfard & Parizi, 2012).

11. CONCLUSÃO

A fibromialgia é uma síndrome complexa que apresenta uma vasta sintomatologia e como tal é difícil de tratar.

Até uns anos atrás era considerada como uma doença do ramo psiquiátrico. Hoje em dia é uma doença Reumática. Os avanços mais recentes na investigação permitiram a descoberta de novos mecanismos fisiopatológicos e deste modo a adoção de novas abordagens terapêuticas.

Apesar dos vários fármacos utilizados melhorarem no geral o estado de saúde e a qualidade de vida destes pacientes, nenhum quando isolado é eficaz no controlo de toda a sintomatologia inerente à FM. Deste modo, para além de um diagnóstico adequado é necessário adotar terapêuticas personalizadas e individualizadas, na qual se promova uma combinação racional de diferentes fármacos associada a uma terapêutica não farmacológica, privilegiando assim uma abordagem multidisciplinar.

No entanto e apesar das terapias atuais disponíveis, nem todos os pacientes respondem de igual modo à terapêutica. Para além disso a adesão ao tratamento é na maioria das vezes dificultada pelo aparecimento de efeitos adversos dos próprios fármacos. Deste modo, o tratamento da FM permanece ainda num desafio, sendo imprescindível que a investigação continue para que se compreenda melhor os mecanismos responsáveis pela FM, o desenvolvimento de novas terapias mais eficazes e seguras e a descoberta de estratégias que permitam a sua prevenção.

BIBLIOGRAFIA

- Abida e Imran, M. (2012). FDA Approved Drugs for Fibromyalgia. *Int Recent Adv Pharm Res*, 2(3), 1-4.
- Ablin, J. N., e Buskila, D. (2013). Fibromyalgia syndrome- Novel therapeutic targets. *Maturitas*, 75(4), 335-340.
- Almeida, S., Pimenta, A., Brigas, D., Costa, I., e Santos, L. (2010). Papel dos antidepressivos na fibromialgia. *Rev Port Clin Geral*, 26, 22-26.
- Anderberg, U.M., Marteinsdottir, I., e von Knorring, L. (2000). Citalopram in patients with fibromyalgia- a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *European Journal of Pain*, 4(1), 27-35.
- Anthony, K.K., e Schanberg, L.E. (2005). Pediatric pain syndromes and management of pain in children and adolescents with rheumatic disease. *Pediatr Clin N Am*, 52 (2), 611-639.
- Anwar, F., e Fahim, S. (2013). Fibromyalgia: a complex pain problem. *Khyber Med Univ J*, 5(1), 40-44.
- Arnold, L.M., Lu, Y., Crofford, L.J., Wohlreich, M., Detke, M.J., Iyengar, S., e Goldstein, D.J. (2004). A double-blind, multicenter trial comparing duloxetine with placebo in the treatment of fibromyalgia patients with or without major depressive disorder. *Arthritis Rheum*, 50(9), 2974-84.
- Arnold, L.M., Rosen, A., Pritchett, Y.L., D'Souza, D.N., Goldstein, D.J., Iyengar, S., e Wernicke, J.F. (2005). A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of duloxetine in the treatment of women with fibromyalgia with or without major depressive disorder. *Pain*, 119(1-3), 5-15.
- Arnold, L.M. (2006). Biology and therapy of fibromyalgia. New therapies in fibromyalgia. *Arthritis Res Ther*, 8(4), 212.
- Arnold, L.M. (2007). Duloxetine and other antidepressants in the treatment of patients with fibromyalgia. *Pain Med*, 8(2), 63-74.
- Arnold, L.M., Goldenberg, D.L., Stanford, S.B., Lalonde, J.K., Sandhu, H.S., Keck, P.E. Jr,.... Hudson, J.I. (2007a). Gabapentin in the treatment of fibromyalgia: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Arthritis Rheum*, 56(4), 1336-44.
- Arnold, L.M., Russell, I.J., Diri, E.W., Duan, W.R., Young, J.P. Jr, Sharma, U.,.... Haig, G. (2007b). A 14-week, randomized, double-blinded, placebo-controlled

- monotherapy trial of pregabalin in patients with fibromyalgia. *J Pain*, 9(9), 792-805.
- Babu, A.S., Mathew, E., Danda, D., e Prakash, H. (2007). Management of patients with fibromyalgia using biofeedback: a randomized control trial. *Indian J Med Sci*, 61(8), 455-461.
- Baldursdóttir, S. (2008). Juvenile primary fibromyalgia syndrome – review. *Laeknabladid*, 94 (6), 463-472.
- Baraniuk, J.N., Whalen, G., Cunningham, J., e Clauw, D.J. (2004). Cerebrospinal fluid levels of opioid peptides in fibromyalgia and chronic low back pain. *BMC Musculoskelet Disord*, 5(48), 1-7.
- Barret, K., Brooks, H., Boitano, S., e Barman, S. (2010). *Ganong's Review of Medical Physiology (23ª Edição)*. EUA: McGraw Hill.
- Bazzichi, L., Rossi, A., Giuliano, T., De Feo, F., Giacomelli, C., Consensi, A,... Bombardieri, S. (2007a). Association between thyroid autoimmunity and fibromyalgic disease severity. *Clin Rheumatol*, 26 (12), 2115-2120.
- Bazzichi, L., Rossi, A., Massimetti, G., Giannaccini, G., Giuliano, T., De Feo, F, ...Bombardieri, S. (2007b). Cytokine patterns in fibromyalgia and their correlation with clinical manifestations. *Clin Exp Rheumatol*, 25(2), 225-30.
- Beck, A.T (1964). Thinling and depression II. Theory and therapy. *Arch Gen Psychiatry*, 10, 561-571.
- Bellato, E., Marini, E., Castoldi, F., Barbasetti, N., Mattei, I., Bonasia, D.E., e Blonna, D. (2012). Fibromyalgia Syndrome: Etiology, Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment. *Pain Res Treat*, 2012(426130), 1-17.
- Bennett, R.M., Clark, S.C., e Walczyk, J. (1998). A randomized, double-blind, placebo-controlled study of growth hormone in the treatment of fibromyalgia. *Am J Med*, 104(3), 227-231.
- Bennett, R.M., Kamin, M., Karim, R., e Rosenthal, N. (2003). Tramadol and acetaminophen combination tablets in the treatment of fibromyalgia pain: A double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Am J Med*, 114(7), 537–545.
- Bennett, R. M., Jones, J., Turk, D. C., Russell, I. J., e Matallana, L. (2007). An internet survey of 2,596 people with fibromyalgia. *BMC Musculoskelet. Disord.*, 8 (27), 1-11.

- Berger, A., Dukes, E., Martin, S., Edelsberg, J., e Oster, G. (2007). Characteristics and healthcare costs of patients with fibromyalgia syndrom. *Int J Clin Pract*, 61 (9), 1498-1508.
- Bernstein, C., e Marcus, D. (2009). Diagnosing and treating fibromyalgia: present and future considerations. *Pain Medicine News*, 7 (12), 44-55.
- Bhatty, S.A., Shaikh, N.A., Irfan, M., Kashif, S. M., Vaswani, A. S., Sumbhai, A., Gunpat. (2010). Vitamin D deficiency in Fibromyalgia. *J Pak Med Assoc*, 60 (11), 949-951.
- Biasi, G., Manca, S., Manganelli, S., e Marcolongo, R. (1998). Tramadol in the fibromyalgia syndrome: a controlled clinical trial versus placebo. *Int J Clin Pharmacol Res*, 18(1), 13–19.
- Bjersing, J.L., Dehlin, M., Erlandsson, M., Maria I Bokarewa, M.I., e Mannerkorpi, K. (2012). Changes in pain and insulin-like growth factor 1 in fibromyalgia during exercise: the involvement of cerebrospinal inflammatory factors and neuropeptides. *Arthritis Res Ther*, 14(4), R162.
- Bradley, L. A. (2009). Pathophysiology of fibromyalgia. *Am J Med*, 122 (12), 22-30.
- Branco, J. C., Zahrisson, O., Perrot, S., Mainguy, Y.; Multinational Coordinator Study Group. (2010). A European multicenter randomized double-blind placebo-controlled monotherapy clinical trial of milnacipran in treatment of fibromyalgia. *J. Rheumatol.* 37, 851–859.
- Breeding, P.C., Russell, N.C., e Nicolson, G.L. (2012). Integrative model of chronically activated immune-hormonal pathways important in the generation of fibromyalgia. *BJMP*, 5(3), 1-10.
- Brookoff, D. (2002). Chronic Pain: a New Disease? *Hospital Practice*, 35 (7), 13-25.
- Brothers, S., e Wahlestedt, C. (2010). Therapeutic potential of neuropeptide Y (NPY) receptor ligands. *EMBO Mol Med*, 2(11), 429-439.
- Brumovsky, P., Shi, T.S., e Landry, M. (2007). Neuropeptide tyrosine and pain [Abstract]. *Trends Pharmacol Sci*, 28(2), 93-102.
- Brunton, L.L., Chabner, B.A., e Knollman, B.C. (2011). *Goodman & Gilman's pharmacological basis of therapeutics* (12th Edition). New York, EUA: McGraw-Hill Companies.
- Budai, D. (2000). Neurotransmitters and receptors in the dorsal horn of the spinal cord. *Acta Biologica Szegediensis*, 44, 21-38.

- Busch, A.J., Overend, T.J., e Schachter, C.L. (2009). Fibromyalgia treatment: the role of exercise and physical activity. *Int J Clin Rheumtol*, 4, 343–380.
- Bush, A.J., Webber, S.C., Brachanier, M., Bidonde, J., Bello-haas, V., Danyliw, A.D,...Schachter, C.L. (2011). Exercise Therapy for Fibromyalgia. *Curr Pain Headache Rep*, 15(5), 358–367.
- Bushnell, M.C., Ceko, M., e Low, L.A. (2013). Cognitive and emotional control of pain and its disruption in chronic pain. *Nature Reviews Neuroscience*, 14, 502-511.
- Buskila, D., e Sarzi-Puttini, P. (2006). Biology and therapy of fibromyalgia. Genetic aspects of fibromyalgia syndrome. *Arthritis Res Ther*, 8(5):218.
- Buskila, D. (2009). Pediatric fibromyalgia. *Rheum Dis Clin North Am*, 35 (2), 253-261.
- Buskila, D., Neumann, L., e Odes, L.R. (2001). The prevalence of musculoskeletal pain and fibromyalgia in patients hospitalized on internal medicine wards. *Semin Arthritis Rheum*, 30, 411-417.
- Calandre, E.P., Morillas-Arques, P., Rodríguez-Lopez, M., Rico-Villademoros, F., e Hidalgo, J. (2007). Pregabalin augmentation of quetiapine therapy in the treatment of fibromyalgia: an open-label, prospective trial. *Pharmacopsychiatry*, 40(2), 68-71.
- Calandre, E.P., Rico-Villademoros, F., e Rodríguez-Lopez, M.(2012). Monotherapy or Combination Therapy for Fibromyalgia Treatment? *Curr Rheumatol Rep*, 14(6), 468-575.
- Carette, S., McCain, G.A., Bell, D.A.,e Fam, A.G. (1986). Evaluation of amitriptyline in primary fibrositis. *Arthritis Rheum*, 29(5), 655-659.
- Chou, R., Fanciullo, G. J., Fine, P. G., Adler, J.A., Ballantyne, J. C., Davies, P,... Miaskowski, C. (2009). Clinical guidelines for the use of chronic opioid therapy in chronic noncancer pain. *J Pain*, 10(2), 113-130.
- Chwieduk, C.M., e McCormack, P.L. (2010). Milnacipram: in Fibromyalgia. *Drugs*, 70(1), 99-108.
- Clauw, D.J. (2008). Pharmacotherapy for patients with fibromyalgia. *J Clin Psychiatry*, 69(2), 25-29.
- Claw, D.J. (2014). Fibromyalgia. A clinical review. *JAMA*, 311(15), 1547-1555.
- CME. (2008). Institute of Physicians Postgraduate Press. Understanding Fibromyalgia and its Related Disorders. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*, 10(2), 133-144.

- Coaccioli, S., Varrassi, G., Sabatini, C., Marinangeli, F., Giuliani, M., e Puxeddu, A. (2008). Fibromyalgia: Nosography and Therapeutic Perspectives. *Pain Practice*, 8 (3), 190-201.
- Costigan, M., Scholz, J., e Woolf, C. J. (2009). Neuropathic Pain: A Maladaptive Response of the Nervous System to Damage. *Annu Rev Neurosci*, 32, 1 –32.
- Cote, K.A., e Moldofsky, H. (1997). Sleep, daytime symptoms, and cognitive performance in patients with fibromyalgia. *J Rheumatol*, 24 (10), 2014-2023.
- Cravatt, B.F., e Lichtman, A.H. (2004). The endogenous cannabinoid system and its role in nociceptive behavior. *J of Neurobiol*, 61(1), 149-160.
- Crofford, L.J., Engleberg, N.C., e Demitrack, M.A. (1996). Neurohormonal perturbations in fibromyalgia. *Baillieres clin Rheumatol*, 10(2), 365-378.
- Crofford, L.J., Mease, P.J., Simpson, S.L., Young, J.P. Jr., Martin, S.A., Haig, G.M., Sharma, U. (2008). Fibromyalgia relapse evaluation and efficacy for durability of meaningful relief (FREEDOM): a 6-month, double-blind, placebo-controlled trial with pregabalin. *Pain*, 136(3):419-31.
- Croft, P., Schollum, J., e Silman, A. (1994). Population study of tender point counts and pain as evidence of fibromyalgia. *BMJ*, 309 (6956), 696-699.
- Cuatrecasas, G., Alegre, C., Fernandez-Solà, J., Gonzalez, M.J., Garcia-Fructuoso, F., Poca-Dias, V, ...Puig-Domingo, M. (2012). Growth hormone treatment for sustained pain reduction and improvement in quality of life in severe fibromyalgia. *Pain*, 153(7):1382-9.
- Dadabhoy, D., e Clauw, D. J. (2006). Therapy Insight: fibromyalgia- a diferente type os pain needing a diferente type of treatment. *Nat Clin Pract Rheumatol*, 2 (7), 364-372.
- Dantzer, R., e Kelley, K.W. (2007). Twenty Years of Research on Cytokine-Induced Sickness Behavior. *Brain Behav Immun*, 21(2), 153-160.
- Desmeules, J.A, Cedraschi, C., Rapiti, E., Baumgartner, E., Finckh, A., Cohen, P...Vischer, T.L. (2003). *Arthritis Rheum*, 48(5), 1420-1429.
- Di Franco, M., Iannuccelli, C., Alessandri, C., Paradiso, M., Riccieri, V., Libri, F., Valesini, G. (2009). Autonomic dysfunction and neuropeptide Y in fibromyalgia. *Clin Exp Rheumatol*, 27(56), 75-78.

- Di Franco, M., Iannuccelli, C. e Valesini, G. (2010). Neuroendocrine immunology of fibromyalgia. *Ann N Y Acad Sci*, 1193, 84-90.
- Dias, M. H. P., Amaral, E., Pai, H. J., Tsai, D. T. Y., Lolito, A. P. N., Leone, C., e Silva, C. A. (2011). Acupuntura em adolescentes com fibromialgia juvenil. *Rev Paul Pediatr*, 30(1), 6-12.
- Dinerman, H., Goldenberg, D.L., e Felson, D.T. (1986). A prospective evaluation of 118 patients with fibromyalgia syndrome: prevalence of Raynaud's phenomenon, ANA, low complement, and IgG deposition at the dermal-epidermal junction. *J Rheumatol* , 13 (2),368–73.
- Direção Geral de Saúde. (2 de Julho de 2004). Circular Normativa nº 12/DGCG. *Programa Nacional Contra as Doenças Reumáticas*. Disponível em: <http://www.dgs.pt/upload/membro.id/ficheiros/i006345.pdf>
- Direção Geral de Saúde. (2005). Regras de ouro em Reumatologia. Acesso em 8 de Fevereiro de 2014, disponível em Sociedade Portuguesa de Reumatologia: http://www.spreatologia.pt/files/book/f7_cat1_8_regras_de_ouro_em_reumatologia_file.pdf
- Direção Geral de Saúde. (23 de Novembro de 2011). Norma da Direção Geral de Saúde nº 043/2011. *Terapêutica da Dor Neuropática*.
- Dougherty, P.M., Palecek, J., Paleckova, V., Sorkin, L.S., e Willis WD. (1992). The role of NMDA and non-NMDA excitatory amino acid receptors in the excitation of primate spinothalamic tract neurons by mechanical, chemical, thermal, and electrical stimuli. *J of Neurosc*, 12(8), 3025–3041.
- Duran, M., Laporte, J.R., e Capellá, D. (2004). Novedades sobre las potencialidades terapêuticas del Cannabis y el sistema cannabinoide. *Medicina Clínica*, 122(10), 390-398.
- Eisenach, J.C., e Gebhart, G.F. (1995). Intrathecal amitriptyline acts as an N-methyl-D-aspartate receptor antagonist in the presence of inflammatory hyperalgesia in rats. *Anesthesiology*, 83(5), 1046-1054.
- El-Sawy, N., El-Tantawi, G., Achmawi, G.A.H., Sultan, H., e Younis, S. (2012). Autonomic changes in fibromyalgia: Clinical and electrophysiological study. *AJM*, 48 (3), 2015-222.
- EMA.(7 de Dezembro de 2009).Resumo das características do medicamento: Milnaciprano. Acesso em 2 de Maio de 2014, disponível em:

- http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001007/WC500037897.pdf
- EMA. (10 de Abril de 2014). Resumo das características do medicamento: Pregabalina. Acesso em 31 de Maio de 2014, disponível em: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003880/WC500166172.pdf
- Farmer, M., Trugman, J.M., Wang, Y., e Gendreau, R.M. (2010). Effect of adding milnacipran to pregabalin for managing fibromyalgia: a randomized, open-label, controlled study [abstract]. *Arthritis and Rheum*, 62(10), S40.
- Field, M.J., Cox, P.J., Stott, E., Melrose, H., Offord, J., Su, T.Z., ...Williams, D. (2006). Identification of the alpha2-delta-1 subunit of voltage-dependent calcium channels as a molecular target for pain mediating the analgesic actions of pregabalin. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 103(46), 17537-42.
- Fiz, J., Durán, M., Capella, D., Carbonell, J., e Farré, M. (2011). Cannabis use in patients with fibromyalgia: effect on symptoms relief and health-related quality of life. *Plos one*, 6(4), 1-5.
- Fletcher, M.A., Rosenthal, M., Antoni, M., Ironson, G., Zeng, X.R., Barnes, Z.,...Klimas, N.G. (2010). Plasma neuropeptide Y: a biomarker for symptom severity in chronic fatigue syndrome. *Behav Brain Funct*, 6(76), 1-9.
- Friedberg, F., Williams, D.A., e Collinge, W. (2012). Lifestyle-oriented non-pharmacological treatments for fibromyalgia: a clinical overview and application with home-based technologies. *J Pain Res*, 5, 425-435.
- Furst, S. (1999). Trans(mitters involved in antinociception in the spinal cord. *Brain Research Bulletin*, 48(2), 129-141.
- Geenen, R., van Ooijen-van der Linden, L., Lumley, M.A., Bijlsma, J.W., e van Middendorp, H. (2012). The match-mismatch model of emotion processing styles and emotion regulation strategies in fibromyalgia. *J Psychosom Res*, 72(1), 45-50.
- Gendreau, R.M, Thorn, M.D., Gendreau, J.F., Kranzler, J.D., Ribeiro, S., Gracely, R.H.,... Clauw, D.J.(2005). Efficacy of milnacipran in patients with fibromyalgia. *J Rheumatol*, 32 (10), 1975–1985.
- Gerwin, R.D. (2005). A review of myofascial pain and fibromyalgia – factors that promote their persistence. *Acupuncture in medicine*, 23 (3), 121-134.

- Gold, M.S., e Gebhart, G.F. (2010). Nociceptor sensitization in pain pathogenesis. *Nature Medicine*, 16 (11), 1248-1257.
- Goldenberg, D.L., Felson, D.T., e Dinerman, H. (1986). A randomized, controlled trial of amitriptyline and naproxen in the treatment of patients with fibromyalgia. *Arthritis Rheum*, 29(11), 1371-1377.
- Goldenberg, D.L., Kaplan, K.H., Nadeau, M.G., Brodeur, C., Smith, S., e Schmid, C.H. (1994). A controlled study of a stress-reduction, cognitivebehavioral treatment program in fibromyalgia. *J Musculoskeletal Pain*, 2(2), 53–66.
- Goldenberg, D.L., Mayskiy, M., Mossey, C.J., Ruthazer, R., e Schmid, C. (1996). randomized, double-blind crossover trial of fluoxetine and amitriptyline in the treatment of fibromyalgia. *Arthritis and Rheumatism*, 39(11), 1852-1859.
- Goldenberg, L.D., Burckhardt, C., e Crofford, L. (2004). Management of fibromyalgia syndrome. *JAMA*, 292(19), 2388-2395.
- Goldenberg, D. L. (2007). Pharmacological treatment of fibromyalgia and other chronic musculoskeletal pain. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*, 21 (3), 499-511.
- Gosselin, R.D., Suter, M.R., Ji, R.R., e Decosterd, I. (2010). Glial cells and chronic pain. *Neuroscientist*, 16 (5), 519-531.
- Gracely, R.H, Jensen, K., e Petzk,e F. (2008). The effect of milnacipran on pain modulatory systems in fibromyalgia: An fMRI analysis [Abstract]. *Ann Rheum Dis*, 67(2), 255.
- Gracely, R.H., Petzke, F., Wolf, J.M., e Clauw, D.J. (2002). Functional magnetic resonance imaging evidence of augmented pain processing in fibromyalgia. *Arthritis Rheum*, 46(5), 1333-1343.
- Graven-Nielsen, T., Aspegren, K.S., Henriksson, K.G., Bengtsson, M., Sörensen, J., Johnson, A.,...Arendt-Nielsen, L. (2000). Ketamine reduces muscle pain, temporal summation, and referred pain in fibromyalgia patients. *Pain*, 85(3),483–491.
- Gualano, B., Sá Pinto, A. L., Perondi, B., Prado, D. M. L., Omori, C., Almeida, R. T,... Silva, C. A. A. (2010). Evidence for prescribing exercise as treatment in pediatric rheumatic diseases. *Autoimmun Rev*, 9 (8), 569-573.
- Gur, A. (2006). Physical therapy Modalities in Management of Fibromyalgia. *Current Pharmaceutical Design*, 12(1), 29-35.

- Gwilym, S.E., Filippini, N., Douad, G., Carr, A.J., & Tracey, I. (2010). Thalamic atrophy associated with painful osteoarthritis of the hip is reversible after arthroplasty: a longitudinal voxel-based morphometric study. *Arthritis & Rheumatism*, 62(10), 2930-2940.
- Hadianfard, M.J., e Parizi, M.H. (2012). A randomized clinical trial of fibromyalgia treatment with acupuncture compared with fluoxetine. *Iran Red Crescent Med J*, 14(10), 631-640.
- Han, C., Lee, S-J., Lee, S-Y., Seo, H-J., Wang, S-M., Park., M-H,...Pae., C-U. (2011). Available therapies and current management of fibromyalgia: focusing on pharmacological agents. *Drugs of today*, 47(7), 539-557.
- Hassett, A.L., e Gevirtz, R.N. (2009). Nonpharmacological treatment for fibromyalgia: patient education, cognitive-behavioral therapy, relaxation techniques, and complementary and alternative medicine. *Rheum Dis Clin North Am*, 35(2), 393-407.
- Häuser, W., Bernardy, K., Üçeyler, N., e Sommer, C. (2009). Treatment of fibromyalgia syndrome with gabapentine and pregabalin- a meta-analysis of randomized controlled trials. *Pain*, 145 (1-2), 69-81.
- Häuser, W., e Wolfe, F. (2012). Diagnosis and diagnostic tests for fibromyalgia (syndrome). *Reumatismo*, 64 (4), 194-205.
- Häuser, W., Wolfe, F., Tölle, T., Üçeyler, N., e Sommer, C. (2012). The role of antidepressants in the management of fibromyalgia syndrome. *CNS Drugs*, 26(4), 297-307.
- Hauser, W., Petzke, F., e Sommer, C. (2010). Comparative efficacy and harms of duloxetine, milnacipram, and pregabalin in fibromyalgia syndrome. *J Pain*, 11(6), 505-521.
- Hench, P.K., Cohen, R., e Mitler, M.M. (1989). Fibromyalgia: effects of amitriptyline, temazepam and placebo on pain and sleep [abstract]. *Arthritis Rheum*, 32 (4), S47.
- Hoffman, B.M., Papas, R.K., Chatkoff, D.K., e Kerns, R.D. (2007). Meta-analysis of psychological interventions for chronic low back pain. *Health Psychol*, 26(1), 1-6.
- Hoffman, S.G., e Smits, J.A. (2008). Cognitive-behavioral therapy for adult anxiety disorders: a meta-analysis of randomized placebo controlled trials. *J Clin Psych*, 69(4), 621-632.
- Holman, A.J. (2005). Treatment of fibromyalgia: a changing of the guard. *Women's Health*, 1(3), 409-420. Holman, A.J., e Myers, R.R. (2005). A Randomized,

- Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Pramipexole, a Dopamine Agonist, in Patients With Fibromyalgia Receiving Concomitant Medications. *Arthritis & Rheumatism*, 52(8), 2495-2505.
- IASP- International Association for the Study of Pain. (2003). Fibromyalgia Syndrome: Prevalent and Preplexing. *Pain*, 11(3).
- Ikeda, H., Tsuda, M., Inoue, K. e Murase, K. (2007). Long-term potentiation of neuronal excitation by neuron-glia interactions in the rat spinal dorsal horn. *The European Journal of Neuroscience*, 25(5), 1297-1306.
- Ilyinsky, O.B., Kozlova, M.V., Kondrikova, E.S., Kalentchuk, V.U., Titov, M.I., e Beshpalova, Z.D. (1987). Effects of opioid peptides and naloxone on nervous tissue in culture. *Neuroscience*, 22(2), 719-735.
- INFARMED. (17 de Setembro de 2008). Resumo das características do medicamento: Milnaciprano. Acesso em 2 de Maio de 2014, disponível em: http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=15833&tipo_documento=rcm
- INFARMED. (12 de Dezembro de 2012). Resumo das características do medicamento: Gabapentina. Acesso em 28 de Maio de 2014, disponível em: http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=51516&tipo_documento=rcm
- International Association for the Study of Pain. (22 de Maio de 2012). IASP Taxonomy. Acesso em 16 de Fevereiro de 2014, disponível em <http://www.iasp-pain.org/Education/Content.aspx?ItemNumber=1698&navItemNumber=576#Pain>
- Jahan, F., Nanji, K., Qidwai, W., e Qasim, R. (2012). Fibromyalgia Syndrome: Na Overview of Pathophysiology, Diagnosis and Management. *Oman Medical Journal*, 27 (3), 192-195.
- Jensen, B., Wittrup, I.H., Wiik, A., Bliddal, H., Friis, A.S., McLaughlin, J.K., Danneskiold-Samsøe, B., Olsen, J.H. (2004). Antipolymer antibodies in Danish fibromyalgia patients. *Clin Exp Rheumatol*, 22(2), 227-9.
- Johnson, J., e Ascher, P. (1987). Glycine potentiates the NMDA response in cultured mouse brain neurons. *Nature*, 325(6104), 529-531.
- Juhl, J.H. (1998). Fibromyalgia and the serotonin Pathway. *Altern Med Rev*, 3(5), 367-375.
- Junior, M. H., Goldenfum, M. A., e Siena, C. A. F. (2012). Fibromialgia: aspectos clínicos e ocupacionais. *Rer Assoc Med Bras*, 58 (3), 358-365.

- Kasper, S., e Pail, G. (2010). Milnacipran: a unique antidepressant?. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 6, 23-31.
- Kawamata, T., Omote, K., Kawamata, M., e Namiki, A. (1999). Analgesic effect of intrathecal desipramine on carragunam-induced thermal hyperalgesia in the rat. *Br J Anaesth*, 83, 449-452.
- Kemple, K.L., Smith, G., e Wong-Ngan, J. (2003). Opioid therapy in fibromyalgia- A four year prospective evaluation of therapy selection, efficacy, and predictors of outcome. *Arthritis Rheum*, 48:S88.
- Khosravani, H., e Zamponi, G.W. (2006). Voltage-Gated Calcium Channels and Idiopathic Generalized Epilepsies. *Physiol Rev*, 86, 941–966.
- Kim, S.H., Song, J., Mun,H., e Park, K.U. (2009). Effect of the combined use of tramadol and milnacipran on pain threshold in an animal model of fibromyalgia. *Korean J intern Med*, 24(2), 139-142.
- Kimura, Y. (2000). Fibromyalgia syndrome in children and adolescents. *J Musculoskel Med*, 17, 142–158.
- Kotter, I., Neuscheler, D., Gunaydin, I., Werent, D., e Klein, R. (2007). Is there a predisposition for the development of autoimmune diseases in patients with fibromyalgia? Retrospective analysis with long term follow up. *Rheumatol Int*, 27(11), 1031–9.
- Kranzler, J.D., e Gendreau, R.M. (2010). Role and rationale for use of milnacipran in the management of fibromyalgia. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 6, 197-208.
- Kuchinad, A. Schweinhardt, P., Seminowicz, D.A., Wood, P.B., Chizh, B.A., e Bushnell, M.C. (2007). Accelerated brain gray matter loss in fibromyalgia patients: premature aging of the brain? *J of Neurosc*, 27(15), 4004-4007.
- Larson, A.A., Giovengo, S.L., Russell,I.J., e Michalek, J.E. (2000). Changes in the concentrations of amino acids in the cerebrospinal fluid that correlate with pain in patients with fibromyalgia: implications for nitric oxide pathways. *Pain*, 87(2), 201-211.
- Lawson, K. (2006). Emerging pharmacological therapies for fibromyalgia. *Curr Opin Invest Drugs*, 7(7), 631-636.
- Lawson, K. (2008). Treatment options and patient perspectives in the management of fibromyalgia: future trends. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 4(6), 1059-1071.
- Lopes, J.M. (2003). *Fisiopatologia da dor*. Lisboa: Permanyer Portugal.

- Luciano, J.V., Martínez, N., Peñarrubia-Maria, M.T., Fernández-Vergel, R., García-Campayo, J., Verduras, C.,...Serrano-Blanco, A. (2011). Effectiveness of a psychoeducational treatment program implemented in general practice for fibromyalgia patients: a randomized controlled trial [Abstract]. *Clin J Pain*, 27(5), 383-391.
- Lumley, M.A., Cohen, J.L., Borszcz, G.S., Cano, A., Radcliffe, A.M., Porter, L.S., Schubiner, H., e Keefe, F.J. (2011). Pain and emotion: a biopsychosocial review of recent research. *J Clin Psychol*, 67(9), 942-68.
- Macintyre, P., Scott, D., Schug, S., Visser, E., e Walker, S. (2010). *Acute Pain Management: Scientific Evidence* (3ª Edição). Melbourne, EUA: ANZCA & FPM.
- Mahdi, A.A., Fatima, G., Das, S.K. e Verma, N.S. (2011). Abnormality of circadian rhythm of serum melatonin and other biochemical parameters in fibromyalgia syndrome. *Indian J Biochem Biophys*, 48(2), 82-7.
- Mainguy, Y. (2009). Functional magnetic resonance imagery (fMRI) in fibromyalgia and the response to milnacipran. *Hum Psychopharmacol*, 24(1), 19–23.
- Malin, K., e Littlejohn, G.O. (2012). Personality and fibromyalgia syndrome. *Open Rheumatology Journal*, 6, 273-285.
- Malleson, P.N., Al-Matar, M., e Petty, R.E. (1992). Idiopathic musculoskeletal pain syndromes in children. *J Rheumatol*, 19(11), 1786–1789.
- Mancini, G.B., Baker, S., Bergeron, J., Fitchett, D., Frohlich, J., Genest, J... Pope, J. (2011). Diagnosis, prevention, and management of statin adverse effects and intolerance: proceedings of a Canadian Working Group Consensus Conference. *Can J Cardiol*, 27 (5), 635-662.
- Marcus, D.A., Bernstein, C., e Rudy, T.E. (2005). Fibromyalgia and headache: Na epidemiological study supporting migraine as a part of the fibromyalgia syndrome. *Clin Rheumatol*, 24 (6), 595-601. Marcus, D.A. e Deodhar, A. (2011). Fibromyalgia definition and epidemiology. In *Fibromyalgia. A Practical Clinical Guide* (pp. 9-12). New York, USA: Springer.
- Marques, A.P., Matsutani, L.A., Ferreira, E. G., e Mendonça, L.F.(2002). A fisioterapia no tratamento de pacientes com fibromialgia: uma revisão da literatura. *Rev Bras Reumatol*, 42(1), 42-48.
- Martin, D.P., Sletten, C.D., Williams, B.A., e Berger, I.H. (2006). Improvement in fibromyalgia symptoms with acupuncture: results of a randomized controlled trial. *Mayo Clin Proc*, 81(6), 749-757.

- Mayer, M.L., Westbrook, G.L., e Guthrie. (1984). Voltage-dependent block by Mg^{2+} of NMDA responses in spinal cord neurones. *Nature*, 309(5965), 261-263.
- Mayhew, M.S. (2011). Pharmacological treatment of fibromyalgia. *JNP*, 7(1), 63-64.
- McKelvey, L., Shorten, G.D. e O'Keeffe. (2013). Nerve growth factor-mediated regulation of pain signaling and proposed new intervention strategies in clinical pain management. *J of Neuroch*, 124(3), 276-289.
- McNally, J.D., Matheson, D.A., e Bakowsky, V.S. (2006). The epidemiology of self-reported fibromyalgia in Canada. *Chronic Dis Can*, 27 (1), 9-16.
- McQuade, R. e Young, A.H. (2000). Future therapeutic targets in mood disorders: the glucocorticoid receptor. *Br J Psychiatry*, 177,390-5.
- Mease, P. (2005). Fibromyalgia syndrome: review of clinical presentation, pathogenesis, outcome measures, and treatment. *J Rheumatol*, 32 (10), 6-21.
- Mease, P., Arnold, L.M., Bennett, R., Boonen, A., Buskila, D., Carville, S... Crofford, L. (2007). Fibromyalgia syndrome. *J Rheumatol*, 34 (6), 1415-1425.
- Mease, P. (2009). Further strategies for treating fibromyalgia: the role of serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors. *Am J Med*, 122(12), 44-55.
- Mease, P.J., Dundon, K., Sarzi-Puttini, P. (2011). Pharmacotherapy of fibromyalgia. *Best Practuce & Research Clinical Rheumatology*, 25, 285-297.
- Medeiros, L. (2005). *Opióides*. Lisboa: Permanyer Portugal.
- Metz, A.E., Yau, H.J., Centeno, M.V., Apkarian, A.V. e Martina, M. (2009). Morphological and functional reorganization of rat medial prefrontal cortex in neurophatic pain. *Proc Nat Ac Scie (PNAS)*, 106(7), 2423-2428.
- Middleton, G.D., McFarlin, J.E., e Lipsky, P.E. (1994). The prevalence and clinical impact of fibromyalgia in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*, 37(8), 1181-1188.
- Miller, L.J., e Kubes, K.L. (2002). Serotonergic agents in the treatment of fibromyalgia syndrome. *Ann Pharmacother*, 36, 707-712.
- Mogil, J.S. (2012). Sex differences in pain and pain inhibition: multiple explanation of a controversial phenomenon. *Nat Rev Neurosci*, 13(12), 859-866.
- Moldofsky, H. (2002). Management of sleep disorders in fibromyalgia. *Rheum Dis Clin North Am*, 28(2), 353-365.
- Moreno, R.A., Moreno, D.H., e Soares, M.B. (1999). Psicofarmacologia de antidepressivos. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, 21, 24-40.

- Naish, J., Court, D.S., e Revest, P. (2009). *Medical sciences*. New York, EUA: Elsevier.
- National Fibromyalgia Association. Diagnosis. Acesso em 18 de Fevereiro de 2014, disponível em http://fmaware.org/PageServerda3b.html?pagename=fibromyalgia_diagnosed
- Neeck, G. (2002). Pathogenic mechanisms of fibromyalgia. *Ageing Res Rev*,1(2):243-55.
- Neto, O.A., e Machado, A. (2009). *Dor: Principios e prática*. Porto Alegre, Brasil: Artmed.
- Ngian, G., Guymer, E.K., e Littlejohn, G.O. (2011). The use of opioids in fibromyalgia. *International Journal of Rheumatic Diseases*, 14, 16-11.
- Nicassio, P.M., Moxham, E.G., Schuman, C.E., e Gevirtz, R.N. (2002). The contribution of pain, reported sleep quality, and depressive symptoms to fatigue in fibromyalgia. *Pain*, 100(3), 271-279.
- Nitin, A., Pacher, P., Tegeder, I., Amaya, F., Constantin, C. E., Brenner, G. J,...Kuner, R. (2007). Cannabinoids mediate analgesia largely via peripheral type 1 cannabinoid receptors in nociceptors. *Nat Neurosci*, 10(7), 870-879.
- Norregaard, J., Volkmann, H., e Danneskiold-Samsoe, B. (1995). A randomized controlled trial of citalopram in the treatment of fibromyalgia. *Pain*, 61(3), 445-449.
- O'Malley, P.G., Balden, E., Tomkins, G., Santoro, J., Kroenke, K., e Jackson, J.L. (2000). Treatment of fibromyalgia with antidepressants: a meta-analysis. *J Gen Intern Med*, 15(9), 659-666.
- Offenbaecher, M., Bondy, B., de Jong, S., Glatzeder, K., kruger, M., Schoeps, P., e Ackennheil, M. (1999). Possible association of fibromyalgia with a polymorphism in the regulatory region. *Arthritis Rheum*, 42(11), 2482-2488.
- Ossipov, M.H., Dussor, G.O., e Porreca, F. (2010). Central modulation of pain. *The Journal of Clinical Investigation*, 120(11), 3779-3787.
- Palmer, R.H., Periclou, A. e Banerjee, P. (2010). Milnacipran: a selective serotonin and norepinephrine dual reuptake inhibitor for the management of fibromyalgia. *Ther Adv Musculoskel Dis*, 2(4), 201-220.
- Patel, N.B. (2010). Physiology of Pain. In Kopf, A e Patel, N.B (Eds.), *Guide to Pain Management in Low-resource Settings* (pp. 13-17). Seattle, EUA: IASP.

- Penadés, I.C. (2002). Fibromialgia y otras formas de dolor musculoesquelético. Acesso em 7 de Fevereiro de 2014, disponível em Asociación Española de Pediatría: <http://www.aeped.es/protocolos/reumat/index.htm>.
- Portal da saúde. (1 de Novembro de 2005), Cuidados Paliativos: Dor. Acesso em 16 de Fevereiro de 2014, disponível em <http://www.portaldasaude.pt/portal/conteudos/enciclopedia+da+saude/ministerios+saude/cuidados+paliativos/dor.htm>
- Prescott, S.A., Ma, Q., e De Koninck, Y. (2014). Normal and abnormal coding of somatosensory stimuli causing pain. *Nature neuroscience*, 17, 183-191.
- Queiroz, L.P. (2013). Worldwide epidemiology of fibromyalgia. *Curr Pain Headache Rep*, 17 (8).
- Ramos-Remus, C., Salcedo-Rocha, A.L., Prieto-Parra, R.E., e Galvan-Villegas, F. (2000). How important is patient education? *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 14 (4), 689-703.
- Recla, J.M. (2010). New and emerging therapeutic agents for the treatment of fibromyalgia: an update. *J of pain res*, 3, 89-103.
- Reid, G.J., Lang, B.A., e McGrath, P.J. (1997). Primary juvenile fibromyalgia: psychological adjustment, family functioning, coping, and functional disability. *Arthritis Rheum*, 40 (4), 752 – 760.
- Ribeiro, L. S., e Proietti, F.A. (2005). Fibromialgia e estresse infeccioso: possíveis associações entre a síndrome de fibromialgia e infecções viróticas crônicas. *Rev. Bras. Reumatol.*, 45 (1), 20-29. Riberto, M., e Pato, T.R. (2004). Fisiopatologia da fibromialgia. *Acta Fisiatr*, 11 (2), 78-81.
- Rosen, G., Willoch, F., Bartenstein, P., Berner, N., e Rosjo, S. (2001). Neurophysiological processes underlying the phantom limb pain experience and the use of hypnosis in its clinical management: an intensive examination of two patients. *Int J Clin Exp Hypn*, 49(1), 38-55.
- Russell, I.J., Vaeroy, H., Javors, M., e Nyberg, F. (1992). Cerebrospinal fluid biogenic amine metabolites in fibromyalgia/fibrositis syndrome and rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, 35(5), 550-556.
- Russell, I.J., Orr, M.D., Littman, B., Vipraio, G.A., Alboukrek, D., Michalek, J.E... MacKillip, F. (1994). Elevated cerebrospinal fluid levels of substance P in patients with the fibromyalgia syndrome. *Arthritis Rheum*, 37 (11), 1593-1601.

- Russel, I.J. (2006). Fibromyalgia syndrome: approach to management. *Primary Psychiatry*, 13(9), 76-84.
- Russo, E.B. (2008). Cannabinoids in the management of difficult to treat pain. *Therapeutics and Clinical Risk Management*, 4(1), 245–259.
- Şahin,O., Yildiz, S., Yildiz, N., Yaşar, M., e Kaptanoğlu, E. (2011). Evaluation of Autonomic Nervous System Dysfunction in Fibromyalgia. *Turk J Phys Med Rehab*, 57, 62-5.
- Sarchielli, P., Di Filippo, M., Nardi, K., e Calabresi, P. (2007). Sensitization, glutamate, and the link between migraine and fibromyalgia. *Curr Pain Headache Rep*, 11(5), 343-351.
- Sarzi-Puttini, P., Atzeni, F., Di Franco, M., Lama, N., Batticciotto, A., Iannuccelli, C...Valesini, G. (2008). Anti-polymer antibodies are correlated with pain and fatigue severity in patients with fibromyalgia syndrome. *Autoimmunity*, 41(1), 743-749.
- Sarzi-Puttini, P., Buskila, D., Carrabba, M., Doria, A., e Arzeni, F. (2008). Treatment Strategy in Fibromyalgia Syndrome: Where are we Now?. *Semin Arthritis Rheum*, 37, 353-365.
- Sarzi-Puttini, P., Torta, R., Marinangeli, F., Biasi, G., Spath, M., Buskila, D,...Atzeni, F. (2008). Fibromyalgia syndrome: the pharmacological treatment options. *Rheumatismo*, 60(1), 50-58.
- Sawynok, J., Esser, M.J., e Reid, A.R. (2001). Antidepressants as analgesics: An overview of central and peripheral mechanisms of action. *J Psych Neurosci*, 26(1), 21-29.
- Schmidt-Wilcke, T., e Clauw, D. J. (2011). Fibromyalgia: from pathophysiology to therapy. *Nat Rev Rheumatol*, 7 (9), 518-527.
- Seeley, R.R., Stephens, T.D., e Tate, P. (2003). *Anatomia & Fisiologia* (6ª Edição). Loures, Portugal: Lusociência.
- Seminowicz, D.A, Wideman, T. H., Naso, L., Hatami-Khoroushahi, Z., Fallatah, S., Ware, M.A, ... Stone, L.S. (2011). Effective treatment of chronic low back pain in humans reverses abnormal brain anatomy and function. *J Neurosci*, 31(20), 7540-7550.
- Shrikhande, A.A., Schulman, R.A., Lerner, B.S., e Moroz, A. (2011). Acupuncture for Treatment of Chronic Low-Back Pain Caused by Lumbar Spinal Stenosis: A Case Series. *Medical Acupuncture*, 23(3), 187-191.

- Silva, G., e Lage, L. (2006). Yoga and Fibromyalgia. *Rev Bras Reumatol*, 46(1), 37-39.
- Sinatra, R.S., Jahr, J.S., e Watkins-Pitchford, J.M. (2011). *The essence of analgesia and analgesics*. New York, EUA: Cambridge.
- Skrabek, R.Q., Galimova, L., Ethans, K., e Perry, D. (2008). Nabilone for the treatment of pain in fibromyalgia. *J Pain*, 9(2), 164-173.
- Sluka, K.A., Bjordal, J.M., Marchand, S., e Rakel, B.A. (2013). What Makes Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation Work? Making Sense of the Mixed Results in the Clinical Literature. *Phys Ther*, 93(10), 1397-1402.
- Smith, H. S., e Barkin, R. L. (2010). Fibromyalgia syndrome: a discussion of the syndrome and pharmacotherapy. *Am J Ther*, 17, 418-439.
- Smith, H.S., Bracken, D., e Simth, J.M. (2010). Duloxetine: A Review of Its Safety and Efficacy in Management of Fibromyalgia Syndrome. *Journal of Central Nervous System Disease*, 2, 57-72.
- Smith, H.S., Bracken, D., e Smith, J.M. (2011). Pharmacotherapy for fibromyalgia. *Frontiers in Pharmacology*, 2(17), 1-14.
- Sociedade Portuguesa de Reumatologia. Fibromialgia: classificação pela OMS. Acesso em 21 de Março de 2014, disponível em <http://www.spreumatologia.pt/doencas/fibromialgia/classificacao-pela-oms/63>.
- Sorensen, J., Bengtsson, A., Backman, E., Henriksson, K.G., e Bengtsson, M. (1995). Pain analysis in patients with fibromyalgia. Effects of intravenous morphine, lidocaine and ketamine. *Scand J Rheumatol*, 24(6), 360-365.
- Soyfoo, M.S., e Cogan, E. (2012). Diagnostic and Prognostic Features of Sjögren's Syndrome. In *Insights and Perspectives in Rheumatology*, InTech. Acesso em 12 de Fevereiro de 2014, disponível em <http://www.intechopen.com/books/insights-and-perspectives-in-rheumatology/diagnostic-and-prognostic-features-of-sjo-gren-s-syndrome>
- Spaeth, M., Bennett, R.M., Benson, B.A., Wang, Y.B., Lai, C., e Choy, E.H. (2012). Sodium oxybate therapy provides multidimensional improvement in fibromyalgia: results of an international phase 3 trial. *Ann Rheum Dis*, 71, 935-942.
- Staud, R.C., e Smitherman, M.L. (2002). Peripheral and central sensitization in fibromyalgia: pathogenic role. *Curr. Pain Headache Rep*, 6(4), 259-266.
- Staud, R., Vierck, C.J., Robinson, M.E., e Price, D.D. (2005). Effects of the N-methyl-D-aspartate receptor antagonist dextromethorphan on temporal summation of pain

- are similar in fibromyalgia patients and normal control subjects [abstract]. *J Pain*, 6(5), 323-332.
- Staud, R., e Koo, E.B. (2008). Are cannabinoid a new treatment option for pain in patients with fibromyalgia ?. *Nature Clinical Practice Rheumatology*, 4(7), 348-349.
- Staud, R. (2010). Pharmacological Treatment of Fibromyalgia Syndrome. New developments. *Drugs*, 70(1), 1-14.
- Straube, S., Derry, S., Moore, R.A., e McQuay, H.J. (2010). Pregabalin in fibromyalgia: meta-analysis of efficacy and safety from company clinical trial reports. *Rheumatology (Oxford)*, 49(4), 706-715.
- Sukys-Claudino, L., Moraes, W.S., Tufik, S., e Poyares, D. (2010). Novos sedativos hipnóticos. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, 32(3), 288-293.
- Sumpton, J.E., e Moulin, D.E. (2008). Fibromyalgia: Presentation and management with a focus on pharmacological treatment. *Pain Res Manage*, 13(6), 477-483.
- Swick, T.J. (2011). Sodium oxybate: a potential new pharmacological option for the treatment of fibromyalgia syndrome. *Ther Adv Musculoskel Dis*, 3(4), 167-178.
- Tamilselvam, P., Sekar, I., Manickam, S., e subramanian, K. (2011). A review on fibromyalgia and its fadigue. *IJDFR*, 2(3), 93-99.
- Tanriverdi, F., Karaca, Z., Unluhizarci, K., e Kelestimur, F. (2007). The hypothalamo-pituitary-adrenal axis in chronic fatigue syndrome and fibromyalgia syndrome. *Stress*, 10(1), 13-25.
- Thieme, K., Turk, D.C., e Flor, H. (2004). Comorbid depression and anxiety in fibromyalgia syndrome: relationship to somatic and psychosocial variables. *Psychosom Med*, 66(6), 837-844.
- Thompson, M.E., e Barkhuizen, A. (2003). Fibromyalgia, hepatitis C infection, and the cytokine connection. *Curr Pain Headache Rep*, 7(5), 342-347.
- Tofferi, J.K., Jackson, J.L., e O'Malley, P.G. (2004). Treatment of fibromyalgia with cyclobenzaprine: A meta-analysis. *Arthritis & Rheumatism*, 51(1), 9-13.
- Tomas, C., Newton, J., e Watson, S. (2013). A review of hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in chronic fatigue syndrome. *ISRN Neuroscience*, 2013(784520), 1-8.
- Traynor, L.M., Thiessen, C.N., e Traynor, A.P. (2011). Pharmacotherapy of fibromyalgia. *Am J Health-Syst Pharm*, 68 (14), 1307-1319.

- Urruela, M.A., e Suarez-Almazor, M.E. (2012). Acupuncture in the Treatment of Rheumatic Diseases. *Curr Rheumatol Rep*, 14(6), 589-597. Doi: 10.1007/s11926-012-0295-x
- Velkuru, V., e Colburn, K. (2009). Fibromyalgia. *Primary Care Reports*, 15 (2), 13-24.
- Vergne-Salle, P., Dufaure-Lombard, C., Bonnet, C., Simon, A., Tréves, R., Bonnabau, H., e Bertin, P. (2011). A randomised, double-blind, placebo-controlled trial of dolasetron, a 5-hydroxytryptamine 3 receptor antagonist, in patients with fibromyalgia. *European Journal of Pain*, 15(5), 509-514.
- Villanueva, V.L., Valía, J.C., Cerdá, G., Monsalve, V., Byona, M.J., e Andrés, J. (2004). Fibromialgia: diagnóstico y tratamiento. El estado de la cuestión. *Rev Soc Esp Dolor*, 11, 430-443.
- Vitton, O., Gendreau, M., Gendreau, J., Kranzler, J., e Rao, S.G. (2004). A double-blind placebo-controlled trial of milnacipran in the treatment of fibromyalgia. *Hum Psychopharmacol*, 19 (1), 27-35.
- Watkins, L.R., Milligan, E.D., e Majer, S.F. (2003). Glial proinflammatory cytokines mediate exaggerated pain states: implications for clinical pain. *Adv Exp Med Biol*, 521, 1-21.
- Wierwille, L. (2012). Fibromyalgia; Diagnosing and managing a complex syndrome. *J Am Acad Nurse Pract*, 24(4), 184-92.
- Wolfe, F., Smithe, H.A., Yunus, M.B., Bennett, R.M., Bombardier, C., Goldenberg, D.L...Sheon, R.P. (1990). The American College of Rheumatology criteria for the classification of fibromyalgia. Report of the Multicenter Criteria Committee. *Arthritis Rheum*. 33(2) 160-172.
- Wolfe, F., Cathey, M.A., e Hawley, D.J. (1994). Double-blind placebo controlled trial of fluoxetine in fibromyalgia. *Scandinavian Journal of Rheumatology*, 23(5), 255-259.
- Wolfe, F., Anderson, J., Harkness, D., Bennett, R.M., Caro, X.J., Goldenberg, D.L., Russell, I.J., e Yunus, M.B. (1997). A prospective, longitudinal, multicenter study of service utilization and costs in fibromyalgia. *Arthritis Rheum*, 40, 1560-1570.
- Wolfe, F., e Michaud, K. (2004). Severe rheumatoid arthritis (RA), worse outcomes, comorbid illness, and sociodemographic disadvantage characterize RA patients with fibromyalgia. *J Rheumatol*, 31(4), 695-700.
- Wolfe, F., Clauw, D.J., Fitzcharles, M.A., Goldenberg, D.L., Katz, R.S., Mease, P... Yunus, M.B. (2010). The American College of Rheumatology preliminary

- diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity. *Arthritis Care Res*, 62 (5), 600-610.
- Woo, P., Laxer, R.M., e Sherry, D.D. (2007). Amplified musculoskeletal pain. In Woo P, Laxer RM, Sherry DD. *Pediatric Rheumatology in Clinical Practice* (pp. 155-165). Springer, London.
- Woolf, C.J. (1983). Evidence for a central component of post-injury pain hypersensitivity. *Nature*, 306 (5944), 686 – 688.
- Woolf, C.J., e Salter, M.W. (2000). Neuronal plasticity: increasing the gain in pain. *Science*, 288(5472), 1765–1769.
- Woolf, C.J. (2010). What is this thing called pain?. *J Clin Invest*, 120 (11):3742– 3744.
- Woolfolk, R.L., Allen, L.A., e Apter, J.T (2012). Affective-Cognitive Behavioral Therapy for Fibromyalgia: A Randomized Controlled Trial. *Pain Res Treat* 2012, 1-6.
- Wurtman, R.J. (2010). Fibromyalgia and the complex regional pain syndrome: similarities in pathophysiology and treatment. *Metabolism*, 59 (1), 37-40.
- Younger, J., e Mackey, S. (2009). Fibromyalgia symptoms are reduced by low-dose naltrexone: a pilot study. *Pain Med*, 10(4), 663–672.
- Younger, J., Noor, N., McCue, R., e Mackey, S. (2013). Low-dose naltrexone for the treatment of fibromyalgia: findings of a small, randomized, double-blind, placebo-controlled, counterbalanced, crossover trial assessing daily pain levels. *Arthritis Rheum*, 65(2), 529-538.
- Younger, J., Parkitny, L., e McLain, D. (2014). The use of low-dose naltrexone (LDN) as a novel anti-inflammatory treatment for chronic pain. *Clin Rheumatol*, 33(4), 451-459.
- Yunus, M.B., Masi, A.T., e Calabro, J.J. (1981). Primary fibromyalgia (fibrositis). Clinical study of 50 patients with matched normal controls. *Semin Arthritis Rheum*, 11(1), 151-171.
- Yunus, M.B., Masi, A.T. (1985). Juvenile primary fibromyalgia syndrome: a clinical study of thirty-three patients and matched normal controls. *Arthritis Rheum*, 28 (2), 138-145.
- Yunus, M.B. (2007). Fibromyalgia and overlapping disorders: The unifying concept of central sensitivity syndromes. *Semin Arthritis Rheum*, 36 (6), 339-356.

- Yunus, M.B. (2008). Central sensitivity syndromes: a new paradigm and group nosology for fibromyalgia and overlapping conditions, and the related issue of disease versus illness. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 37(6), 339–52.
- Zammit, G.K., Weiner, J., Damato, N., Sillup, G.P., e McMillan, C.A. (1999). Quality of life in people with insomnia. *Sleep*, 22 (2),379-385.
- Zareba, G. (2008). New treatment options in the management of fibromyalgia: role of pregabalin. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 4(6), 1193-1201.
- Zhao, M.G., Toyoda, H., Wang, Y.K., e Zhuo, M. (2009). Enhanced synaptic long-term potentiation in the anterior cingulate cortex of adult wild mice as compared with that in laboratory mice. *Molecular Brain*, 2(11), 1-6.

ANEXOS

Anexo 1

Segunda fase do questionário de diagnóstico segundo os novos critérios de diagnóstico do American College of Rheumatology (ACR) de 2010 (Adaptado de Claw, 2014).

2. Para cada um dos sintomas listados abaixo, utilize a seguinte escala para indicar a gravidade da sintomatologia durante os últimos 7 dias.

- Sem problemas ;
- Leve sintomatologia: geralmente leve ou intermitente ;
- Problema moderado;
- Problema grave: problemas contínuos ou que afetam a qualidade de vida.

	Sem problemas	Leve sintomatologia	Moderado	Severo
A. Fadiga	☐	☐	☐	☐
B. Problemas cognitivos ou somáticos	☐	☐	☐	☐
C. “waking unrefreshed”	☐	☐	☐	☐
	0	1	2	3

3. Durante os últimos 6 meses teve algum dos seguintes sintomas?

	0	1
A. Dor ou cólicas no abdômen inferior	☐	☐
B. Depressão	☐ Não	☐ Sim
C. Cefaleia	☐ Não	☐ Sim