

Catarina Sofia dos Santos Pedreira Gomes

Fibromialgia: Etiologia, Diagnóstico e Tratamento

Universidade Fernando Pessoa

Porto, 2020

Catarina Sofia dos Santos Pedreira Gomes

Fibromialgia: Etiologia, Diagnóstico e Tratamento

Universidade Fernando Pessoa

Porto, 2020

Catarina Sofia dos Santos Pedreira Gomes

Fibromialgia: Etiologia, Diagnóstico e Tratamento

Projeto de graduação apresentado à Universidade Fernando Pessoa
como parte dos requisitos para obtenção do grau de
Mestre em Ciências Farmacêuticas

Universidade Fernando Pessoa

Porto, 2020

Resumo

A fibromialgia é uma síndrome clínica reumática crônica, caracterizada por um quadro de dor musculoesquelética generalizada e uma multiplicidade de sintomas como fadiga, distúrbios do sono, alterações cognitivas, cefaleias e depressão, causando grande sofrimento e incapacidade no paciente. A sua etiologia ainda não foi totalmente esclarecida, prejudicando seriamente a elaboração de condutas terapêuticas realmente eficazes.

Esta doença afeta cerca 2,5% da população, apresentando incidência máxima em mulheres jovens e de meia-idade. No entanto, esta condição pode afetar pacientes de qualquer faixa etária e gênero.

A fibromialgia é uma condição clínica de etiologia multifatorial que somente pode ser diagnosticada através de um exame clínico que envolve uma anamnese e a análise de resultados de exames complementares de diagnóstico. Contudo, uma série de tratamentos encontram-se disponíveis, tanto farmacológicos como não farmacológicos. O tratamento deve ser multidisciplinar, individualizado, contar com a participação ativa do doente e basear-se em modalidades farmacológicas e não farmacológicas singulares ou combinadas. Embora os tratamentos disponíveis para a fibromialgia não permitam uma remissão completa dos sintomas, em geral beneficiam significativamente o estado de saúde e a qualidade de vida dos pacientes, não existindo até à atualidade cura para esta doença.

O objetivo deste estudo foi reunir e sintetizar a informação disponível sobre a fibromialgia, principalmente no que se refere aos critérios de diagnóstico, fisiopatologia e tratamentos farmacológicos e não farmacológicos existentes.

Palavras-chave: Fibromialgia, etiologia, fisiopatologia, diagnóstico, tratamento farmacológico, tratamento não farmacológico

Abstract

Fibromyalgia is a clinical and chronic rheumatic syndrome characterised by diffuse musculoskeletal pain and other symptoms such as fatigue, sleep disturbances, cognitive dysfunctions, headaches, and depression, causing great suffering and disability in the patients. The pathophysiology of fibromyalgia remains unclear, what seriously undermines the development of effective therapeutic approaches.

This disease affects 2,5 % of the population, with a peak incidence in young and middle-aged women. However, this condition can affect patients of both genders and at any age. Fibromyalgia is a clinical condition with a multifactorial etiology, which only can be diagnosed by clinical examination involving an anamnesis and analysis of the results of diagnostic complementary exams. However, a number of treatments are available, both pharmacological and non-pharmacological. The treatment should be multidisciplinary, individualized, count on the active participation of the patient, and be based on singular or combined pharmacological and nonpharmacological modalities. Although the available treatments for fibromyalgia do not provide a complete remission of symptoms, they significantly benefit the health status and quality of life of patients. Even though, no cure currently exists.

The aim of this study was to gather and synthesise the information available on fibromyalgia, especially regarding to diagnosis criteria, pathophysiology, and existing pharmacological and non-pharmacological treatments.

Keywords: Fibromyalgia, etiology, pathophysiology, diagnosis, pharmacological treatment, non-pharmacological treatment

Agradecimentos

À minha orientadora, Professora Doutora Catarina Lemos, por toda ajuda disponibilizada, apoio e motivação.

Aos meus pais, pelo apoio e pela oportunidade que com muito esforço me proporcionaram o realizar do meu sonho em ser Farmacêutica.

Ao meu irmão Filipe Gomes por me aturar nos momentos mais complicados que tive no decorrer desta etapa académica.

Aos professores da Universidade Fernando Pessoa por partilharem comigo sem receios os seus conhecimentos.

A todo o corpo não docente da Universidade Fernando Pessoa que se demonstraram sempre disponíveis com um sorriso para me auxiliar quando lhes solicitava

À Universidade Fernando Pessoa de que tenho tanto orgulho, e que conjuntamente com a minha família contribuíram para o meu CRESCER pessoal e profissional.

Índice

Resumo	i
Abstract	ii
Agradecimentos	iii
Índice	iv
Índice de Figuras	vi
Índice de Tabelas	vii
Lista de Abreviaturas	viii
I. Introdução	1
1.1. Metodologia	2
II. Fibromialgia – Abordagem ao tema	3
2.1. Evolução histórica e conceitos.....	3
2.2. Epidemiologia da fibromialgia	6
2.3. Etiologia e fisiopatologia da fibromialgia	9
i. Distúrbios no processamento da dor – Desregulação das vias inibitórias descendentes e da via nociceptiva ascendente da dor.....	9
iii. Anomalias na libertação de neurotransmissores – Via da noradrenalina.....	12
iv. Recetores da serotonina	13
v. Desregulação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal	15
vi. Fatores genéticos, ambientais e imunológicos	16
III. Fibromialgia – O desafio do diagnóstico	19
3.1. Critérios de diagnóstico	19
IV. Tratamento	26
4.1. Tratamento farmacológico	27
i. Inibidores do transporte das aminas biogénicas (antidepressivos):	27
a) Antidepressivos tricíclicos.....	27

ii. Inibidores seletivos da recaptção de serotonina.....	28
iii. Inibidores seletivos da recaptção de serotonina e noradrenalina.....	28
iv. Precusores da serotonina.....	29
v. Antagonistas dos recetores do N-metil-D-aspartato.....	30
vi. Anticonvulsivantes.....	30
vii. Analgésicos.....	31
viii. Sedativos.....	32
ix. Hormonas e suplementos.....	32
x. Outros fármacos.....	33
4.2. Tratamentos não farmacológicos.....	35
i. Exercício físico.....	35
ii. Programas de educação para a saúde.....	37
iii. Terapia cognitivo-comportamental.....	38
iv. Fisioterapia.....	39
v. Acupuntura.....	39
vi. Eletroestimulação transcutânea eléctrica nervosa.....	41
vii. Educação alimentar/dieta.....	42
VI. Discussão.....	44
VII. Conclusão.....	47
VIII. Referências bibliográficas.....	48
ANEXO I – Questionário de Avaliação da Fibromialgia Revisto, versão portuguesa (adaptado de <i>Norma nº 017/2016, DGS 2017</i>).....	65

Índice de Figuras

Figura 1 – Processamento nervoso de um estímulo.....	10
Figura 2 – Síntese do neurotransmissor serotonina	11
Figura 3 – Ciclo da serotonina.....	12
Figura 4 – Síntese da noradrenalina e dopamina.	13
Figura 5 – Localização dos tender points	19
Figura 6 – Algoritmo decisório clínico para o diagnóstico de fibromialgia.....	24

Índice de Tabelas

Tabela 1 – Critérios major e minor para o diagnóstico da síndrome da fibromialgia juvenil ..	8
Tabela 2 – Critérios preliminares de diagnóstico para a fibromialgia	21
Tabela 3 – Alimentos recomendados e contraindicados, usados em programas nutricionais para doentes com fibromialgia.....	43

Lista de Abreviaturas

5-HT – Serotonina

ACR – Colégio Americano de Reumatologia, do inglês *American College of Rheumatology*

ACTH – Hormona adrenocorticotrófica, do inglês *adrenocorticotropic hormone*

APDF – Associação Portuguesa de Doentes com Fibromialgia

ATC – Antidepressivos tricíclicos

Ca²⁺ – Ião cálcio

CPK – Creatinofosfoquinase

CRH – Hormona libertadora de corticotrofina, do inglês *corticotropin-releasing hormone*

DGS – Direção Geral de Saúde

FDA – do inglês *Food and Drug Administration*

FIQR – Questionário do Impacto da Fibromialgia Revisto, do inglês *Revised Fibromyalgia Impact Questionnaire*

HPA – Hipotálamo-hipófise-adrenal

IMC – Índice de massa corporal

jFMS – Síndrome da fibromialgia juvenil, do inglês *juvenile fibromyalgia syndrome*

MYOS – Associação Nacional Contra a Fibromialgia e Fadiga Crónica

NA – Noradrenalina

NT – Neurotransmissor

OMS – Organização Mundial de Saúde

PCRas – Proteína C reativa de alta sensibilidade

SNRI – Inibidores seletivos da recaptção de serotonina e noradrenalina, do inglês *serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor*

SS – Escala de gravidade dos sintomas, do inglês *Severity scale*

SSRI – Inibidores seletivos da recaptção de serotonina, do inglês *selective serotonin reuptake inhibitor*

TENS – Eletroestimulação transcutânea, do inglês *transcutaneous electrical nerve stimulation*

TrpOH – Triptofano hidroxilase

VMAT – Transportador das monoaminas vesiculares, do inglês *vesicular monoamine transporter*

WPI – Índice de dor generalizada, do inglês *Widespread Pain Index*

I. Introdução

As doenças reumáticas são definidas como “doenças e alterações funcionais do sistema musculoesquelético de causa não traumática” (Direção Geral de Saúde, 2004). Este grupo de doenças é constituído por mais de uma centena de entidades, com vários subtipos, podendo ser agudas, recorrentes ou crónicas e afetam pessoas de todas as idades e géneros. São causa frequente de incapacidade e quando não diagnosticadas e/ou tratadas atempadamente podem originar graves e desnecessárias repercussões a nível médico, social e económico (Woolf, 2015; EpiReumaPt, 2015).

Entre as doenças reumáticas temos a fibromialgia. É definida como uma síndrome reumatológica dolorosa crónica, caracterizada pela distribuição generalizada de queixas álgicas, com ausência de processos inflamatórios articulares ou musculares de etiologia pouco clarificada, que afeta, maioritariamente, o género feminino (Domingues e Branco, 2008; Marques *et al.*, 2017). Trata-se de uma condição clínica complexa e é o segundo motivo que leva os doentes à consulta de reumatologia, sendo precedida apenas pela osteoartrite (Goldenberg *et al.*, 2004).

Os portadores desta condição apresentam uma variedade de sintomas: rigidez matinal, distúrbios do sono, fadiga crónica, cefaleias, ansiedade, depressão, transtornos comportamentais, alterações cognitivas como seja a memória, dificuldade de concentração, parestesias/disestesias e irritabilidade (Cardoso *et al.*, 2005; Bazzichi *et al.*, 2011). Esta heterogeneidade sintomática torna difícil o seu diagnóstico e consequente tratamento, tornando a fibromialgia num foco principal de investigação e num desafio para a ciência (Williams e Clauw, 2009; Wallace, 2014).

A presente monografia tem como objetivo uma revisão bibliográfica sobre a fibromialgia, sistematizando a informação disponível referente à etiologia, critérios de diagnóstico e tratamentos disponíveis, do âmbito farmacêutico ou não farmacêutico, que são relatados como eficazes na amenização e na melhoria da qualidade de vida dos pacientes.

1.1. Metodologia

Para a realização deste estudo efetuou-se uma pesquisa bibliográfica nos motores de busca *PubMed*, *Cochrane Database of Systematic Reviews* e *B-on*, recorrendo a diversas palavras-chave: fibromialgia, síndrome fibromiálgica, e ainda estas combinadas com os seguintes termos: diagnóstico, tratamento farmacológico, tratamento não farmacológico, terapias alternativas, etiologia, ou, em inglês: *fibromyalgia*, *fibromyalgic syndrome*, *diagnosis*, *pharmacological treatment*, *non-pharmacological treatment*, *alternative therapies*, *etiology*. A pesquisa realizada teve em atenção a data das publicações, pelo que foram consideradas publicações com data anterior até 15 anos, excetuando aquelas que se consideraram relevantes. Após a leitura do resumo, selecionaram-se os artigos, segundo os critérios de relevância previamente estabelecidos: 1) Estudos de meta-análise, ensaios randomizados e revisões sistemáticas; 2) número de palavras-chave em comum; 3) similaridade entre o tema deste trabalho e o título dos artigos encontrados. Utilizaram-se ainda alguns livros e páginas *online* que se consideraram relevantes. Obteve-se um total de 179 referências bibliográficas.

II. Fibromialgia – Abordagem ao tema

2.1. Evolução histórica e conceitos

Embora a designação fibromialgia seja recente (descrita no século XX, na década de 70), os relatos de quadros que relembram esta síndrome são seculares (Wallace e Clauw, 2005).

Ao longo dos anos existiram inúmeras atribuições nominais à dor muscular crônica. Hipócrates já a descrevia como o “reumatismo das histéricas” ao relatar casos de mulheres com dor generalizada, associada na altura a um importante comportamento psiquiátrico (Ellis, 2008). Smythe (1989) refere a existência de relatos bíblicos nos quais já se encontravam personagens com perturbações do sono, dores corporais e cansaços associados, sintomatologia hoje a associada a esta síndrome. Porém, tais sintomas poderiam pertencer também aos mais diversos distúrbios, pois na época não existia conhecimento sobre o assunto.

Na literatura médica europeia existem, desde o século XVI, descrições de dor e sofrimento musculoesquelético, feitas pelo físico francês Guillaume de Baillou, que escreveu pela primeira vez sobre o reumatismo muscular e referiu as manifestações clínicas da dor muscular e articular (Domingues e Branco, 2008). Mais tarde, em 1824, William Balfour, um médico britânico, descreveu uma dor identificada somente à palpação de certas vértebras (Wallace e Clauw, 2005; Domingues e Branco, 2008).

Em 1843, Froriep identificou pacientes portadores de “reumatismo”, sendo o primeiro médico a descrever estruturas duras (nódulos), circunscritas e dolorosas ao nível dos músculos, detetadas nos seus pacientes pela prática de massagens usadas no tratamento de perturbações musculoesqueléticas (Smythe, 1989; Carvalho, 1996; Martínez, 2003).

Sir William Gowers, em 1904, introduziu, por analogia com o termo “*cellulitis*”, o termo “*fibrositis*” (ou fibrosite) para descrever síndromes dolorosas musculares regionais, sugerindo a inflamação do tecido muscular fibroso e eventuais nódulos como causa desta condição, apesar da ausência de apoio laboratorial para esta teoria. Raph Stockman, subsequentemente ao trabalho de Gowers, relatou a existência de alterações histológicas nos nódulos caracterizantes do “reumatismo não articular” resultantes de “hiperplasia inflamatória do tecido conectivo”, atribuindo esta reação a pequenas

colónias de microrganismos que invadem o tecido (Bennett, 1981). A terminologia “*fibrositis*” prevaleceu por várias décadas, devido ao facto dos estudos histológicos terem sido suspensos. Investigações subsequentes, que decorreram na primeira metade do século XX, não conseguiram confirmar as ditas alterações inflamatórias referidas anteriormente, questionando assim a sua existência (Hadler, 1986). Alguns autores apontaram também a possibilidade de os sintomas terem um carácter psicológico e outros sugeriram que o termo “reumatismo de tensão” poderia ser o termo mais conciliador, mas as suas causas não foram definidas (Smythe, 1989).

“Reumatismo muscular”, “reumatismo dos tecidos moles”, “reumatismo psicogénico”, “mielastenia”, “*tender lady syndrome*”, “reumatismo não articular” e “mialgias difusas sem etiologia orgânica reconhecida” foram algumas das terminologias usadas pelos especialistas para se referir a esta condição, para além das já citadas (Raspe e Croft, 1995; Clauw, 2009; Heymann *et al.*, 2017).

Entre os anos de 1975 e 1977, Hugh Smythe e Harvey Moldofsky trouxeram contribuições importantes relativamente à identificação e caracterização desta síndrome ao proporem os que seriam designados de primeiros critérios para o diagnóstico da fibromialgia, descrevendo pontos dolorosos específicos (designados *tender points*), alterações do sono durante a fase 4 de sono profundo (n-REM), dor generalizada, rigidez matinal e fadiga (Moldofsky *et al.*, 1975; Smythe e Moldofsky, 1977; Domingues e Branco, 2008).

Yunus e os seus colaboradores (1981) propuseram a utilização do termo fibromialgia, palavra derivada do latim *fibro* (tecido fibroso, presente em ligamentos, tendões e fâscias) e do grego *mio* (tecido muscular), *algos* (dor) e *ia* (condição), devido à falta de evidência de qualquer inflamação (*-itis*) no tecido conectivo destes indivíduos e verificando que nos tecidos fibrosos existia *-algia* (dor) (Weinstenin e Buckwalter, 2005; Williams e Clauw, 2009). A partir daí vários critérios diagnósticos foram sendo elaborados por diferentes grupos de pesquisadores para auxiliarem na investigação e identificação da doença, tendo culminado na realização de um simpósio médico internacional, realizado pelo Colégio Americano de Reumatologia (ACR) e na publicação de um protocolo para o diagnóstico da fibromialgia, no ano de 1990 (Wolfe *et al.*, 1990).

A Organização Mundial de Saúde adotou este protocolo, que foi incluído na Décima Revisão da Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde (CID-10), de 1990, com o código individualizado de M79.7, por se classificar como um transtorno dos tecidos moles (Direção Geral de Saúde, 2017; Romeyke *et al.*, 2017). Refletindo as mudanças e os avanços na Medicina e Tecnologia que aconteceram desde 1990, em 2018 foi lançado a CID-11. A estrutura de codificação e ferramentas eletrónicas foram simplificadas, para permitir que o profissional possa registar os problemas de maneira mais fácil e eficaz. A nova classificação conta com 55 mil códigos únicos para lesões, doenças e causas de morte versus 14.400 da CID-10. Na CID-11 a fibromialgia foi classificada com o código MG30.01, estando inserida no grupo de doenças responsáveis pela dor crónica (World Health Organization, 2018). A fibromialgia foi oficialmente reconhecida através da Declaração de Copenhaga, em 1992, como uma doença reumática, deixando os doentes fibromiálgicos de serem olhados como hipocondríacos (Csillag, 1992; Gremillion, 1998; Latorre-Santiago e Torres-Lacomba, 2017).

Personalidades conhecidas, como Frida Kahlo, Charles Darwin, Alfred Nobel e Florence Nightingale, foram identificadas como doentes fibromiálgicos, após a validação deste conceito, reforçando a credibilidade desta doença (Quartilho, 2004; Wallace e Clauw, 2005).



No ano de 2010, o ACR validou novos critérios preliminares para o diagnóstico da fibromialgia, com base num estudo multicêntrico que contou com a participação de 829 pacientes. Estes critérios foram considerados preliminares devido a terem sido obtidos através de uma pesquisa de relatos dos doentes. Os *tender points* deixaram de ser o elemento central na identificação da doença e foi introduzida uma escala que permite avaliar a dor – o *Widespread Pain Index* (WPI) – e uma escala de gravidade dos sintomas – a *Symptom Severity* (SS) –, ambas baseadas nos sintomas do paciente (dor, fadiga, sono, cognição e sintomas somáticos). Estas permitem uma acurácia diagnóstica maior (90,8%) quando comparadas com os critérios ACR de 1990 (Wolfe *et al.*, 2010).

2.2. Epidemiologia da fibromialgia

De acordo com vários estudos epidemiológicos realizados por reumatologistas nos Estados Unidos da América e no Canadá, a fibromialgia é a terceira doença reumatológica mais comum no adulto, sendo apenas ultrapassada pela artrite reumatóide e pela osteoartrite (Domingues e Branco, 2008; Marques *et al.*, 2017). A sua prevalência varia entre 2% a 8% a mais do que na população em geral nos países industrializados. Na Europa, a média da população afetada por fibromialgia ronda os 2,5% (Bannwarth *et al.*, 2009; Itoh e Kitakoji, 2010; Porter *et al.*, 2010; Clauw, 2014; Marques *et al.*, 2017; Poole e Siegel, 2017).

A taxa de prevalência específica da fibromialgia é de 1,7% do total das doenças reumáticas em Portugal (tabela 1) (EpiReumaPt, 2015).

Tabela 1 – Prevalência das doenças reumáticas em Portugal (adaptado de EpiReumaPt, 2015).

	Prevalência Geral		
Lombalgia	26,4%	29,6%	22,8%
Fibromialgia	1,7%	3,1%	0,1%
Osteoartrose do joelho	12,4%	15,8%	8,6%
Osteoartrose da mão	8,7%	13,8%	3,2%
Osteoartrose da anca	2,9%	3,0%	2,9%
Osteoporose	10,2%	17,0%	2,6%
Patologia periarticular	15,8%	19,1%	12,0%
Artrite reumatoide	0,7%	1,2%	0,3%
Espondilartrites	1,6%	2,0%	1,2%
Lúpus eritematoso sistémico	0,1%	0,2%	0,04%

A fibromialgia é uma doença que não discrimina grupos etários, étnicos ou socioeconômicos e acomete maioritariamente o gênero feminino, sendo este 5 a 9 vezes mais afetado que o masculino (Cardoso *et al.*, 2005; Spaeth, 2009; Salaffi *et al.*, 2016).

As manifestações da fibromialgia tendem a surgir já na vida adulta, iniciando-se entre os 20 e os 50 anos, mas também podem afetar crianças e adolescentes, sendo então designada por síndrome da fibromialgia juvenil (jFMS) (Cardoso *et al.*, 2005).

A jFMS afeta cerca de 25% da população juvenil e, como sucede com os adultos, o gênero feminino é o mais afetado. A sintomatologia é em tudo semelhante, nomeadamente ao nível da dor, ansiedade, fadiga e rigidez. Esta condição acaba por influenciar a fase da adolescência, impedindo por vezes a realização de determinadas atividades próprias das crianças/jovens devido à dor (Offenbächer *et al.*, 2016).

Tal como na fibromialgia do adulto, a etiologia da jFMS também é desconhecida, embora tenha sido relatada a existência de uma associação entre o início dos sintomas e a ocorrência de determinados eventos, como sejam lesões físicas, alterações emocionais, alterações de medicação e infeções virais, nomeadamente as provocadas pelos vírus da hepatite B e C, de EpsteinBarr e do parvovírus, sendo estas últimas duas as comunicadas com maior frequência (Ribeiro e Proietti, 2005).

Relativamente aos critérios de diagnóstico necessários para que se estabeleça o diagnóstico de jFMS, estes diferem dos critérios aplicados na fibromialgia do adulto, nomeadamente porque os atuais parâmetros estabelecidos pelo ACR para diagnóstico em adultos não foram objeto de validação para a idade pediátrica. Sendo assim, são utilizados para análise e estabelecimento desta condição em idade juvenil os critérios propostos por Yunus e Masi em 1985. Estes critérios dividem-se em critérios *major* e *minor* (tabela 1). Para que seja estabelecido o diagnóstico de jFMS, todos os critérios *major* têm de estar presentes concomitantemente com três critérios *minor*, ou então deverá ocorrer a presença de três critérios *major* juntamente com cinco critérios *minor* e quatro *tender points* (Yunus e Masi, 1985; Sanctis *al.*, 2019).

Tabela 2 – Critérios *major* e *minor* para o diagnóstico da síndrome da fibromialgia juvenil (adaptado de Sanctis *et al.*, 2019).

Critérios <i>major</i>	Critérios <i>minor</i>
<ul style="list-style-type: none"> • Dor musculoesquelética em três ou mais áreas do corpo pelo menos durante três meses • Exames laboratoriais sem alterações • Ausência de condições ou causas subjacentes • Identificação de 5 ou mais <i>tender points</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Fadiga • Ansiedade • Alterações do sono • Parestesias • Cefaleias crónicas • Modificações da dor pelo clima, ansiedade/stress ou exercício físico • Alterações intestinais

Apesar do bom prognóstico, doenças reumáticas como a fibromialgia contribuem com uma percentagem significativa nos custos de Saúde: quer custos diretos, com consultas em centros de saúde e hospitais, cuidados de reabilitação e/ou tratamentos, quer indiretos (Romeyke *et al.*, 2017).

Estudos referentes ao impacto económico da fibromialgia propriamente dita na Saúde são escassos. Berger e colaboradores (2007) constataram que a média anual de custos com a saúde de doentes com fibromialgia quando comparados com um grupo controlo é cerca de três vezes superior, rondando os 9573 dólares (cerca de 8640 euros), sendo a medicação prescrita para o alívio da dor o principal fator para o aumento dos gastos em saúde com estes doentes. Se acrescentarmos a esses custos os exames, consultas de especialidade, medicação e outros tratamentos a que esses doentes foram submetidos antes de lhes ser diagnosticada esta enfermidade, os custos disparam, dado que o diagnóstico conclusivo desta doença pode chegar a dois anos (Schaefer *et al.*, 2016).

As doenças reumáticas na sua generalidade, e a fibromialgia em particular, devem ser assumidas como um importante problema socioeconómico, cujo impacto negativo ao nível da saúde pública tem tendência crescente, tendo em conta os atuais estilos de vida e o aumento da esperança média de vida da população (Marques *et al.*, 2017).

2.3. Etiologia e fisiopatologia da fibromialgia

Apesar de ser uma condição reumatológica intensamente estudada, a fisiopatologia da fibromialgia não está totalmente esclarecida (Sarzi-Puttini *et al.*, 2012). Diversas hipóteses têm sido citadas na literatura ao longo dos anos tentando explicar os mecanismos envolvidos na gênese e evolução desta doença (Coaccioli *et al.*, 2008; Goldenberg *et al.*, 2008).

Distúrbios ao nível do processamento da dor, perturbações do sono, alterações no sistema imunitário, no sistema neuroendócrino e ainda a implicação de fatores de origem genética, psicológica, emocional e ambiental fazem parte de alguns dos modelos explicativos para a origem desta doença (Chakrabarty e Zoorob, 2007; Latorre-Santiago e Torres-Lacomba, 2017). Contudo, alterações em apenas um destes fatores não explica a multiplicidade de sintomas presentes na fibromialgia. Desta forma, pressupõe-se que a manifestação e evolução da fibromialgia estará dependente da interação entre os múltiplos fatores anteriormente citados, contribuindo de forma sinérgica para o desenvolvimento, não apenas da dor, mas também dos restantes sintomas que constituem o complexo quadro clínico da fibromialgia (Carvalho *et al.*, 2008; Coaccioli *et al.*, 2008).

i. Distúrbios no processamento da dor – Desregulação das vias inibitórias descendentes e da via nociceptiva ascendente da dor

A perceção da dor é um processo complexo, bidirecional, envolvendo vias ascendentes e descendentes, em que a informação primária transportada pela via ascendente nociceptiva é modulada por várias vias descendentes (Steeds, 2013).

A dor é transmitida através de fibras nervosas periféricas e respetivos neurónios, sendo as fibras do tipo A δ importantes para a captação de estímulos nócicos, mecânicos e térmicos e, por serem mielinizadas, são responsáveis pela transmissão rápida da informação (entre 5 e 30 m/segundo), estando relacionadas com o estado agudo da dor; as fibras do tipo C, por não possuírem mielina, transmitem a informação da resposta ao estímulo de forma mais lenta, estando relacionadas com a dor crónica (Guyton e Hall, 2006).

As vias descendentes, constituídas por neurónios do cérebro, ajudam na modulação da dor através da serotonina (5-HT), noradrenalina (NA) e libertação de opioides, que intervêm em mecanismos endógenos inibitórios da dor. Por outro lado, as vias ascendentes são as responsáveis pela transmissão da dor ao cérebro (figura 2) (Marcus *et al.*, 2009).

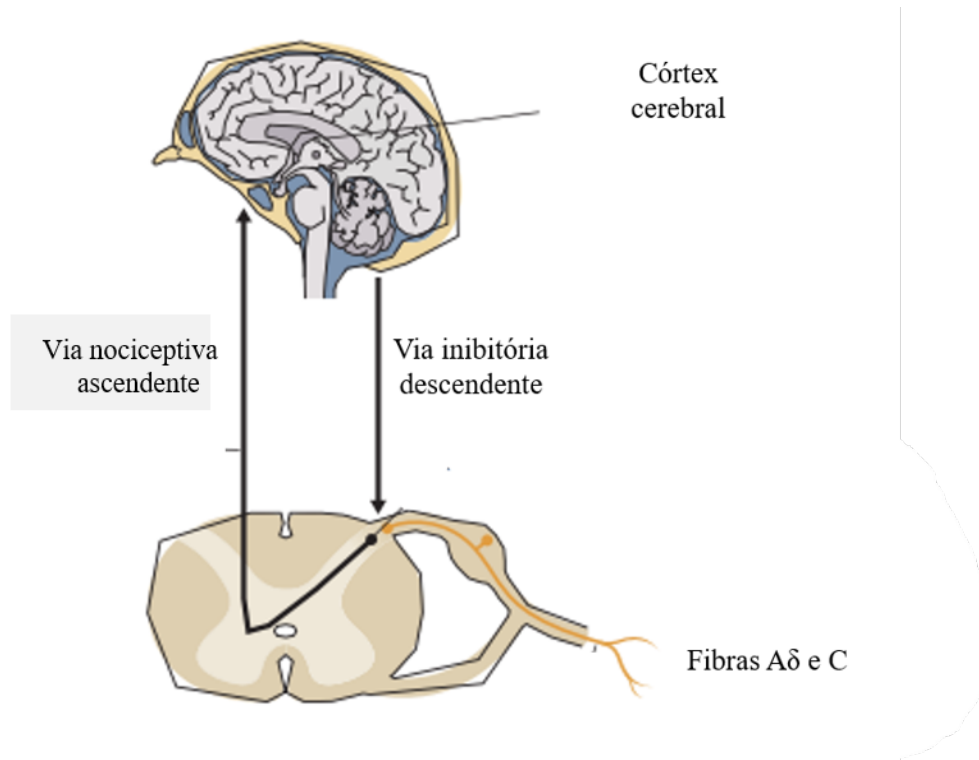


Figura 1 – Processamento nervoso de um estímulo (adaptado de Marcus *et al.*, 2009).

Segundo Jay e Barkin (2015), uma atividade reduzida do sistema nervoso simpático e parassimpático em doentes com fibromialgia parece estar envolvida nas alterações do equilíbrio. Os doentes com fibromialgia aparentemente apresentam uma disfunção da 5-HT e da NA ao nível destas vias inibitórias da dor, contribuindo para a sensibilização central e hiperexcitabilidade das vias transmissoras da dor ao nível da medula espinhal e supra-espinhal (Lopes, 2003; Arnold, 2006) e, conseqüentemente, conduzindo a uma disfunção das vias descendentes e originando fenómenos de hiperalgesia e alodinia em pacientes com fibromialgia (Lopes, 2003; Loggia *et al.*, 2014).

ii. Anomalias na libertação de neurotransmissores – Via da serotonina

A 5-HT é uma indolamina, produto de uma hidroxilação (por ação da triptofano-5-hidroxilase e de uma carboxilação (por ação da enzima L-aminoácido aromático descarboxilase do aminoácido triptofano (figura 3), sendo secretada por neurónios serotoninérgicos (Range *et al.*, 2012). Este NT desempenha um importante papel ao nível do sistema nervoso, estando associado a funções de regulação do sono, fadiga, regulação da temperatura corporal, apetite, regulação do bem-estar, ansiedade, agressividade, dos sintomas depressivos, assim como da inibição da dor (Rossi e Tirapegui, 2004; Di Franco *et al.*, 2010; Feijó *et al.*, 2011; Wierwille, 2012).

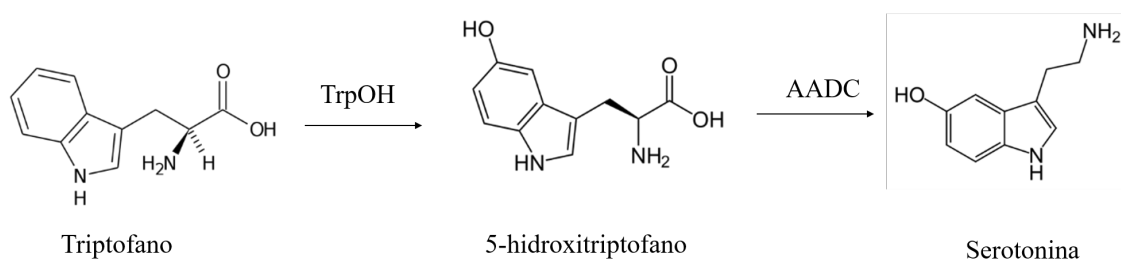


Figura 2 – Síntese do neurotransmissor serotonina (adaptado de Rang *et al.*, 2012).

TrpOH – triptofano-5-hidroxilase; *AADC*– enzima L-aminoácido aromático descarboxilase

Após a síntese, a 5-HT é levada pelo transportador das monoaminas vesiculares (VMAT) do citoplasma para o interior de vesículas sinápticas onde permanece até que ocorra um aumento da concentração citoplasmática local de Ca^{2+} . Este sinal leva a que este NT, por um processo de exocitose, seja libertado por fusão da membrana vesicular com a membrana pré-sináptica, gerando um potencial de ação. Posteriormente, a 5-HT pode interagir tanto com os recetores pré-sinápticos como com os pós-sinápticos. Na fenda sináptica, os transportadores da recaptção deste NT removem-no e devolvem-no ao interior do neurónio pré-sináptico (figura 4) (Rang *et al.*, 2012; Dwarkasing *et al.*, 2016).

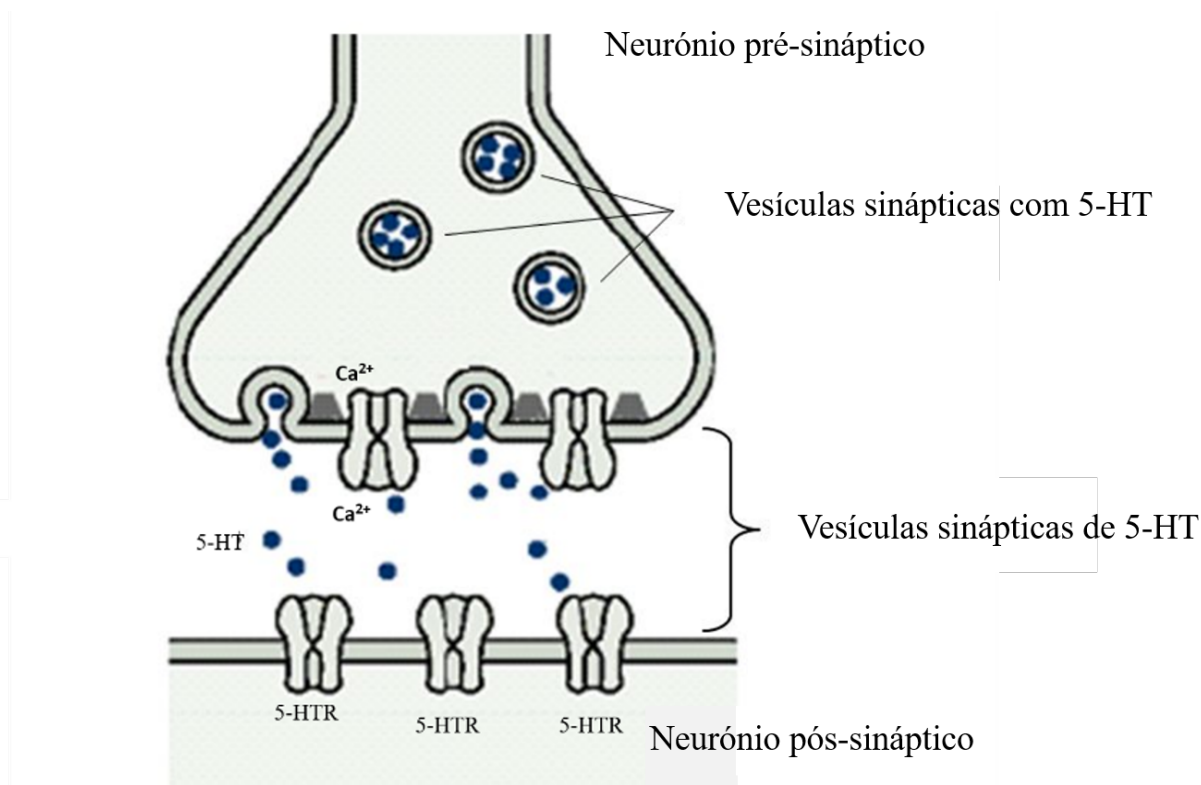


Figura 3 – Ciclo da serotonina (adaptado de Rang et al., 2012).

Ca²⁺ – íão cálcio; 5-HTR – recetor para a serotonina; 5-HT – serotonina

iii. Anomalias na libertação de neurotransmissores – Via da noradrenalina

A NA, assim como a adrenalina e a dopamina, é uma catecolamina produzida pelas glândulas supra-renais, sendo libertada para a corrente sanguínea em resposta a um stress físico e/ou emocional e estando também envolvida em funções cognitivas e na regulação da homeostase (Frederick e Stanwood, 2009; Rang *et al.*, 2012).

A NA está igualmente presente nos neurónios do sistema nervoso central, sendo o principal NT dos neurónios pós-ganglionares simpáticos. Os três NTs acima referidos têm como precursor o aminoácido tirosina (obtido a partir da alimentação ou sintetizado no fígado a partir da fenilalanina). A sua biossíntese inicia-se através do processo de hidroxilação da tirosina a di-hidroxifenilalanina (DOPA), pela enzima tirosina hidroxilase, sendo, de seguida, descarboxilada a dopamina pela DOPA descarboxilase. A maior parte da dopamina formada é armazenada em vesículas que contêm a dopamina- β -hidroxilase que irá promover a conversão da dopamina em NA (Steeds, 2013) (figura 5).

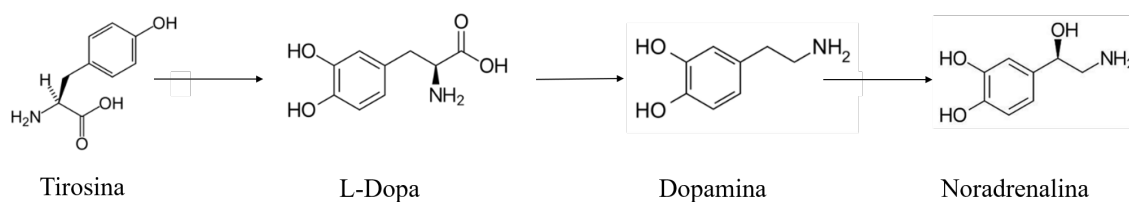


Figura 4 – Síntese da noradrenalina e dopamina (adaptado de Rang *et al.*, 2012).

Nas glândulas suprarrenais, a NA é convertida a adrenalina após metilação. As catecolaminas depois de sintetizadas são armazenadas no interior de vesículas sinápticas através do VMAT juntamente com adenosina trifosfato (ATP) e outros produtos, sendo libertado consoante os estímulos recebidos na fenda sináptica num processo de libertação muito semelhante ao da 5-HT, também dependente de cálcio e recaptada por recetores adrenérgicos (Purves *et al.*, 2004; Frederick e Stanwood, 2009; Range *t al.* 2012).

iv. Recetores da serotonina

Os recetores da 5-HT são fundamentais para regular o nível deste NT na fenda sináptica. Na fibromialgia estes aparentam ter um papel fundamental na regulação da dor, humor e comportamento dos doentes (Mease, 2005).

A diversidade das ações funcionais da 5-HT relaciona-se com o número de subtipos de recetores, bem como com a complexidade da via de sinalização envolvida nas respostas. A esse respeito, pelo menos 15 subtipos de recetores 5-HT têm sido caracterizados, sendo subdivididos em sete famílias de recetores, de acordo com as propriedades farmacológicas, as sequências de aminoácidos, a organização dos genes e as vias de acoplamento de segundo mensageiro (Kaumann e Levy, 2006; Hannon e Hoyer, 2008).

Os recetores das famílias 5-HT₁, 5-HT₂, 5-HT₄, 5-HT₅, 5-HT₆ e 5-HT₇ são acoplados a proteínas G da superfície citoplasmática da membrana celular, enquanto o recetor 5-HT₃ está associado a um canal iónico (Martin *et al.*, 1998; Roth, 2006).

A subfamília 5-HT₁ é composta por 5 recetores: 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{1D}, 5-HT_{1E} e 5-HT_{1F}. A proteína G à qual cada um está acoplado permite a transdução do sinal do recetor ativado para a molécula efectora, resultando deste modo na ativação ou inibição de uma molécula mensageira ou na modulação de um canal iónico sensível à voltagem (Olivier *et al.*, 1997).

O gene do recetor 5-HT_{1A} localiza-se no braço longo do cromossoma 5 (Roth, 2006). Existem situações em que o tratamento da fibromialgia consiste no aumento dos níveis de 5-HT de forma a ativar os recetores 5-HT_{1A}, inibidores da dor. Estes recetores também são responsáveis pela regulação do sono e do humor (Ablin e Buskila, 2013; O'Mahony *et al.*, 2015).

O recetor 5-HT_{2A} é responsável pela regulação do sono e do comportamento assim como pela prevenção de alucinações (O'Mahony *et al.*, 2015). Tal como o gene do recetor 5-HT_{1A}, o do recetor 5-HT_{2A} também se encontra no braço longo, mas no cromossoma 13, nomeadamente na posição 13q14-q21. A região de codificação do recetor 5-HT_{2A} inclui 7 polimorfismos, cada um de um único nucleótido, dos quais fazem parte o T102C e o C516T, ocorrendo a substituição da timina por citosina no primeiro, enquanto no segundo há a substituição da citosina pela timina (Roth, 2006). De acordo com um estudo realizado ao polimorfismo T102C no recetor 5-HT_{2A} em pessoas com fibromialgia, descobriu-se que estes apresentavam uma diminuição do genótipo T/T e, conseqüentemente, um aumento do genótipo T/C e C/C, podendo esta alteração genética ser responsável pelas perturbações do sono recorrentes nesta condição (Webster e Belfer, 2016).

Como referido atrás, os recetores 5-HT₃ são os únicos que se encontram acoplados a canais iónicos. Esta característica permite a estes recetores ter uma atividade contrária à dos recetores 5-HT_{1A} e 5-HT_{2A} no processo da dor. No tratamento da fibromialgia é interessante explorar esta característica, administrando antagonistas dos recetores 5-HT₃ de forma a manejar a dor (Ablin e Buskila, 2013; O'Mahony *et al.*, 2015).

v. Desregulação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal

O eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA) está implicado no controlo da depressão, da resposta ao stress e do sono. Neste eixo estão envolvidas três glândulas distintas: hipotálamo, adenohipófise e adrenais. Quando ocorre a estimulação do hipotálamo é secretada a hormona libertadora de corticotrofina (CRH), um dos responsáveis pela estimulação da libertação da hormona adrenocorticotrófica (ACTH) pela adenohipófise, que, por sua vez, induz a produção de cortisol, um glucocorticoide (Veldhuis *et al.*, 2013; Singh *et al.*, 2019). O cortisol produzido tem afinidade por dois recetores de tipos diferentes: de glucocorticoides e de mineralocorticoides, pelos quais tem alta afinidade. Esta ligação promove uma redução dos níveis de secreção de CRH e ACTH através de um mecanismo de *feedback* negativo, de forma a manter a homeostasia (Tomas *et al.*, 2013).

Segundo Carvalho e colaboradores (2008), distúrbios neuroendócrinos, como sejam alterações dos níveis de cortisol, parecem estar envolvidos nos mecanismos fisiopatológicos da fibromialgia. Esta hipótese é suportada pelo facto de doentes fibromiálgicos estudados apresentarem na saliva níveis reduzidos de cortisol (hipocortisolismo). O hipocortisolismo tem sido associado a muitas características clínicas da fibromialgia, como fadiga, perturbações do sono, estado depressivo e aumento da atividade do sistema nervoso simpático. Esta alteração dos níveis de cortisol poderá estar relacionada com uma disfunção ao nível do eixo HPA, ocorrendo uma diminuição da resposta da ACTH e da adrenalina à hipoglicemia e uma diminuição da resposta cortical à ACTH (Tanriverdi *et al.*, 2007; Singh *et al.*, 2019).

É também sugerido que NTs como a NA, 5-HT e acetilcolina estão envolvidos na regulação do eixo HPA (McQuade e Young, 2000).

Autores defendem que algumas das alterações do foro endócrino poderão estar relacionadas com os níveis reduzidos de 5-HT apresentados pelos doentes com fibromialgia (Di Franco *et al.*). Esta hipótese é sustentada devido ao facto de experimentalmente, após a administração de para-clorofenilalanina (substância que provoca a redução da síntese de 5-HT do sistema nervoso central), além da modificação do padrão do sono, ocorre uma diminuição do ritmo circadiano no cortisol plasmático

que determina o aparecimento de uma síndrome do tipo da fibromialgia, também caracterizada por dor musculoesquelética generalizada e fadiga (Coaccioli *et al.*, 2008; Mutsuura *et al.*, 2009).

vi. Fatores genéticos, ambientais e imunológicos

Ao longo dos anos, com a realização de diversos estudos, a predisposição genética para o desenvolvimento da fibromialgia tem sido cada vez mais ponderada (Bellato *et al.*, 2012). A probabilidade de parentes de primeiro grau de fibromiálgicos desenvolverem a doença é maior face à população em geral. Tal teoria é suportada por quatro estudos que foram efetuados. Num dos estudos, 78 parentes de primeiro grau foram submetidos a questionários e a um teste com um dolorímetro, aparelho da grossura de um polegar ao qual está acoplado um medidor de pressão e que permite a aplicação da mesma força de pressão nos *tender points*. Os seus dados foram posteriormente comparados com os de 40 pacientes que sofriam de outra doença reumática, artrite reumatoide. Nesta análise os investigadores calcularam que a probabilidade de um familiar de um doente fibromiálgico vir a desenvolver a doença é cerca de 8 vezes superior à dos controlos. Observaram ainda que os familiares dos fibromiálgicos apresentavam uma maior sensibilidade à dor na compressão e apresentavam duas vezes mais sinais de depressão face ao grupo controlo. Estes autores sugerem que a maior suscetibilidade à dor poderia ser um dos fatores herdados. Contudo, neste tipo de pesquisa, como a descrita anteriormente não permite inferir se a eventual hereditariedade da fibromialgia ocorre através de genes ou por fatores ambientais. O estudo ideal para diferenciar a influência destes fatores deveria utilizar gémeos. Seriam necessários gémeos univitelinos, pois partilham praticamente os mesmos genes e o mesmo ambiente (inclusive o intrauterino), e de gémeos dizigóticos, para os quais o ambiente partilhado é o mesmo, mas diferem de pelo menos 50% do material genético. Dois estudos realizados com gémeos atribuem 50% da responsabilidade de o indivíduo ter fibromialgia à componente genética e a outra metade ao ambiente e à história de vida pessoal (Kato *et al.*, 2006).

Evidências recentes dão suporte à teoria de que fatores genéticos podem contribuir para diferenças individuais na sensibilidade à dor e, conseqüentemente, comprometem a eficácia dos tratamentos para controlo da mesma. Estudos publicados em 2012

mostraram que a fibromialgia está geneticamente associada a polimorfismos da catecolamina-O-metil-transferase, da monoamina oxidase, da antitripsina-alfa-1 e da dopamina (no recetor D4) e da 5-HT (recetor 5-HT_{2A}) (Desmeules *et al.*, 2012; Light *et al.*, 2012; Martínez-Jauand *et al.*, 2012; Schmechel e Edwards, 2012; Skouen *et al.*, 2012).

No ensaio científico de Carvalho e colaboradores (2008) anteriormente referido, no qual se recolheram amostras de saliva para quantificar os níveis de cortisol, os pacientes em análise foram também estudados relativamente ao tipo de polimorfismo para o recetor de 5-HT, sendo a frequência de indivíduos S/S mais elevada nos doentes com fibromialgia, o que corrobora os resultados obtidos num estudo anteriormente efetuado por Offenbaecher em 1999. Verificou-se também, através de estudos genéticos que envolveram apenas um pequeno número de pacientes, que a presença do polimorfismo Val158Met da catecolamina-O-transferase apresenta uma resposta diminuída do sistema opioide μ em indivíduos homozigóticos para o alelo Met158, comparativamente a indivíduos heterozigóticos (Buskila e Sarzi-Puttini, 2006; Lee *et al.*, 2012).

Embora na incerteza de saber se este é causa ou consequência, o stress oxidativo também poderá estar envolvido na fisiopatogénese da fibromialgia. Baixos níveis de coenzima Q10 foram detetados em pacientes com fibromialgia e verificou-se que a sua suplementação oral pode restaurar os parâmetros bioquímicos alterados e induzir uma melhoria na sintomatologia clínica dos doentes fibromiálgicos (Cordero *et al.*, 2013).

Do ponto de vista imunológico, estudos recentes de marcadores relacionados com a inflamação confirmaram que muitos pacientes com fibromialgia apresentam níveis anormais de várias citocinas inflamatórias, sugerindo que estas podem ter um papel na patogenia desta síndrome. Níveis séricos da proteína C reativa de alta sensibilidade (PCRas) encontram-se mais altos em pacientes com fibromialgia e correlacionam-se de forma significativa com o índice de massa corporal (IMC), a velocidade de sedimentação eritrócitária (VHS) e as interleucinas (IL)-1, IL-8 e IL-6, sugerindo assim que a inflamação poderá contribuir para os sintomas de alguns pacientes com fibromialgia, principalmente naqueles que têm peso a mais (Di Franco, *et al.*, 2010). As terapias de perda de peso e anti-inflamatórias podem ser úteis no tratamento de

pacientes com fibromialgia com altos níveis de PCRas estando esta última envolvida, na fadiga, depressão e hiperalgesia (Xiao, *et al.*, 2012).

Bote e colaboradores (2012) descobriram que pacientes com fibromialgia apresentavam um estado inflamatório acompanhado por uma resposta ao stress alterada, manifestada principalmente por elevados níveis circulantes de IL-8, PCR (em 100% dos pacientes do grupo fibromiálgico), cortisol, NA e proteína de choque térmico 72. Há também um aumento na libertação de citocinas inflamatórias (IL-1 β , fator de necrose tumoral- α , IL-6, IL-10, IL-18 e proteína quimiotática de monócitos-1) e maior ativação das capacidades quimiotáticas, fagocíticas e fungicidas funcionais dos neutrófilos. Estes autores concluíram que a fibromialgia é sustentada por desregulação inflamatória de resposta ao stress (Bote *et al.*, 2012).

III Fibromialgia – O desafio do diagnóstico

3.1. Critérios de diagnóstico

Os critérios clássicos para o diagnóstico da fibromialgia, os critérios do ACR de 1990, estipulavam que deveriam estar presentes determinados sintomas, como sejam: dor crónica generalizada (acometendo o esqueleto axial e as regiões acima e abaixo da cintura) com duração igual ou superior a três meses e presença de pelo menos 11 dos 18 *tender points*, situados em regiões anatómicas específicas (figura 6). Estes *tender points* são sensíveis à pressão digital quando a intensidade da força é equivalente a 4 kg/cm (Wolfe *et al.*, 1990).

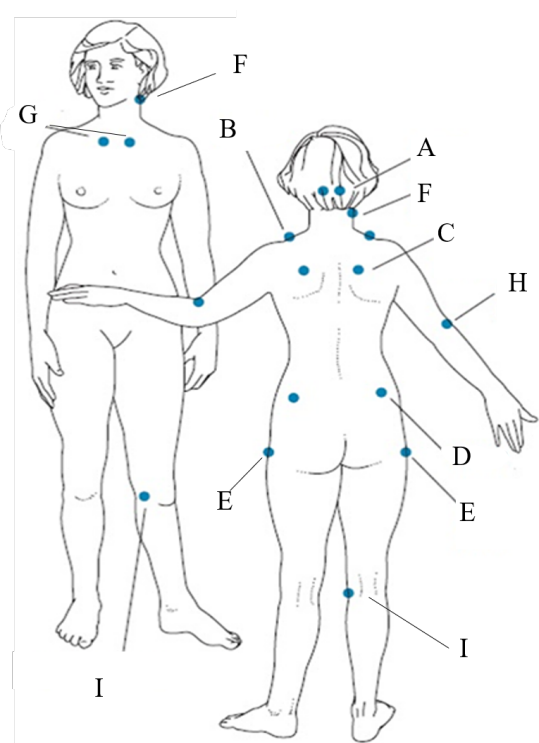


Figura 5 – Localização dos *tender points* (adaptado de Winfield, 2010). A – Occipital (inserção do músculo occipital); B – Trapézio (ponto médio do bordo superior); C – Região supra-espinal; D – Glúteo (quadrantes superiores externos das nádegas); E – Grande trocânter (posterior à proeminência do trocânter); F – Cervical inferior (face anterior do espaço intertransverso de C5-C7); G – Segunda costela (segunda junção costocostal); H – Epicôndilo lateral: a 2 cm do epicôndilo lateral; I – Joelho (região medial próxima à linha do joelho).

Estes critérios de classificação do ACR criaram um certo otimismo na comunidade médico-científica, mas também suscitaram algumas críticas (Fitzcharles e Boulos, 2003;

Quartilho, 2004; Domingues e Branco, 2008; Wolfe *et al.*, 2010). Sendo critérios de dor generalizada, não tiveram em conta o facto de esta se poder expressar de forma variável, podendo mesmo estar presente ou ausente durante intervalos de tempo muito curtos (Quartilho, 2004; Domingues e Branco, 2008). A contagem dos pontos dolorosos *per si* também está sujeita a fatores relacionados com a experiência do médico, com o estado de saúde geral do doente, com o grau de pressão às palpações e ainda com os intervalos de tempo entre os diversos exames físicos e os instrumentos de medição realizados (Quartilho, 2004). Foram desvalorizados na análise de diagnóstico sintomas que usualmente acompanham a dor na fibromialgia como fadiga, problemas cognitivos, distúrbios do sono, ansiedade e depressão. Tais críticas levaram o ACR a propor, em maio de 2010, novos critérios de diagnóstico preliminares que, depois de devidamente avaliados, foram publicados em 2011. Estes novos critérios não substituem os anteriores, mas tentam resolver certas limitações dos critérios de 1990. Nos novos critérios de diagnóstico (Tabela 2) a contagem dos *tender points* deixou de ter relevância clínica e a avaliação quantitativa da dor generalizada, incorporando sintomas-chave, foi enfatizada. Esta avaliação baseia-se no índice de dor generalizada (WPI), no qual existe a possibilidade de assinalar a presença de dor em 19 regiões anatómicas não articulares dolorosas, e numa escala de gravidade de sintomas (SS): fadiga, sono não reparador, cognição e sintomas somáticos. A variável humor foi excluída desta escala por ser difícil de avaliar (Wolfe e Häuser, 2011). O doente preenche os critérios de diagnóstico para a fibromialgia se o $WPI \geq 7$ e a $SS \geq 5$ ou o $3 \leq WPI \leq 6$ e a $SS \geq 9$ (Heymann, *et al.* 2017).

Os novos critérios, além de permitirem o diagnóstico, permitem avaliar simultaneamente a evolução clínica da doença. Têm também a particularidade de permitir o estudo da fibromialgia sem que se acredite na sua existência. Apesar das respostas serem triadas por um clínico, este método permite a profissionais de saúde estabelecer o diagnóstico desta doença independentemente da sua crença (Quartilho, 2004).

Tabela 3 – Critérios preliminares de diagnóstico para a fibromialgia (adaptado de Norma nº 017/2016, Direção Geral de Saúde 2017).

Critérios preliminares de diagnóstico para a fibromialgia					
<p>Um indivíduo satisfaz os critérios de diagnóstico para a fibromialgia quando estão reunidas as seguintes 3 condições:</p> <p>WPI ≥ 7 e SS ≥ 5 ou $3 \leq$ WPI ≤ 6 e SS ≥ 9;</p> <p>Os sintomas estiveram presentes num nível semelhante durante, pelo menos 3 meses;</p> <p>A pessoa não tem uma doença que justifique a dor.</p>					
Escalas					
O WPI avalia o número de áreas em que a pessoa teve dor ao longo da última semana (pontuação entre 0 e 19).					
Área	Sim	Não	Área	Sim	Não
Mandíbula Direita	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Mandíbula Esquerda	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ombro Direito	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Ombro Esquerdo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Braço Direito	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Braço Esquerdo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Antebraço Direito	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Antebraço Esquerdo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Anca Direita	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Anca Esquerda	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Coxa Direita	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Coxa Esquerda	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Perna Direita	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Perna Esquerda	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Região Dorsal	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Região Cervical	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Região Lombar	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Região Torácica	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
			Região Abdominal	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

A pontuação na SS – é a soma do nível de gravidade de cada um dos 3 sintomas a seguir indicados com o índice de gravidade dos sintomas somáticos em geral (pontuação final entre 0 e 13).

- Fadiga
- Acordar cansado
- Sintomas cognitivos

Para cada um dos 3 sintomas acima, indicar o nível de gravidade durante a semana passada, utilizando a seguinte escala:

0 = Sem gravidade.

1 = Gravidade ligeira: geralmente leve ou intermitente.

2 = Gravidade moderada: problema considerável, muitas vezes presente e/ou em um nível moderado.

3 = Gravidade severa: persistente, perturbador da vida diária.

Considerando os sintomas somáticos em geral*, indicar se a pessoa tem:

0 = Ausência de sintomas

1 = Alguns sintomas

2 = Um número moderado de sintomas

3 = Uma grande quantidade de sintomas

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

Uma das particularidades que dificulta o diagnóstico de doentes com suspeita de fibromialgia assenta no facto de até à data não existirem exames laboratoriais ou exames complementares de diagnóstico validados que comprovem efetivamente a presença desta doença (Nampiarampil e Shmerling, 2004). Mas esta situação pode estar com os dias contados. Em maio de 2019, de acordo com uma publicação científica no *Journal of Biological Chemistry*, na Faculdade de Medicina da Ohio State University, a equipa liderada por Kevin Hackshaw identificou biomarcadores específicos da fibromialgia. Este grupo coletou amostras de sangue de pacientes com diagnóstico formal de fibromialgia, lúpus, artrite reumatoide e osteoartrite e, após o devido tratamento bioquímico, conseguiu encontrar padrões metabólicos claros e reprodutíveis nas amostras, abrindo portas à deteção da fibromialgia através de uma análise sanguínea. Uma vez que a amostra de pacientes foi relativamente reduzida, o próximo passo que este grupo de investigação quer realizar é aumentar significativamente a dimensão das amostras em análises por grupo de doença reumática e verificar se a reprodutibilidade do teste se mantém numa população maior e mais diversificada (Hackshaw *et al.*, 2019).

Mas enquanto se aguardam progressos nesse campo, a possibilidade de um diagnóstico de fibromialgia, na prática clínica, deve ser considerada perante um quadro de dor multifocal sem presença de lesão ou inflamação que a justifique (Hawkins, 2013; Clauw, 2014), fadiga, rigidez matinal, distúrbio do sono, disfunção cognitiva e alterações de humor (Wierwille, 2012). Na consulta clínica deve ser efetuada uma anamnese detalhada, exame físico do doente (eventualmente incluindo a identificação de pontos dolorosos) e a realização de exames complementares de diagnóstico (hemograma, PCR, velocidade de sedimentação, quantificação dos níveis de cálcio e TSH) de forma a afastar outros diagnósticos (Cardoso *et al.*, 2005). Os critérios estabelecidos pelo ACR em 2010 (e revistos em 2016) continuam a ser a melhor ferramenta no diagnóstico de fibromialgia (Heymann *et al.*, 2017).

Em Portugal, de forma a tentar uniformizar e esclarecer a comunidade médica relativamente à abordagem diagnóstica da fibromialgia, a Direção Geral de Saúde (DGS) emitiu a Norma n.º 017/2016, de 27 de dezembro de 2016, atualizada a 13/07/2017, na qual são sugeridos procedimentos de diagnóstico clínico de forma a definir o diagnóstico de fibromialgia, baseados nos critérios do ACR de 1990 e

subsequentes revisões, assim como em normas alemãs, canadianas e israelitas. Neste documento, para facilitar o diagnóstico de fibromialgia, é sugerido um algoritmo de decisão (Figura 7).

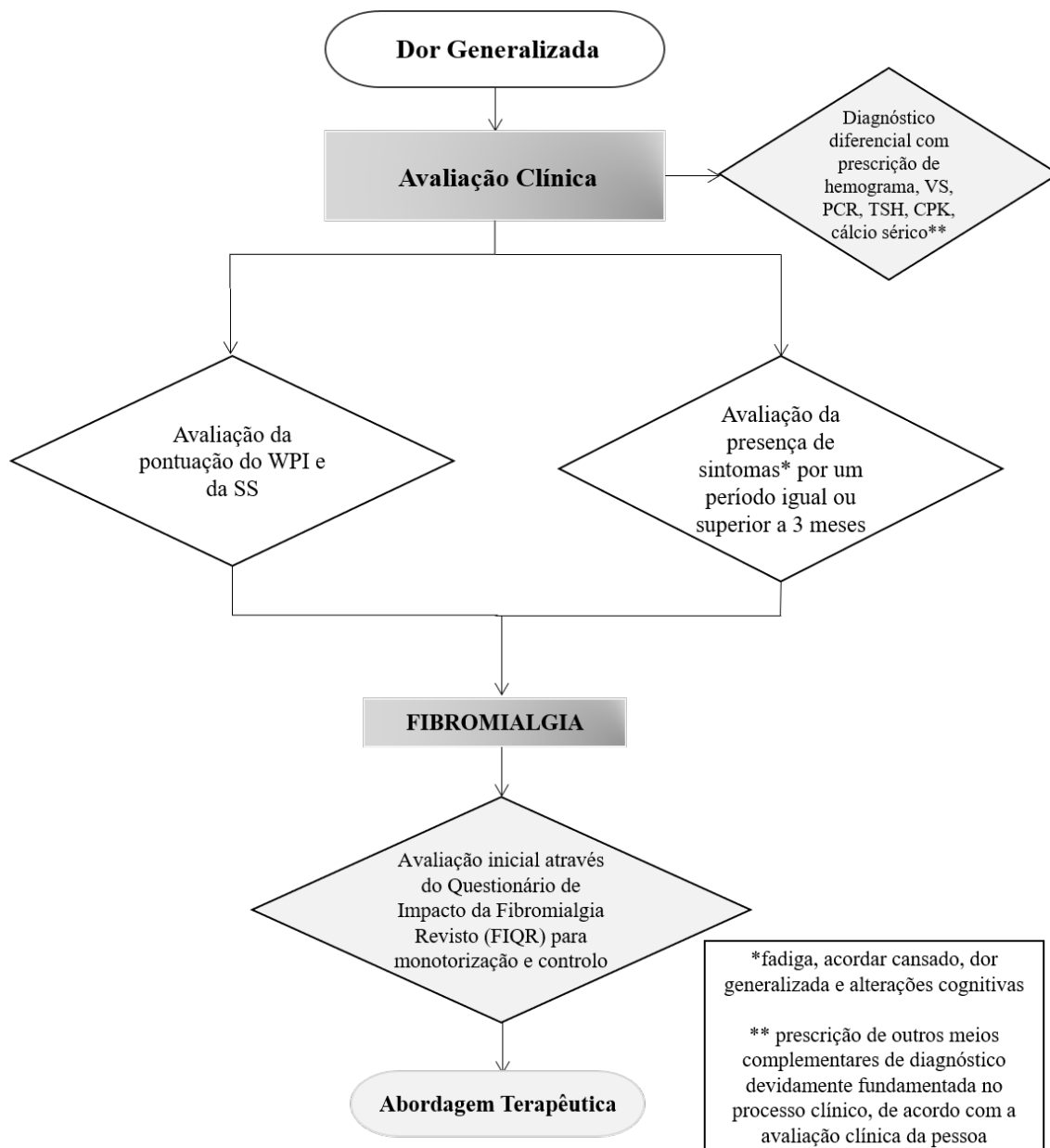


Figura 6 – Algoritmo decisório clínico para o diagnóstico de fibromialgia (adaptado de Norma nº 017/2016, Direção Geral de Saúde 2017).

Neste documento também se encontra incluído o questionário FIQR validado para a população portuguesa, que constitui um instrumento a ser utilizado a nível nacional para o estudo e compreensão da fibromialgia, assim como uma forma de monitorização da doença (Anexo I) (Direção Geral de Saúde, 2017).

Um médico familiarizado com a fibromialgia pode fazer o diagnóstico com maior exatidão e rapidez, baseado nos critérios elaborados por Wolfe. As recomendações clínicas para o diagnóstico e consequente tratamento da fibromialgia sugerem que estes sejam efetuados pelos médicos de medicina geral e familiar, mas na maioria dos casos são realizados por reumatologistas, que efetuam o diagnóstico diferencial em relação a outras doenças (Domingues e Branco, 2008).

IV. Tratamento

O tratamento da fibromialgia continua a ser um forte desafio para todos os profissionais de saúde (Marques *et al.*, 2002; Goldenberg *et al.*, 2004). O desconhecimento da sua etiologia torna difícil o tratamento causal (Üçeyler *et al.*, 2008).

O melhor tratamento inicia-se com uma correta atitude médica, dado que a confiança no médico e a crença no diagnóstico são fatores de redução da tensão psicológica e consequente diminuição da dor (Domingues e Branco, 2008).

É fundamental proporcionar informação sob a condição assimilável ao doente e à sua família, assegurando-lhes que os sintomas são reais e não produto da sua imaginação, promovendo uma atitude positiva face aos mesmos e às propostas terapêuticas apresentadas. O doente deverá ser educado sobre o carácter benigno da sua condição e a improbabilidade de deformação, deterioração física ou morte (Roth, 2006; Hawkins, 2013). Deverá ser reforçado que uma melhoria significativa dos sintomas raramente ocorre sem a sua participação ativa, numa verdadeira aliança médico-doente (Abeles *et al.*, 2008; Domingues e Branco, 2008). Relativamente ao tratamento da fibromialgia, este pode ser dividido em tratamento farmacológico e tratamento não farmacológico. Qualquer que seja a terapêutica utilizada, os objetivos principais são: o alívio da dor, melhoria da qualidade do sono, aumentar os níveis de capacidade funcional, restabelecer o equilíbrio emocional e, acima de tudo, permitir ao doente a autogestão da sua doença (Nampiaparampil e Shmerling, 2004; Domingues e Branco, 2008; Russell *et al.*, 2008; Sarzi-Puttini *et al.*, 2008).

Como já referido, o que dificulta o diagnóstico e consequentemente o tratamento da fibromialgia é a multiplicidade de sintomas que afeta o doente. O tratamento farmacológico quando aplicado deve ter por base os sintomas predominantes, de forma a melhorar as limitações funcionais bem como a qualidade de vida e bem estar dos doentes (*Management of fibromyalgia*, 2010).

4.1. Tratamento farmacológico

i. Inibidores do transporte das aminas biogénicas (antidepressivos):

a) Antidepressivos tricíclicos

Os antidepressivos tricíclicos (ATC) foram os primeiros fármacos a serem intensamente estudados para o tratamento da fibromialgia (Abeles *et al.*, 2008). O mecanismo de ação destes fármacos consiste no bloqueio da recaptura de monoaminas, principalmente a NA e a 5-HT, aumentando assim a concentração a nível sináptico destes NTs e reduzindo a sinalização da dor (Oliveira Júnior e Almeida, 2018).

Os ATC são os fármacos para os quais existe a mais forte evidência de eficácia farmacológica na fibromialgia. Apresentam um efeito analgésico que é independente da ação antidepressiva (Goldenberg *et al.*, 2004; Sarzi-Puttini *et al.*, 2008).

O principal representante desta classe dos ATC que é usado no tratamento da fibromialgia é a amitriptilina. Quando administrada entre 2 a 4 horas antes de deitar melhora a fadiga, o sono, as alterações de humor e a rigidez matinal (Goldenberg *et al.*, 2004; Russell *et al.*, 2008; Sarzi-Puttini *et al.*, 2008). Relativamente à dose, há uma variabilidade de opiniões: existem artigos que aconselham o uso de 10-25 mg (Goldenberg, 2007; Domingues e Branco, 2008; Russell *et al.*, 2008) e outros recomendam a doses de 25-50 mg.(Chakrabarty e Zoorob, 2007;Oliveira Júnior e Almeida, 2018).

A ciclobenzaprina, um ATC com estrutura similar à amitriptilina, apresenta reduzido efeito antidepressivo, sendo utilizada como miolorrelaxante em doses de 10 a 30 mg, também ao deitar. Relativamente à eficácia e à tolerabilidade da amitriptilina e da ciclobenzaprina no tratamento da fibromialgia, estas podem ser consideradas semelhantes (Carette *et al.*, 1995).

A imipramina e a mirtriptilina são outros exemplos de ATC que podem ser utilizados na terapêutica da fibromialgia (Mease *et al.* 2011).

No entanto, existem algumas preocupações de segurança relacionadas com os ATC, mesmo em doses baixas, nomeadamente problemas de tolerância provenientes dos efeitos anticolinérgicos, antiadrenérgicos e antihistaminérgicos, o que limita o cumprimento da terapêutica e a sua utilidade a longo prazo. Para diminuir a incidência de reações adversas, os ATC teriam que ser usados em doses baixas, que não se mostram eficazes no tratamento da ansiedade e dos distúrbios de humor, duas comorbilidades comuns na fibromialgia. As reações adversas que ocorrem com os ATC incluem xerostomia, sedação, aumento de peso, retenção urinária, obstipação e taquicardia, que podem comprometer a tolerabilidade e a aceitabilidade destes fármacos. Além disso, doentes com glaucoma não deverão tomar ATC (Goldenberg, 2007; Clauw, 2008).

ii. Inibidores seletivos da recaptção de serotonina

Os inibidores seletivos da recaptção da serotonina (SSRI) têm sido estudados no tratamento da fibromialgia pela sua capacidade de aumentar a disponibilidade de 5-HT na sinapse neuronal (Abeles *et al.*, 2008). Neste grupo, a fluoxetina (20 mg/dia) destaca-se como o fármaco mais utilizado no combate à sintomatologia da fibromialgia, nomeadamente no controlo da fadiga e distúrbios de humor (Almeida *et al.*, 2010).

Estudos demonstraram que a associação de amitriptilina (ATC) e fluoxetina (SSRI) é mais efetiva do que cada um dos fármacos isolados no controlo da dor, do sono e do bem-estar geral (Chakrabarty e Zoorob, 2007; Russell *et al.*, 2008; Mease *et al.* 2010).

iii. Inibidores seletivos da recaptção de serotonina e noradrenalina

Atualmente o uso de medicamentos inibidores seletivos da recaptção de NTs, que simultaneamente conseguem manter elevados os níveis de serotonina e noradrenalina (SNRI) no sistema nervoso central, são considerados mais eficazes para o controlo da dor crónica do que os SSRI (Ablin e Buskila, 2013).

Os SNRIs não interagem com os recetores adrenérgicos, colinérgicos ou histaminérgicos. Esta seletividade resulta numa diminuição das reações adversas e consequente aumento da tolerância por parte dos doentes. Existem estudos clínicos que

mostram uma melhoria da dor, qualidade de vida e bem-estar global nos doentes com fibromialgia quando se usam SNRI (Arnold *et al.*, 2005).

A duloxetina e o milnacipran são exemplos de fármacos SNRI que tiveram aprovação do departamento americano que regulamenta e licencia o uso de fármacos e outros produtos de utilização ou prescrição medicada, *Food and Drug Administration* (FDA) para o tratamento da fibromialgia. Estes fármacos mostraram ser eficazes na redução da dor, da fadiga, da rigidez e no bem-estar geral (Russell *et al.*, 2008; Fatima e Kumar Das, 2016).

A duloxetina é geralmente utilizada em pacientes que sofrem de depressão maior, desordem de ansiedade generalizada, neuropatia diabética e fibromialgia. Duas tomas de 60-120 mg/dia mostram resultados bastante satisfatórios ao nível do controlo da dor neste tipo de doentes (Arnold *et al.*, 2005; Goldenberg *et al.*, 2008; Russell *et al.*, 2008; Sarzi-Puttini *et al.*, 2008). Doses mais elevadas estão associadas a maior frequência de efeitos secundários, nomeadamente de náuseas. Estratégias como a de tomar a duloxetina com alimentos e a da titulação progressiva da dose aumentam tanto a eficácia como a tolerância deste fármaco (Üçeyler *et al.*, 2008).

O milnacipran permite alívio algico e da fadiga quando administrado duas vezes por dia, numa dose total de 100 ou 200 mg diários (Goldenberg, *et al.*, 2004; Arnold *et al.*, 2007; Üçeyler *et al.*, 2008).

Sempre que se utilizam antidepressivos na terapêutica da fibromialgia devem-se avaliar os seus efeitos 4 a 6 semanas após o início do tratamento (Arnold *et al.*, 2007).

iv. Precusores da serotonina

Alguns estudos sugerem que o 5-hidroxitriptofano, precursor químico e intermediário metabólico na biossíntese do neurotransmissor 5-HT e da melatonina a partir do L-triptofano, pode melhorar sintomas de fibromialgia como dor, ansiedade, rigidez matinal e fadiga. O 5-hidroxitriptofano eleva os níveis de 5-HT, que usualmente costumam estar baixos em doentes fibromiálgicos, pelo mesmo mecanismo dos

antidepressivos SSRI. A dose para a qual este tratamento se mostrou efetivo foi de 100 mg, três vezes ao dia (Birdsall, 1998; Russell *et al.*, 2008).

v. Antagonistas dos recetores do N-metil-D-aspartato

O N-metil-D-aspartato está envolvido nos mecanismos pelos quais o sistema nervoso central é capaz de perpetuar a dor, tornando-a crónica. Tendo em conta esta característica, é fácil compreender a importância do uso de fármacos como a cetamina e o dexametofano, que atuam inibindo os recetores do N-metil-D-aspartato e mostram-se benéficos no controlo da dor e da alodinia (Russell *et al.*, 2008).

vi. Anticonvulsivantes

A pregabalina é um ligando $\alpha 2\text{-}\delta$, análogo estrutural do NT inibitório ácido gama-aminobutírico, com atividade analgésica, ansiolítica e anticonvulsivante, e foi o primeiro fármaco a receber a aprovação da FDA para o tratamento da fibromialgia, em 2005. Este fármaco mostrou-se efetivo na redução da severidade da dor, da fadiga e na melhoria da qualidade do sono (Crofford *et al.*, 2005; Russell *et al.*, 2008; Sarzi-Puttini *et al.*, 2008). As doses a administrar variam entre os 300 e os 450 mg diários, administrados duas vezes ao dia (Arnold *et al.*, 2007; Russell *et al.*, 2008).

Ao nível da farmacocinética, a pregabalina tem várias propriedades favoráveis, incluindo uma fraca ligação às proteínas plasmáticas, metabolismo hepático insignificante e perfil farmacocinético previsível. Estas propriedades limitam as interações entre fármacos, tornando a pregabalina passível de ser usada numa terapêutica combinada, o que é importante na abordagem da fibromialgia, uma vez que os doentes requerem por vezes múltiplos fármacos para tratar os seus sintomas (Boomershine, 2010).

A gabapentina (300 a 900 mg/dia, podendo ser aumentada até 3600 mg/dia na dor neuropática) é um dos fármacos passível de ser usado no tratamento de doentes fibromiálgicos, tem um mecanismo de ação semelhante ao da pregabalina, que lhe permite ter efeitos antiepiléticos, analgésicos e sedativos (Arnold *et al.*, 2007; Moldofsky, 2008). Outros antiepiléticos podem vir a ser usados, entre os quais a

carbamazepina, a lamotrigina, a fenitoína, o topiramato, a oxcarbazepina, o ácido valpróico, mas mais estudos, com um maior número de participantes e durante maiores períodos de tempo têm de ser feitos para verificar a sua eficácia (Wiffen *et al.*, 2013).

vii. Analgésicos

O tramadol é um opioide de ação central, desenvolve os seus efeitos analgésicos ao ser um agonista fraco dos recetores μ e ao inibir também a recaptção da 5-HT e NA (Russel *et al.*, 2000; Sarzi-Puttini *et al.*, 2008). Este opioide alivia a dor e baixa o seu limiar (Goldenberg *et al.*, 2004). O seu uso está particularmente indicado nas fases de agudização da doença (International Association for the Study of Pain, 2010).

O paracetamol é um fármaco pertencente ao grupo dos analgésicos, tendo também uma ação antipirética. Um dos mecanismos de ação propostos é uma ligeira inibição da cascata do ácido araquidónico, inibindo assim a síntese de prostaglandinas, mediadores celulares responsáveis pelo aparecimento da dor (Jozwiak-Bebenista e Nowak, 2014).

No tratamento da fibromialgia, o efeito sinérgico da associação de tramadol com paracetamol (37,5 mg/ 325 mg) tem sido mais eficaz do que a sua utilização em monoterapia (Chakrabarty e Zoorob, 2007; Russell, 2008). A associação de anti-inflamatórios e analgésicos para o alívio das queixas algicas de doentes com fibromialgia é constantemente usada na prática clínica. Contudo, esta terapêutica nem sempre se revela eficaz (Bellato *et al.*, 2012).

viii. Sedativos

As benzodiazepinas, apesar das recomendações desaconselharem a sua utilização na abordagem terapêutica da fibromialgia, continuam a ser fármacos que usualmente são prescritos porque são bastante eficientes no controlo das perturbações do sono. O clonazepam e o alprazolam são os fármacos mais prescritos no tratamento da fibromialgia (Wallace, 2014).

Outro sedativo que está a ser estudado e que mostrou resultados prometedores é o oxibato de sódio. Este composto mostrou ter efeito sobre a dor e os distúrbios do sono, apesar dos efeitos secundários como náuseas, tonturas, vômitos, ansiedade, espasmos musculares e edema periférico terem uma incidência igual ou superior a 5% (Arnold *et al.*, 2007; Russell *et al.*, 2008; Spaeth *et al.*, 2012).

Sedativos como a zolpidona e o zolpidem são usados, por vezes, para melhorar a qualidade do sono em pacientes com fibromialgia (Arnold, 2009; Bellato *et al.*, 2012).

ix. Hormonas e suplementos

Um tratamento que também tem vindo a ser considerado é a melatonina. A melatonina é uma hormona secretada pela glândula pineal com propriedades reguladoras do sono. Além dessa propriedade, a melatonina parece ter propriedades analgésicas, anti-inflamatórias, antioxidantes, ansiolíticas e antidepressivas. Todo este potencial estimulou a realização de estudos referentes ao seu uso no manejo do quadro clínico da fibromialgia (Reiter *et al.*, 2007; Hussain *et al.*, 2011). Contudo, mais estudos referentes à sua utilização na prática clínica necessitam de ser efetuados, nomeadamente relativamente ao seu mecanismo de ação na fibromialgia e dose a administrar (Trapletti *et al.* 2017).

A hormona do crescimento, as hormonas tiroideias e suplementos vitamínicos têm sido também apontados como possíveis soluções na abordagem terapêutica da fibromialgia. Alguns estudos têm sido efetuados de forma a compreender qual o impacto da sua administração em doentes com fibromialgia e quais as suas repercussões a nível do quadro clínico, mas até à data nenhum se mostrou vantajoso no tratamento da

sintomatologia da fibromialgia (Goldenberg *et al.*, 2004; Sarzi-Puttini *et al.*, 2008; Ablin e Buskila, 2013).

x. Outros fármacos

Em estudos clínicos com algumas limitações metodológicas, o tropisetrom, um antagonista dos recetores 5-HT₃ da serotonina, numa dose de 5 mg mostrou ter um efeito positivo ao nível da dor no tratamento da fibromialgia (Dedhia e Bone, 2009).

Tendo por base as propriedades medicinais da *Cannabis sativa*, e sendo o seu uso relatado há séculos para o tratamento de vários distúrbios nomeadamente para o controlo da dor, da depressão e ansiedade. Em alguns países é autorizado o uso de cannabis em doses controladas para tratamento de doenças prolongadas, incuráveis e progressivas, isto porque esta tem demonstrado atuar segundo vários mecanismos, exercendo ações neuroprotetoras, antioxidantes e anti-inflamatórias (Kluger *et al.*, (2015). Preedy, no *Handbook of Cannabis and Related Pathologies*, publicado em 2017, descreve esta planta e os seus produtos derivados como eficientes no tratamento de alguns sintomas da fibromialgia e outras patologias. Mas também refere que são necessários mais estudos para efetivamente compreender qual o papel da cannabis e dos seus princípios ativos no tratamento da fibromialgia (Preedy, 2017).

Em Israel, investigadores associaram o uso desta planta medicinal à redução nas dores corporais em doentes com fibromialgia. Para esta análise foram integrados dados provenientes de dois hospitais de Israel especializados no tratamento de fibromialgia. Participaram nesta iniciativa 26 pacientes, com idade média de 37,8 anos, que tinham sido diagnosticados com fibromialgia há pelo menos 2 a 4 anos. O tratamento com *Cannabis sativa* durou cerca de 10 a 11 meses, tendo cada paciente consumido em média 8,3 g por mês. 100% dos pacientes relataram melhoria nos sintomas da fibromialgia em todas as questões que constavam no questionário, principalmente no que se referia à dor, ao ponto de cerca de 50% dos participantes terem suspenso a toma de medicação tradicional após o consumo de cannabis. Relativamente a efeitos adversos, 30% dos pacientes sentiram de forma ligeira efeitos colaterais como dores de cabeça, náuseas, boca seca, sonolência e fome excessiva. Apesar dos aparentes resultados promissores, a pesquisa clínica efetuada, assim como outros estudos

similares, não são muito elucidativos relativamente à dose e à forma farmacêutica usada. O controlo efetivo da dor relatada é muito variável de paciente para paciente. A eventual utilidade de usar produtos farmacêuticos com compostos derivados desta planta tem de continuar a ser explorada (Habib *et al.*, 2018).

4.2. Tratamentos não farmacológicos

Os tratamentos não farmacológicos, na sua generalidade apresentam uma boa relação custo-benefício, em comparação com os tratamentos farmacológicos. São considerados seguros e capazes de proporcionar benefícios aos pacientes, tanto no que se refere à prevenção, como na promoção e até mesmo na recuperação da saúde (Ablin e Buskila, 2013).

São várias as terapêuticas não farmacológicas que mostraram ser eficazes no controlo e tratamento da fibromialgia. Entre as práticas não farmacológicas mais citadas encontramos: exercício físico, programas de educação em saúde, , terapia cognitiva comportamental, fisioterapia, , acupuntura, eletroacupuntura, dietas nutricionais, hidroterapia, eletroestimulação transcutânea (TENS), entre outros (Angst *et al.*, 2006; Arnold, 2009; Braz *et al.*, 2011).

i. Exercício físico

Estimular a prática de atividade física em doentes fibromiálgicos tem como objetivos melhorar ou manter o seu bem-estar físico e emocional e diminuir os sintomas da doença, proporcionando aos doentes uma sensação de bem-estar geral (Hävermark e Langius-Eklöf, 2006). A atividade física apresenta um efeito analgésico por estimular a libertação de endorfinas, funcionando como antidepressivo e proporcionando uma sensação de bem-estar global (Chaitow, 2003).

Os programas de exercício físico que promovem os maiores ganhos na diminuição do impacto dos sintomas na vida dos pacientes com fibromialgia são em especial os aeróbicos sem carga e sem grande impacto para o sistema locomotor, como o ioga, a dança, as caminhadas, andar de bicicleta estática ou até mesmo a prática de natação e hidroterapia (Busch *et al.*, 2008).

Um programa de exercícios físicos deve ser estruturado em três partes: aquecimento, atividade física propriamente dita e relaxamento, acompanhados por alongamentos antes e após a execução dos exercícios. O aquecimento é importante nas pessoas com

fibromialgia porque pode ajudar a reduzir a rigidez associada com a doença e, para muitos, o próprio aquecimento promove um condicionamento para a realização de outras atividades aeróbicas (Bueno *et al.*, 2012).

Doentes com fibromialgia, particularmente aqueles que estão a iniciar a prática de exercício físico, devem realizar um programa de exercícios de intensidade leve a moderada, com a duração mínima de 3 a 4 semanas, e podem continuar indefinidamente realizando exercícios com intensidade moderada, desde que o nível de atividade executada não gere desconforto ou dor excessiva quando a executam. Nestas situações, reduzir a intensidade e a duração dos exercícios, além de aumentar o intervalo de dias entre estes, pode resolver ou aliviar o desconforto, evitando assim o abandono da atividade física (Braz *et al.*, 2011).

Um dos programas de exercício físico bem tolerado por doentes fibromiálgicos envolve a terapia com a água, a hidroterapia, palavra derivada do grego: “hydor”, “hydatos”, que quer dizer água, e “therapeia”, que quer dizer tratamento. O uso de água para fins terapêuticos no decorrer do tempo teve vários nomes, como hidrática, hidroterapia, hidroginástica, entre outros. Atualmente, os termos utilizados são hidroterapia ou reabilitação aquática. A água pode ser usada como terapia de diversas formas e o termo hidroterapia engloba formas distintas de tratamento em processos profiláticos ou terapêuticos, tais como: balneoterapia; duches quentes, frios ou mornos; compressas húmidas; crioterapia; saunas; hidromassagem; hidrocinesioterapia, entre outros (Avanzo *et al.*, 2004; Batista *et al.*, 2011). A hidroterapia é um dos exercícios físicos de eleição, indicado por médicos e fisioterapeutas em programas de reabilitação de doentes fibromiálgicos, com o intuito de amenizar os sintomas da doença (Avanzo *et al.*, 2004; Batista *et al.*, 2011; Costa e Souza, 2017). Não apresenta nenhuma contraindicação, exceto os comuns a todas as condições, como insuficiência cardiorrespiratória, alterações de pressão arterial, incontinência urinária ou fecal, infeção urinária, infeções cutâneas e alergias a componentes químicos da água (Costa e Souza, 2017).

Os efeitos fisiológicos da hidroterapia dependem também dos exercícios executados e variam de acordo com a pressão hidrostática da água, a sua temperatura, o seu teor mineral (dióxido de carbono, cálcio, magnésio, lítio e sulfato podem ser absorvidos pela pele, proporcionando efeitos benéficos ao nível da mobilidade articular e da circulação periférica), a duração do tratamento e a intensidade do exercício. Na imersão em água

aquecida, por exemplo, existem vários benefícios terapêuticos, tais como relaxamento, analgesia e redução do impacto e da agressão que pode ocorrer sobre as articulações (Sueiro Blanco *et al.*, 2008).

A hidroterapia não é só um meio utilizado para alívio de dores, mas também um meio de restaurar e promover o bem-estar dos doentes com fibromialgia. Programas de exercícios físicos regulares na hidroterapia (3 vezes por semana), durante longos períodos (pelo menos 8 meses), proporcionaram melhorias significativas no controlo da ansiedade, dores articulares e musculares, e melhoria da qualidade do sono e do quadro depressivo, restabelecendo assim a capacidade física e mantendo a funcionalidade, promovendo a melhoria da qualidade de vida destes doentes (Munguía-Izquierdo e Legaz-Arrese, 2008; Bidonde *et al.*, 2014).

ii. Programas de educação para a saúde

São programas/sessões de trabalho na qual se explicam pormenores sobre a doença e se abordam determinados temas relacionados com a mesma. Devem incidir na explicação sobre a doença e expectativas sobre o tratamento, na importância do sono reparador, do exercício físico, da redução do stress e na participação ativa do doente em todo o processo (Ablin, *et al.*, 2013)

Em 2008, a equipa de investigação de Souza elaborou e validou um programa de educação em saúde específico para pacientes com fibromialgia. O programa, denominado Escola Interrelacional de Fibromialgia, tem a meta de ensinar técnicas de auto-tratamento e estratégias para lidar com a doença aos pacientes com fibromialgia. Este programa teve uma duração de nove sessões que ocorreram durante onze semanas e proporcionou alívio de vários dos sintomas da fibromialgia, como a dor e a fadiga, nos participantes (Souza *et al.*, 2008).

Estes programas educativos, geralmente são bem aceites e tolerados pelos participantes. Em Portugal não existe até à data um programa de educação específico para a fibromialgia, apenas pequenas sessões de esclarecimento relativas à doença ou a certas particularidades desta que são realizadas pela Associação Nacional Contra a

Fibromialgia e Síndrome da Fadiga Crónica (MYOS), cujas inscrições estão abertas a doentes e familiares. O principal objetivo destas sessões e desta associação não médica é desmistificar a fibromialgia perante os doentes e a sociedade em geral. A única particularidade é que a maioria destas ações ocorrem nas cidades de Lisboa e Porto, o que não as torna acessíveis a muitos dos doentes fibromialgia que habitam noutros distritos (MYOS, 2019).

iii. Terapia cognitivo-comportamental

A terapia cognitivo-comportamental é uma forma de psicoterapia originalmente desenvolvida para o tratamento da depressão *major* (Carneiro e Dobson, 2016).

A terapia cognitiva comportamental constitui um programa educacional, baseado no modelo cognitivo do funcionamento humano, segundo o qual comportamentos e emoções são mediados por processos simbólicos subjacentes. Estas variáveis cognitivas, inferidas pelo terapeuta a partir dos comportamentos e descrições do doente, são consideradas o cerne do problema (Angelotti e Fortes, 2007). Esta forma de terapia que decorre em consultório, mas necessita também de trabalho de casa. Durante as sessões, pretendem-se modificar os processos cognitivos que são considerados responsáveis pelo comportamento que acontece fora da sessão. A literatura empírica indica que a atribuição externa e o pensamento catastrófico contribuem para a intensidade da dor (Turner *et al.*, 2000; Camachov, 2001). Através de exercícios, o paciente pode aprender a identificar emoções negativas relacionadas com a dor e com eventos stressantes e reconhecer pensamentos disfuncionais e vieses cognitivos associados a elas. Portanto, pode ganhar melhor controlo sobre os processos simbólicos relacionados com a experiência da dor (Beck, 1997; Bennett e Nelson, 2006).

iv. Fisioterapia

A fisioterapia destaca-se, no âmbito das intervenções físicas, pela riqueza de recursos terapêuticos que podem controlar a sintomatologia da fibromialgia (Marques *et al*, 2002).

O fisioterapeuta utiliza os exercícios terapêuticos, como a massagem terapêutica, o exercício físico, o alongamento muscular, a crioterapia e a termoterapia, para promover a atividade adequada e o controlo da dor, tendo como principal meta a recuperação da função, promovendo a melhoria da qualidade de vida dos pacientes (Chaitow, 2003). Atua também ao nível educacional, para que os ganhos da intervenção realizada possam permanecer a longo prazo e os doentes consigam tornar-se menos dependentes dos cuidados de saúde, e incentiva estilos de vida mais participativos e funcionais, que contribuam no restabelecimento físico e emocional do paciente (Moncur, 2002).

v. Acupuntura

A acupuntura é uma componente da Medicina Tradicional Chinesa (MTC) utilizada há mais de 4000 anos na China para tratamento de doenças (Harris *et al.*, 2005; Saad, 2009).

A acupuntura visa o equilíbrio do corpo por meio do estímulo da força de autocura, que é feito através do realinhamento e redirecionamento da energia, com inserção de agulhas em pontos específicos do corpo, ao longo de linhas corporais conhecidas na visão clássica como meridianos de acupuntura (Takiguchi *et al.*, 2008; Kurebayashi *et al.*, 2009).

Ao nível do tratamento da fibromialgia a acupuntura tem demonstrado resultados positivos sobretudo em relação à dor causada por esta patologia (Saad, 2009).

Os mecanismos de ação da acupuntura ainda não são totalmente compreendidos e permanece alguma controvérsia relativamente à sua eficácia clínica (Itoh e Kitakoji, 2010).

Muitas teorias têm sido elaboradas sobre os mecanismos fisiológicos da acupuntura com o intuito de explicar os efeitos analgésicos e clínicos desta. A maioria incide sobre os efeitos desta técnica no sistema nervoso, músculos e tecido conjuntivo (Cabýoglu *et al.*, 2006).

Há quem defenda que a resposta fisiológica da acupuntura ocorre a três níveis

- Efeito local, que ocorre quando um ponto de acupuntura é estimulado através da inserção de uma agulha;
- Efeito sobre a medula espinhal que ocorre após a inserção da agulha com a libertação de neuropeptídeos para o líquido cefalorraquidiano;
- Efeito ao nível cortical, com a libertação de endorfina e serotonina (Näslund *et al.*, 2002). O aumento de endorfina, encefalina, serotonina e dopamina provoca analgesia, sedação e auxilia na recuperação das funções motoras (Cabýoglu *et al.*, 2006).

Segundo a Norma de Orientação Clínica, da Direção-Geral da Saúde, sobre o tratamento da dor neuropática, a acupuntura apresenta benefícios devido quer à sua ação local, quer à dos potenciais efeitos a nível segmentar e supra-segmentar, bem como ao seu efeito relaxante (Direção-Geral da Saúde, 2014). Porém, uma revisão da *Cochrane* afirma que não há evidências suficientes para apoiar ou refutar o uso de acupuntura para dor neuropática em geral, ou para qualquer condição específica de dor neuropática. (Ju *et al.* 2017) A maioria dos estudos clínicos realizados sobre este tema demonstram de uma forma geral grandes limitações: no tamanho da amostra, no tempo de duração do tratamento e na ausência de acompanhamento a longo prazo, o que torna difícil determinar os benefícios a longo prazo desta técnica (Dhond *et al.*, 2007; Lund *et al.*, 2009; Ju *et al.* 2017).

vi. Eletroestimulação transcutânea eléctrica nervosa

A TENS consiste num método não farmacológico para o tratamento da dor aguda e crónica (White *et al.*, 2001).

Trata-se de uma modalidade terapêutica não invasiva que não apresenta efeitos colaterais ou interação com medicamentos. Consiste na aplicação de eléctrodos sobre a pele intacta, com o objetivo de reduzir a dor através da estimulação de nervos periféricos (Yuan, 2013). O seu mecanismo fisiológico de ação não está completamente elucidado, no entanto parece que o estímulo eléctrico através da pele inibe as transmissões dos impulsos dolorosos através da medula espinhal, bem como a libertação de opiáceos endógenos, como endorfinas, pelo cérebro ou medula espinhal (Ferreira e Beleza, 2007).

A TENS tem sido cada vez mais utilizada devido à sua fácil aplicação e por propiciar menor necessidade de administração de fármacos, promovendo assim o bem-estar dos doentes e, conseqüentemente, uma redução de custos com o tratamento (Rakel *et al.*, 2010).

Tratando-se a fibromialgia de uma condição que se caracteriza por dores musculoesqueléticas difusas, o uso da TENS torna-se limitado. Porém, a sua aplicação nos *tender points* pode provocar o aumento do limiar de dor e promover a analgesia (Ferreira e Beleza, 2007).

vii. Educação alimentar/dieta

A correlação entre alimentação e saúde é bem conhecida e são vários os estudos que demonstraram a importância da adoção de uma dieta saudável e do papel que os alimentos têm prevenção de doenças, tendo em conta as suas propriedades nutracêuticas (Rossi *et al.*, 2015).

"Que o vosso alimento seja o vosso primeiro medicamento".

Hipócrates (460 a.C.-377 a.C.)

Relativamente à fibromialgia, não existem até à data estudos rigorosos que determinem a função da utilização e/ou recomendações dietéticas específicas para o tratamento da fibromialgia (Li e Micheletti, 2011). Essa falta de evidências científicas foi a principal razão para que o Canadá, em 2013, ao publicar o "*Guia canadiano para o diagnóstico e tratamento da fibromialgia*", excluísse o capítulo de recomendações relativas a protocolos de dieta e nutrição. Porém, esta comitiva científica aconselha e encoraja os doentes, de uma maneira geral, a realizar refeições equilibradas e nutritivas, a horários regulares, referindo a importância da ingestão de água de forma a manter um bom nível de hidratação e, em determinadas situações mais específicas, o uso de suplementos (Jain *et al.*, 2003).

Tabela 4 – Alimentos recomendados e contraindicados, usados em programas nutricionais para doentes com fibromialgia (adaptado de Anjo, 2004).

Alimentos/suplementos recomendados		Alimentos/suplementos a evitar
<ul style="list-style-type: none"> • Frutos vermelhas • Limão • Laranja • Melancia • Melão • Brócolos • Couve • Espinafre • Tomate • Cereais integrais • Atum • Cacau • Chá verde • Salsa • Alcachofra • Lacticínios • Ovo • Chocolate Negro 	<ul style="list-style-type: none"> • Mamão • Papaia • Damasco • Pêssego • Cenoura • Inhame • Nabo • Aveia • Alho • Cebola • Arenque • Sardinha • Curcuma • Espargos • Banana • Mel • Abacate 	<ul style="list-style-type: none"> • Comidas processadas • Óleo de soja (ou girassol ou canola) • Café • Refrigerantes • Doces • Pão branco • Arroz branco • Massas • Aspartame • Monoglutamato de sódio

V. Discussão

Atualmente existe uma maior sensibilização para a fibromialgia por parte da comunidade científica, o que não invalida que haja ainda muito desconhecimento em torno desta enfermidade.

A maioria dos autores na pesquisa bibliográfica efetuada, refere a subjetividade presente nos critérios de classificação da doença publicados pelo ACR (2010) que dificulta por vezes o diagnóstico.

A Direção Geral de Saúde, na tentativa de esclarecer a comunidade médica em Portugal emitiu em 2017 a última versão da Norma n.º 017/2016. Este documento descreve de forma sintética os critérios que devem ser aplicados no diagnóstico da Fibromialgia. Quando se compara esta pesquisa com os critérios da ACR de 2010 (Wolfe, 2010), pode verificar-se que no parâmetro da SS existe um pequeno erro relativamente ao valor máximo que esta pode representar. A SS, como foi descrito anteriormente no capítulo III, resulta do somatório do nível de gravidade dos três sintomas (fadiga, acordar cansado, sintomas cognitivos) com o índice de gravidade dos sintomas somáticos em geral. Portanto, o valor máximo que pode ser obtido não é de 13, mas sim 12.

Relativamente aos tratamentos existentes para controlo desta doença, até à data não existem medicamentos e terapias não farmacológicas que sejam totalmente eficazes. Na Europa não existe nenhum medicamento que tenha sido aprovado para uso específico em Fibromialgia. Existem somente recomendações terapêuticas sugeridas pela European League Against Rheumatism (EULAR) (Macfarlane *et al.*, 2017). Os medicamentos disponíveis ajudam a controlar a sintomatologia complexa que acomete os doentes. O sucesso dos tratamentos utilizados está na combinação das terapias farmacológicas ou não farmacológicas existentes e na adesão a estas terapêuticas por parte dos indivíduos. Este é um dos domínios em que o farmacêutico pode atuar, detetando, prevenindo e procurando resolver os efeitos negativos associados à medicação que conduzem, inevitavelmente, à monitorização e avaliação contínua do doente. Variáveis clínicas como sintomas, sinais, eventos clínicos e medições metabólicas ou fisiológicas deverão ser utilizadas para determinar se a farmacoterapia está a ser necessária, efetiva e segura (Hernández *et al.*, 2014).

No domínio das terapias não farmacológicas, e no que se refere influência da dieta/nutrição no controlo das doenças ainda existe algum ceticismo, apesar das evidências relatadas pelos doentes que sofrem de doenças reumáticas, nomeadamente os fibromiálgicos, relativamente aos benefícios da prática de uma dieta adequada e adaptada na melhoria da sintomatologia e conseqüentemente do seu estado de saúde.

É benéfico para o doente conciliar o tratamento farmacológico prescrito pelo médico com a adoção de uma dieta personalizada e adequada à sua situação clínica, e o respetivo acompanhamento nutricional realizado por profissionais de saúde devidamente credenciados, de forma a garantir a segurança e a eficiência do tratamento e não através das sugestões do “Dr. Google” .

No acompanhamento nutricional dos doentes com fibromialgia deverá ser efetuada uma anamnese clínica que inclui uma avaliação dos hábitos alimentares, uma avaliação do estado nutricional dos participantes, recorrendo a variáveis antropométricas como sejam o peso, altura e perímetro abdominal, e o recurso ao uso de uma balança de bioimpedância, que avalia a percentagem de água presente no organismo e a percentagem de massa gorda. É importante ter também na ficha de avaliação nutricional destes utentes valores de exames bioquímicos (colesterol e suas frações, hemograma, proteína C reativa, cálcio, ...). A partir desses dados são realizadas, com base nas suas preferências alimentares (para que haja uma maior adesão ao programa e participação neste), recomendações introduzindo e/ou substituindo na dieta de forma racional e gradativa alguns alimentos (com base na sua composição bioativa, nutricional), elaborando um plano alimentar de forma a repor o bem-estar físico dos doentes.

Uma grande percentagem de pacientes com fibromialgia apresenta excesso de peso e/ou obesidade, síndrome metabólica, perturbações gastrointestinais, além da deficiência de micronutrientes como selénio, zinco e magnésio, entre outros, influenciando de forma indireta a qualidade do sono a tolerância à dor e a fadiga. A simples redução do IMC revela efeitos de melhoria, nomeadamente ao nível da dor (Aparicio *et al.*, 2011).

Na elaboração dos planos alimentares são sugeridos alguns alimentos com propriedades antioxidantes, anti-inflamatórias e imunorreguladoras, entre outras. A tabela 3 sintetiza alguns alimentos funcionais recomendados e alimentos desaconselhados que foram referenciados em planos educativos nutricionais pra doentes com fibromialgia.

De notar que alguns dos alimentos recomendáveis para o tratamento da fibromialgia podem causar efeitos desagradáveis em alguns doentes (nomeadamente se tiverem alguma intolerância). Ressalva-se assim a necessidade de elaborar um plano personalizado e adaptado ao indivíduo em questão. O sucesso do plano alimentar estará também intimamente relacionado com as quantidades ingeridas e com a adesão dos doentes.

Outra particularidade, reside em não existir em Portugal um programa educacional específico para a fibromialgia e, tendo em conta as repercussões positivas nos doentes e familiares descritas em experiências desse tipo realizadas em outros países, seria interessante que as entidades responsáveis pela regulação da saúde homologassem um projeto educacional específico para esta enfermidade que integrasse farmacêuticos e outros profissionais, dotando-os de ferramentas de psicologia positiva e *coaching* (para além das já adquiridas ao longo da formação académica) que lhes permitissem ajudar os fibromiálgicos. Este tipo de projeto educacional não substitui as terapias farmacológicas prescritas pelo(s) médico(s) assistente(s), apenas são um meio de auxílio aos doentes e familiares que o frequentarem de forma a que estes possam compreender e ultrapassar as suas limitações quotidianas, ensinando-os a darem um novo significado à sua condição e a aprender a conviver melhor com a doença.

Este tipo de programas educacionais permite também que seja estabelecida uma relação de empatia para com o farmacêutico assistente e que seja diminuída a relutância em este se dirigir ao profissional de saúde. Sentir conforto numa farmácia acaba também por ajudar a que o processo de tratamento corra nas melhores condições. O farmacêutico é essencial no aconselhamento e na adaptação à terapêutica.

VI Conclusão

A FM é uma síndrome complexa de diagnóstico eminentemente clínico, caracterizada por um quadro de dor musculoesquelética crónica associada a vários sintomas, podendo ser confundida com outras patologias.

Embora a sua etiologia e fisiopatologia não sejam completamente conhecidas, a investigação que tem vindo a ser desenvolvida ao longo de vários anos tem proporcionado uma evolução na compreensão dos eventuais mecanismos desencadeadores da doença e tratamentos a realizar que mais efetivos.

Atualmente, apesar de os fármacos usados nesta patologia melhorarem no geral o estado de saúde e qualidade de vida dos doentes, nenhum quando isolado se mostra eficaz no controlo de toda a sintomatologia. Deste modo, é necessário adoptar uma abordagem personalizada e multidisciplinar com combinação de tratamentos farmacológicos e não farmacológicos. A adesão à terapêutica é dificultada pelo aparecimento de efeitos adversos. O farmacêutico pode atuar a este nível, prevenindo, detetando e resolvendo efeitos negativos associados à medicação, através da monitorização e avaliação contínua do doente que a utiliza.

É fundamental continuar a investigar esta patologia, procurando clarificar os mecanismos envolventes na sua génese, de forma a tornar mais célere e concensual o estabelecimento do diagnóstico, para que possam ser desenvolvidas *guidelines* de tratamento mais eficazes e seguras, capazes de restituir o bem-estar e saúde aos doentes.

Nesta equação em que o restabelecimento da qualidade de vida e do bem-estar do doente é o objetivo principal, deverá existir um sinergismo em termos de cooperação e compreensão da situação clínica entre os profissionais envolventes (médico(s), farmacêuticos, fisioterapeutas e psicólogos).

VII. Referências bibliográficas

Abeles, M. *et alii.* (2008). Update on fibromyalgia therapy. *American Journal of Medicine*, 121(7), pp. 555–561.

Ablin, J. N. e Buskila, D. (2013). Fibromyalgia syndrome – Novel therapeutic targets. *Maturitas*, 75(4), pp. 335–340.

Ablin, J *et alli.* (2013) Treatment of fibromyalgia syndrome: recommendations of recent evidence-based interdisciplinary guidelines with special emphasis on complementary and alternative therapies. *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine*, 1 , pp. 1–7.

Almeida, Sofia *et alli.* (2010). Papel dos antidepressivos na fibromialgia. *Revista Portuguesa Clínica Geral*, 26, pp. 22–6

Angelotti, G. e Fortes, M. (2007). Terapia cognitiva e comportamental no tratamento da dor crônica. In: Angelotti, G. (Ed.). *Terapia cognitivo-comportamental no tratamento da dor*. São Paulo, Casa do Psicólogo, pp. 33–36.

Angst, F. *et alii.* (2006). Interdisciplinary rehabilitation in fibromyalgia and chronic back pain: A prospective outcome study. *The Journal of Pain*, 7(11), pp. 807–815.

Anjo, D. F. C. (2004). Alimentos funcionais em angiologia e cirurgia vascular. *Jornal Vascular Brasileiro*, 3(2), pp. 145–54.

Aparicio, V. A. *et alli.* (2011). Análisis de la composición corporal en mujeres con fibromialgia. *Reumatología Clínica*, 7(1), pp. 7–12.

Arnold, L. M. (2006). Biology and therapy of fibromyalgia. New therapies in fibromyalgia. *Arthritis Research and Therapy*, 8(4), p. 212.

Arnold, L. M. (2009). Strategies for managing fibromyalgia. *American Journal of Medicine*, 122(Suppl.12), pp. S31–S43.

Arnold, L. M. *et alii.* (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), pp. 5–15.

Arnold, L. M. *et alii.* (2007). Gabapentin in the treatment of fibromyalgia: A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Arthritis & Rheumatism*, 56(4), pp. 1336–1344.

Avanzo, F. H. P. *et alii.* (2004). Hidroterapia: Exercícios aquáticos terapêuticos. *Anuário Centro Universitário Anhanguera–Campus Leme*, 1 pp. 57–59.

Bannwarth, B. *et alii.* (2009). Fibromyalgia syndrome in the general population of France: A prevalence study. *Joint Bone Spine*, 76(2), pp. 184–187.

Batista, T. *et alii.* (2011). Os efeitos da hidroterapia na fibromialgia – Revisão de literatura. *Salutis Scientia*, 3(1), pp. 26–32.

Bazzichi, L. *et alii.* (2011). Fibromyalgia: A critical digest of the recent literature. *Clinical and Experimental Rheumatology*, 29(Suppl.69), pp. S1–11.

Beck, A. T. (1997). The past and future of cognitive therapy. *Journal of Psychotherapy Practice and Research*, 6(4), pp. 276–284.

Bellato, E. *et alii.* (2012). Fibromyalgia syndrome: Etiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Pain Research and Treatment*, 1, pp. 1–17.

Bennett, R. (1981). Fibrositis: misnomer for a common rheumatic disorder. *Western Journal of Medicine*, 134, pp. 405–413.

Bennett, R. e Nelson, D. (2006). Cognitive behavioral therapy for fibromyalgia. *Nature Reviews Rheumatology*, 2, pp. 416–424.

Berger, A. *et alii.* (2007). Characteristics and healthcare costs of patients with fibromyalgia syndrom. *International Journal of Clinical Practice*, 61(9), pp. 1498–1508.

Bidonde, J. *et alii.* (2014). Aquatic exercise training for fibromyalgia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 28(10), pp. 1-145.

Birdsall, T. C. (1998). 5-Hydroxytryptophan: A clinically-effective serotonin precursor.

Alternative Medicine Review, 3(4), pp. 271–280.

Boomershine, C. S. (2010). Pregabalin for management of fibromyalgia syndrome. *Journal of Pain Research*, 3, pp. 81–88.

Bote, M. E. *et alli.* (2012). Inflammatory/stress feedback dysregulation in women with fibromyalgia. *Neuroimmunomodulation*, 19, pp. 343–351.

Braz, A. S. *et alli.* (2011). Non-pharmacological therapy and complementary and alternative medicine in fibromyalgia. *Revista Brasileira de Reumatologia*, 51(3), pp. 269–282.

Breivik, H., Eisenberg, E. e O'Brien, T. (2013). The individual and societal burden of chronic pain in Europe: The case for strategic prioritisation and action to improve knowledge and availability of appropriate care. *BioMed Central Public Health*, 13(1), pp. 1–14.

Bueno, R. *et alli.* (2012). Exercício físico e fibromialgia. *Cadernos Brasileiros de Terapia Ocupacional da Universidade Federal de São Carlos*, 20(2), pp. 279–285

Busch, A. J. *et alli.* (2008). Exercise for fibromyalgia: A systematic review. *The Journal of Rheumatology*, 35(6), pp. 1130–1144.

Cabýoglu, M. T., Ergene, N. e Tan, U. (2006). The mechanism of acupuncture and clinical applications. *International Journal of Neuroscience*, 116, pp. 115–125.

Cardoso, A. *et alli.* (2005). *Regras de Ouro em Reumatologia*. Lisboa, Direcção-Geral da Saúde. pp 1–157

Carette, S. *et alli.* (1986). Evaluation of amitriptyline in primary fibrositis. A double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis & Rheumatism*, 29(5), pp. 655–659.

Carette, S. *et alli.* (1995). Sleep electroencephalography and the clinical response to amitriptyline in patients with fibromyalgia. *Arthritis & Rheumatism*, 38(9), pp. 1211–1217.

Carneiro, A. e Dobson, K. (2016). Tratamento cognitivo-comportamental para

depressão maior: uma revisão narrativa, *Revista Brasileira de Terapias Cognitivas*, 12(1), pp. 42–49
Carvalho, L. S. C. *et alli.* (2008). May genetic factors in fibromyalgia help to identify patients with differentially altered frequencies of immune cells? *Clinical & Experimental Immunology*, 154(3), pp. 346–352.

Carvalho, M. A. P. (1996). *Noções Práticas de Reumatologia*. São Paulo, Editora Health, pp. 417–434

Chaitow, L. (2003). *Fibromyalgia Syndrome: A Practitioner's Guide to Treatment Foreword*. 2ª Edição. New York, Churchill Livingstone, pp. 1–37.

Chakrabarty, S. e Zoorob, R. (2007). Fibromyalgia. *American Family Physician*, 76(2), pp. 247–254.

Clauw, D. J. (2009). Fibromyalgia: An overview. *American Journal of Medicine*, 122(Suppl.12), pp. S3–S13.

Clauw, D. J. (2008). Pharmacotherapy for patients with fibromyalgia. *Journal of Clinical Psychiatry*, 69(2), pp. 25–29.

Clauw, D. J. (2014). Fibromyalgia: A clinical review. *Clinical Review & Education*, 311 (15), pp. 1547–1555.

Coaccioli, S. *et alli.* (2008). Fibromyalgia: Nosography and therapeutic perspectives. *Pain Practice*, 8(3), pp. 190–201.

Cordero, M. *et alli.* (2013). Can coenzyme Q10 improve clinical and molecular parameters in fibromyalgia? *Antioxidants & Redox Signaling*, 19(12), pp. 1356–1361.

Costa, F. R. B. e Souza, L. C. (2017). Efeitos da hidroterapia associado a massoterapia em pacientes da fibromialgia. *Visão Universitária*, 2, pp. 1–16.

Crofford, L. J. *et alli.* (2005). Pregabalin for the treatment of fibromyalgia syndrome: Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis & Rheumatism*, 52(4), pp. 1264–1273.

Csillag, C. (1992). Fibromyalgia: the Copenhagen declaration. *The Lancet*, 340(8820),

pp. 663–664.

Dedhia, J. D. e Bone, M. E. (2009). Pain and fibromyalgia. *Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care & Pain*, 33(9), pp. 162–166.

Desmeules, J. *et alli.* (2012). Psychological distress in fibromyalgia patients: A role for catechol-O-methyl-transferase Val158met polymorphism. *Health Psychology – American Psychological Association*, 31(2), pp. 242–249.

Dhond, R. P., Kettner, N. e Napadow, V. (2007). Neuroimaging acupuncture effects in the human brain. *The Journal of Alternative and Complementary Medicine*, 13(6), pp. 603–616.

Di Franco, M., Iannuccelli, C. e Valesini, G. (2010). Neuroendocrine immunology of fibromyalgia. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1193, pp. 84–90.

Direção Geral de Saúde. (2004). Circular Normativa nº 12/DGCG – Programa Nacional Contra as Doenças Reumáticas. [Em linha]. Disponível em <<http://www.dgs.pt/upload/membro.id/ficheiros/i006345.pdf>>. [Consultado em 06/02/2019].

Direção Geral de Saúde. (2014). Abordagem terapêutica da dor neuropática no adulto e no idoso. [Em linha]. Disponível em <<https://www.dgs.pt/directrizes-da-dgs/orientacoes-e-circulares-informativas/orientacao-n-0012014-de-10042014-pdf.aspx>>. [Consultado em 26/12/2019].

Direção Geral de Saúde. (2017). Norma nº 017/2016 – Abordagem diagnóstica da fibromialgia. [Em linha]. Disponível em <<https://www.dgs.pt/directrizes-da-dgs/normas-e-circulares-normativas/norma-n-0172016-de-27122016-pdf.aspx>> [Consultado em 06/02/2019].

Domingues, M. E. e Branco, J. C. (2008). *Viver com Fibromialgia - A visão da Doente e do Médico*. Lisboa, Gradiva Publicações, pp. 15–23.

Dwarkasing, J. T. *et alli.* (2016). Increased hypothalamic serotonin turnover in inflammation-induced anorexia. *BioMed Central Neuroscience*, 17(1), pp. 1–13.

Ellis, L. E. (2008). Etiology, diagnosis and treatment of fibromyalgia: A practical and effective approach. *Vistas Online*, pp. 161–171. [Em linha]. Disponível em <https://www.counseling.org/resources/library/VISTAS/2008-V-Print-complete-PDFs-for-ACA/Ellis_Article_16.pdf>. [Consultado em 06/02/2019].

EpiReumaPt (2015). Um sonho antigo, uma necessidade atual. *Médico News*, Edição EpiReumaPt: O retrato das doenças reumáticas em Portugal, pp. 6–9.

Fatima, G. e Kumar Das, S. (2016). Deciphering the role of sleep in fibromyalgia syndrome. *Journal of Sleep Medicine & Disorders*, 3(4), pp. 1–7.

Feijó, F. M., Bertoluci, M. C. e Reis, C. (2011). Serotonina e controle hipotalâmico da fome: Uma revisão. *Revista da Associação Médica Brasileira*, 57(1), pp. 74–77.

Ferreira, C. H. J. e Beleza, A. C. S. (2007). Physicaltherapy approaching in postoperative pain: Transcutaneous electric nerve stimulation (TENS). *Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões*, 34, pp. 127–130.

Fitzcharles, M. A. e Boulos, P. (2003). Inaccuracy in the diagnosis of fibromyalgia syndrome: Analysis of referrals. *Rheumatology*, 42(2), pp. 263–267.

Frederick, A. L. e Stanwood, G. D. (2009) . Drugs, biogenic amine targets and the developing brain. *Developmental Neuroscience*, 31(1–2), pp. 7–22.

Goldenberg, D. *et alli*. (1996). A randomized, double-blind crossover trial of fluoxetine and amitriptyline in the treatment of fibromyalgia. *Arthritis & Rheumatism*, 39(11), pp. 1852–1859.

Goldenberg, D. L. (2007) . Pharmacological treatment of fibromyalgia and other chronic musculoskeletal pain. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*, 21(3), pp. 499–511.

Goldenberg, D. L. (2009). Diagnosis and Differential Diagnosis of Fibromyalgia. *The American Journal of Medicine*, 122(12), pp. S14–S21.

Goldenberg, D. L. *et alli*. (2008). Understanding fibromyalgia and its related disorders. *Primary Care Companion to the Journal of Clinical Psychiatry*, 10(2), pp. 133–144.

Goldenberg, D. L., Burckhardt, C. e Crofford, L. (2004). Management of fibromyalgia syndrome. *Journal of the American Medical Association*, 292(19), pp. 2388–2395.

Gremillion, R. B. (1998). Fibromyalgia: recognizing and treating an elusive syndrome. *The Physician and Sports Medicine*, 26(4), pp. 55–65.

Guyton, A. C. e Hall, J. E. (2006). *Tratado de Fisiologia Médica*. 11^a edição. Rio de Janeiro, Elsevier, Cap. 48, pp. 617–628.

Habib, G. *et alli*. (2018). Medical cannabis for the treatment of fibromyalgia. *Journal of Clinical Rheumatology*, 24(5), pp. 255–258.

Hackshaw, K. V. *et alli*. (2019). Metabolic fingerprinting for diagnosis of fibromyalgia and other rheumatologic disorders. *Journal of Biological Chemistry*, 294(7), pp. 2555–2568.

Hadler, N. M. (1986). A critical reappraisal of the fibrositis concept. *American Journal of Medicine*, 81, pp. 26–30.

Hannon, J. e Hoyer, D. (2008). Molecular biology of 5-HT receptors. *Behavioural Brain Research*, 195(1), pp. 198–213.

Harris, R. E. *et alli*. (2009). Traditional Chinese acupuncture and placebo (sham) acupuncture are differentiated by their effects on μ -opioid receptors (MORs). *NeuroImage*, 47(3), pp. 1077–1085.

Harris, R. *et alli*. (2005). Treatment of fibromyalgia with formula acupuncture. *Journal of Alternative and Complementary Medicine*, 11(4), pp. 663–671.

Hävermark, A. M. e Langius-Eklöf, A. (2006). Long-term follow up of a physical therapy programme for patients with fibromyalgia syndrome. *Scandinavian Journal of Caring Sciences*, 20(3), pp. 315–322.

Hawkins, R. A. (2013). Fibromyalgia: A clinical update. *Journal of the American Osteopathic Association*, 113(9), pp. 680–689.

Hernández, D. S., Castro, M. M. S. e Dáder, M. J. F. (2014) . *Método Dáder. Manual de Seguimento Farmacoterapêutico*. Lisboa, Edições Universitárias Lusófonas, pp. 29–52.

Heymann, R. E. *et alli.* (2017). New guidelines for the diagnosis of fibromyalgia. *Revista Brasileira de Reumatologia (English Edition)*, 57(Suppl. 2), pp. 467–476.

Hussain, S. A. R. *et alli.* (2011) . Adjuvant use of melatonin for treatment of fibromyalgia. *Journal of Pineal Research*, 50(3), pp. 267–271.

INFARMED. (2018) . Circular Informativa – Utilização do medicamento somazina em doentes com fibromialgia. [Em linha]. Disponível em <<https://www.infarmed.pt/documents/15786/2398909/Utiliza%C3%A7%C3%A3o+do+medicamento+Somazina+em+doentes+com+fibromialgia/f9b1816f-f543-467b-8a6e-3d7769ccc173>>. [Consultado em 06/02/2019].

International Association for the Study of Pain. (2010) . Fibromyalgia - clinical update. *Pain Clinical Updates*, 18(4), pp. 1–4.

Itoh, K. e Kitakoji, H. (2010). Effects of acupuncture to treat fibromyalgia: A preliminary randomised controlled trial. *Chinese Medicine*, 5, pp. 5–11.

Jain, A. K. *et alli.* (2003). Fibromyalgia syndrome: Canadian clinical working case definition, diagnostic and treatment protocols – a consensus document. *Journal of Musculoskeletal Pain*, 11(4), pp. 3–107.

Jay, G. W. e Barkin, R. L. (2015). Fibromyalgia. *Disease-a-Month*, 61(3), pp. 66–111.

Jozwiak-Bebenista, M. e Nowak, J. Z. (2014) . Paracetamol: Mechanism of action, applications and safety concern. *Acta Poloniae Pharmaceutica – Drug Research*, 71(1), pp. 11–23.

Ju, Z. Y. *et alli.*(2017). Acupuncture for neuropathic pain in adults. *Cochrane database os systematic reviews*, 12, pp. pp. 1–65

Kato, K. F. *et alli.* (2006) . Importance of genetic influences on chronic widespread pain. *Arthritis & Rheumatology* , 54(5), pp. 1682–1686.

Kaumann, A. J. e Levy, F. O. (2006). 5-Hydroxytryptamine receptors in the human cardiovascular system. *Pharmacology & Therapeutics*, 111(3), pp. 674–706.

Kluger, B. *et alli.* (2015). The therapeutic potential of cannabinoids for movement disorders. *Movement Disorders : Official Journal of the Movement Disorder Society*, 30(3), pp. 313–27.

Kurebayashi, L. S. F., de Freitas, G. F. e Oguisso, T. (2009) . Enfermidades tratadas e tratáveis pela acupuntura segundo a percepção de enfermeiras. *Revista da Escola de Enfermagem*, 43(4), pp. 925–930.

Latorre-Santiago, D. e Torres-Lacomba, M. (2017). Fibromyalgia and therapeutic exercise. Qualitative systematic review. *Revista Internacional de Medicina y Ciencias de la Actividad Fisica y del Deporte*, 17(65), pp. 183–204.

Li, S. e Micheletti, R. (2011) . Role of the diet in rheumatic disease. *Rheumatic Diseases Clinics of North America*, 37, pp. 119–133.

Light, K. C. *et alli.* (2012). Genetics and gene expression involving stress and distress pathways in fibromyalgia with and without comorbid chronic fatigue syndrome. *Pain Research and Treatment*, pp. 1–13.

Loggia, M. L. *et alli.* (2014). Disrupted brain circuitry for pain-related reward/punishment in fibromyalgia. *Arthritis and Rheumatism*, 66(1), pp. 203–212.

Lopes, J. M. C. (2003). *Fisiopatologia da dor*. Lisboa, Permanuer Portugal, pp. 1–42.

Lund, I., Näslund, J. e Lundeberg, T. (2009). Minimal acupuncture is not a valid placebo control in randomised controlled trials of acupuncture: A physiologist's perspective. *Chinese Medicine*, 4, pp. 1–9.

Management of fibromyalgia. (2010). *Drug and Therapeutics Bulletin*, 48(8), pp. 89–93.

Marcus, D. A. *et alli.* (2009). *An Atlas of Investigation and Management Chronic Pain*. Oxford, Clinical Publishing, p. 6.

Marques, A. P. *et alli.* (2002). A fisioterapia no tratamento de pacientes com fibromialgia: Uma revisão da literatura. *Revista Brasileira de Reumatologia*, 42(1), pp.

42–48.

Marques, A. P. *et alli.* (2017). A prevalência de fibromialgia: atualização da revisão de literatura. *Revista Brasileira de Reumatologia*, 57(4), pp. 356–363.

Martel, L. e Ortiz, M. (2001) . Importancia de las creencias en la modulación del dolor crónico: Concepto y evaluación. *Apuntes de Psicología*, 19(3), p. 7.

Martin, G. *et alli.* (1998). The structure and signalling properties of 5-HT receptors: An endless diversity? *Trends in Pharmacological Sciences*, 19(1), pp. 2–4.

Martínez, M. O. Á. (2003). Fisiopatología y terapéutica de la fibromialgia. *Offarm*, 22(1), pp. 86–96.

Martínez-Jauand, M. *et alli.* (2012). Pain sensitivity in fibromyalgia is associated with catechol-O-methyltransferase (COMT) gene. *European Journal of Pain*, 17, pp. 16–27.

McQuade, R. e Young, A. H. (2000). Future therapeutic targets in mood disorders: The glucocorticoid receptor. *British Journal of Psychiatry*, 177(5), pp. 390–395.

Mease, P. J. (2005). Fibromyalgia syndrome: review of clinical presentation, pathogenesis, outcome measures, and treatment. *The Journal of Rheumatology Supplement*, 75, pp. 6-21.

Mease, P. J., Dundon, K. e Sarzi-Puttini, P. (2011). Pharmacotherapy of fibromyalgia. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*, 25(2), pp. 285–297. Moldofsky, H. (2008). The significance, assessment and management of nonrestorative sleep in fibromyalgia syndrome. *Central Nervous System Spectrums*, 13(3), pp. 22–26.

Macfarlane *et alli.* (2017). EULAR revised recommendations for the management of fibromyalgia. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 76, pp. 318-328.

Moldofsky, H. *et alli.* (1975). Musculoskeletal symptoms and non-REM sleep disturbance in patients with ‘fibrositis syndrome’ and healthy subjects. *Psychosomatic Medicine*, 37(4), pp. 341–351.

Moncur, C. (2002). *Fibromyalgia syndrome*. Wisconsin, Academy of Orthopaedic Physical Therapy, pp. 1365–1372

Munguía-Izquierdo, D. e Legaz-Arrese, A. (2008). Assessment of the effects of aquatic therapy on global symptomatology in patients with fibromyalgia syndrome: A randomized controlled trial. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 89(12), pp. 2250–2257.

Mutsuura, H. *et alli.* (2009). Depression and anxiety correlate differently with salivary free cortisol in the morning in patients with functional somatic syndrome. *Applied Psychophysiology and Biofeedback*, 34(4), pp. 291–298.

MYOS – Associação Nacional Contra a Fibromialgia e Fadiga Crónica [Em linha]. Disponível em <<https://myos.pt/viver-com-a-doenca/>>. [Consultado em 06/05/2019].

Nampiarampil, D. E. e Shmerling, R. H. (2004) . A review of fibromyalgia. *American Journal of Managed Care*, 10 (11), pp. 794–800.

Näslund, J. *et alli.* (2002). Sensory stimulation (acupuncture) for the treatment of idiopathic anterior knee pain. *Journal of Rehabilitation Medicine*, 34(5), pp. 231–238.

O'Mahony, S. M. *et alli.* (2015) . Serotonin, tryptophan metabolism and the brain-gut-microbiome axis. *Behavioural Brain Research*, 277, pp. 32–48.

Offenbächer, M. *et alli.* (2016). Functional limitations in children and adolescents suffering from chronic pain: Validation and psychometric properties of the German Functional Disability Inventory (FDI-G). *Rheumatology International*, 34(5), pp. 1439–1448.

Oliveira Júnior, J. e Almeida, M. (2018). O tratamento atual da fibromialgia. *Brazilian Journal of Pain*, 1(3), pp. 255-262.

Olivier, B., Van Wijngaarden, I. e Soudijn, W. (1997) . Serotonin receptors and their ligands. *Pharmacology Library*, 27, p. 364.

Poole, J. e Siegel, P. (2017) . Effectiveness of occupational therapy interventions for adults with fibromyalgia: A systematic review. *American Journal of Occupational Therapy*, 71(1), pp. 1–10.

Porter, N. S. *et alli.* (2010). Alternative medical interventions used in the treatment and

management of myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome and fibromyalgia. *Journal of Alternative and Complementary Medicine*, 16(3), pp. 235–249.

Preedy, V. R. (2017). *Handbook of Cannabis and Related Pathologies: Biology, Pharmacology, Diagnosis, and Treatment*. London, Academic Press, p.1170.

Purves, D. *et alli.* (2004) . *Neurociencia*. 3ª Edição. Sunderland (Massachusetts, USA), Sinauer Associates, pp. 129–163. Quartilho, M. J. R. (2004) . Fibromialgia: Consenso e controvérsia. *Acta Reumatológica Portuguesa*, 29, pp. 111–129.

Rakel, B. *et alli.* (2010) . A new transient sham TENS device allows for investigator blinding while delivering a true placebo treatment. *Journal of Pain*, 11(3), pp. 230–238.

Rang, H. P. *et alli.* (2012) . *Rang & Dale Pharmacology*. 8ª Edição. Londres, Churchill Livingstone, pp. 197–211.

Raspe, H. H. e Croft, P. P. (1995). Fibromyalgia. *Baillieres Clinical Rheumatology*, 9, pp. 599–614.

Reiter, R. J., Acuna-Castroviejo, D. e Tan, D. (2007) . Melatonin therapy in fibromyalgia. *Current Pain and Headache Reports*, 11(5), pp. 339–342.

Ribeiro, L. S. e Proietti, F. A. (2005). Fibromialgia e estresse infeccioso: possíveis associações entre a síndrome de fibromialgia e infecções viróticas crônicas. *Revista Brasileira de Reumatologia*, 45(1), pp. 20–29.

Romeyke, T. *et alli.* (2017). Severe forms of fibromyalgia with acute exacerbation of pain: costs, comorbidities, and length of stay in inpatient care. *ClinicoEconomics and Outcomes Research*, 9, pp. 317–325.

Rossi, L. e Tirapegui, J. (2004) . Serotonergic system and its implications on physical exercise. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia*, 48(2), pp. 227–233.

Rossi, A. *et alli.* (2015) . Review fibromyalgia and nutrition: What news? *Clinical and Experimental Rheumatology*, 33(28), pp. S117–S125.

Roth, B. L. (2006). *The Serotonin Receptors – From Molecular Pharmacology to*

Human Therapeutics. New Jersey, Humana Press, p. 618.

Russel, I. J. *et alli*. (2000). Efficacy of tramadol in treatment of pain in fibromyalgia. *Journal of Rheumatology*, 6(5), pp. 250–257.

Russell, I. J. *et alli*. (2008). Efficacy and safety of duloxetine for treatment of fibromyalgia in patients with or without major depressive disorder: Results from a 6-month, randomized, double-blind, placebo-controlled, fixed-dose trial. *Pain*, 136(3), pp. 432–444.

Saad, M. (2009) . Why medical acupuncture? *Medical Acupuncture*, 21(4), p. 291. Salaffi, F. *et alli*. (2016). Identifying the symptom and functional domains in patients with fibromyalgia: Results of a cross-sectional internet-based survey in Italy. *Journal of Pain Research*, 9, pp. 279–286.

Sanctis, V. *et alli*. (2019). The juvenile fibromyalgia syndrome (jFMS): a poorly defined disorder. *Acta Biomed*, 90(1), pp. 134–148.

Sarzi-Puttini, P. *et alli*. (2008). Treatment strategy in fibromyalgia syndrome: Where are we now? *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 37(6), pp. 353–365.

Sarzi-Puttini, P. *et alli*. (2012). Dysfunctional syndromes and fibromyalgia: A 2012 critical digest. *Clinical and Experimental Rheumatology*, 30(suppl. 74), pp. 143–51.

Schaefer, C. P. *et alli*. (2016). Fibromyalgia outcomes over time: Results from a prospective observational study in the united states. *The Open Rheumatology Journal*, 10(1), pp. 109–121.

Schmechel, D. E. e Edwards, C. L. (2012). Fibromyalgia, mood disorders, and intense creative energy: A1AT polymorphisms are not always silent. *NeuroToxicology*, 33(6), pp. 1454–1472.

Schmidt-Wilcke, T. e Clauw, D. J. (2011). Fibromyalgia: From pathophysiology to therapy. *Nature Reviews Rheumatology*, 7(9), 518–527.

Skouen, J. S. *et alli*. (2012). Genetic variation in the beta-2 adrenergic receptor is associated with chronic musculoskeletal complaints in adolescents. *European Journal of Pain*, 16(9), pp. 1232–1242.

Singh, L. *et alli.* (2019) . Possible molecular mediators involved and mechanistic insight into fibromyalgia and associated co-morbidities. *Neurochemical Research*, 44(7), pp. 1517–1532.

Smythe, H. (1989). Fibrositis syndrome: a historical perspective. *Journal of Rheumatology*, pp. 2–6.

Smythe, H. e Moldofsky, H. (1977). Two contributions to the understanding to the ‘fibrositis’ syndrome. *Bulletin of Rheumatological Diseases*, 28, pp. 928–931.

Souza, J. B. *et alli.* (2008). Escola inter-relacional de fibromialgia: aprendendo a lidar com a dor – Estudo clínico randomizado. *Revista Brasileira de Reumatologia*, 48, pp. 218–225.

Spaeth, M. (2009). Epidemiology, costs, and the economic burden of fibromyalgia. *Arthritis Research and Therapy*, 11, p. 117.

Spaeth, M. *et alli.* (2012). Sodium oxybate therapy provides multidimensional improvement in fibromyalgia: Results of an international phase 3 trial. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 71(6), pp. 935–942.

Steeds, C. E. (2013). The anatomy and physiology of pain. *Surgery*, 34(2), pp. 55-59

Sueiro Blanco, F. *et alli.* (2008). Potential benefits of non-pharmacological therapies in fibromyalgia. *The Open Rheumatology Journal*, 2(1), pp. 1–6.

Takiguchi, R. S. *et alli.* (2008). Efeito da acupuntura na melhora da dor, sono e qualidade de vida em pacientes fibromiálgicos: estudo preliminar. *Fisioterapia e Pesquisa*, 15, pp. 280–284.

Tanriverdi, F. *et alli.* (2007). The hypothalamo-pituitary-adrenal axis in chronic fatigue syndrome and fibromyalgia syndrome. *Stress*, 10(1), pp. 13–25.

Terry, R., Perry, R. e Ernst, E. (2012). An overview of systematic reviews of complementary and alternative medicine for fibromyalgia. *Clinical Rheumatology*, 31(1), pp. 55–66.

Tomas, C., Newton, J. e Watson, S. (2013). A review of hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in chronic fatigue syndrome. *International Scholarly Research Notices: Neuroscience*, 138, pp. 1–8.

Trapletti *et alli*. (2017). Melatonin an emerging management against fibromyalgia. *JSM Arthritis*, 2(2), pp. 1–10.

Turner, J. A., Jensen, M. P. e Romano, J. M. (2000). Do beliefs, coping, and catastrophizing independently predict functioning in patients with chronic pain? *Pain*, 85(1–2), pp. 115–125.

Üçeyler, N. *et alli*. (2008). New treatment options for fibromyalgia: Critical appraisal of duloxetine. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 4(3), pp. 525–529.

Veldhuis, J. D., Sharma, A. e Roelfsema, F. (2013). Age-dependent and gender-dependent regulation of hypothalamic-adrenocorticotrophic-adrenal axis. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 42(2), pp. 201–225.

Wallace, D. J. e Clauw, D. J. (2005). *Fibromyalgia and other Central Pain Syndromes*. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, pp. 1–8.

Walace, D. J. (2014). *Making sense of fibromyalgia, new update*. 2nd. New York, Oxford university Press, pp 221–272

Webster, L. R. e Belfer, I. (2016) . Pharmacogenetics and personalized medicine in pain management. *Clinics in Laboratory Medicine*, 36(3), pp. 493–506.

Weinstenin, S. e Buckwalter, J. A. (2005). *Turek's Orthopaedics: Principles and Their Application*. 6th edição. Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins, pp. 192–197.

Wiffen, P. J. *et alli*. (2013). Antiepileptic drugs for neuropathic pain and fibromyalgia - an overview of Cochrane reviews. *Cochrane Database Systematische Reviews*, 11, pp. 1–27.

Winfield, J. B. (2010). Fibromyalgia. *American College of Physicians Medicine*, 1, pp. 1–14.

White, P. F., Li, S. e Chiu, J. W. (2001). Electroanalgesia: Its role in acute and chronic pain management. *Anesthesia & Analgesia*, 92(2), pp. 505–513.

Wiedenmayer, K. *et alli.* (2006). *Developing pharmacy practice - A focus on patient care*. World Health Organization, International Pharmaceutical Federation, p. 87.

Wierwille, L. (2012). Fibromyalgia: Diagnosing and managing a complex syndrome. *Journal of the American Academy of Nurse Practitioners*, 24(4), pp. 184–192.

Williams, D. A. e Clauw, D. J. (2009). Understanding fibromyalgia: lessons from the broader pain research community. *Journal of Pain*, 10(8), pp. 777–791.

Winfield, J. B. (2010). Fibromyalgia. *American College of Physicians Medicine*, pp. 1–14.

Wolfe, F. (1994). Fibromyalgia: on criteria and classification. *Journal of Musculoskeletal Pain*, 2(3), pp. 23-29.

Wolfe, F. e Häuser, W. (2011). Fibromyalgia diagnosis and diagnostic criteria. *Annals of Medicine*, 43(7), pp. 495–502.

Wolfe, F. *et alli.* (1990). The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia. *Arthritis & Rheumatism*, 33(2), pp. 160–172.

Wolfe, F. *et alli.* (1995). The prevalence and characteristics of fibromyalgia in the general population. *Arthritis & Rheumatism*, 26, pp. 18–28.

Wolfe, F. *et alli.* (2010). The American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity. *Arthritis Care and Research*, 62(5), pp. 600–610.

Woolf, A. (2015). Global burden of osteoarthritis and musculoskeletal diseases. *BioMed Central Musculoskeletal Disorders*, 16(Suppl1), pp. 53.

World Health Organization. (2018). International classification of diseases for mortality and morbidity statistics (11th Revision). [Em linha]. Disponível em <<https://icd.who.int/browse11/l-m/en>> [Consultado em 05/01/2020].

Xiao, Y. *et alli.* (2012). Elevated serum high-sensitivity C-reactive protein levels in fibromyalgia syndrome patients correlate with body mass index, interleukin-6, interleukin-8, erythrocyte sedimentation rate. *Rheumatology International*, 33(5), pp. 1259-1264.

Yuan, S. L. K. (2013). Electrotherapy, thermotherapy and phototherapy modalities in fibromyalgia: A critical review of the literature. *OA Musculoskeletal Medicine*, 1(2), pp. 1–8.

Yunus, M. B. *et alli.* (1981). Primary fibromyalgia (fibrositis): Clinical study of 50 patients with matched normal controls. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 11(1), pp. 151–171.

**ANEXO I – Questionário de Avaliação da Fibromialgia Revisto, versão portuguesa
(adaptado de *Norma n° 017/2016, DGS 2017*)**

Instruções:

Para cada uma das nove questões, assinale com uma cruz (X) a caixa que melhor indica em que grau a fibromialgia dificultou cada uma das seguintes tarefas **na última semana**. Se não desempenhou alguma das atividades neste período, indique a dificuldade com que desempenhou pela última vez essa atividade. Se não pode desempenhar uma atividade, assinale a última caixa à direita.

Escovar ou pentear o seu cabelo	Sem dificuldade	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Com muita Dificuldade
Caminhar continuamente durante 20 minutos	Sem dificuldade	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Com muita Dificuldade
Preparar uma refeição	Sem dificuldade	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Com muita Dificuldade
Aspirar, esfregar ou varrer o chão	Sem dificuldade	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Com muita Dificuldade
Levantar e carregar um saco cheio de mercearias	Sem dificuldade	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Com muita Dificuldade
Subir um lance de escadas	Sem dificuldade	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Com muita Dificuldade
Mudar os lençóis da cama	Sem dificuldade	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Com muita Dificuldade
Estar sentado numa cadeira durante 45 minutos	Sem dificuldade	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Com muita Dificuldade
Fazer compras de supermercado	Sem dificuldade	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Com muita Dificuldade

Instruções:

Para cada uma das seguintes questões, assinale com uma cruz (X) a caixa que melhor indica o impacto global da sua fibromialgia, **ao longo da última semana.**

A fibromialgia impediu-me de cumprir os objetivos da semana	Nunca	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Sempre
Estive completamente perturbada com os meus sintomas de fibromialgia	Nunca	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Sempre

Por favor assinale o seu nível de dor

Sem dor Dor insuportável

Por favor assinale o seu nível de energia

Muita energia Sem energia

Por favor assinale o seu nível de rigidez

Sem rigidez Rigidez grave

Por favor assinale a qualidade do seu sono

Acorda muito descansada Acorda muito cansada

Por favor assinale o seu nível de depressão

Sem depressão Muito deprimida

Por favor assinale o seu nível de problemas de memória

Boa memória Memória muito fraca

Por favor assinale o seu nível de ansiedade

Sem ansiedade Muita ansiedade

Por favor assinale o seu nível de dor quando lhe tocam ou apertam

Sem dor Muita dor

Por favor assinale o seu nível de problemas de equilíbrio

Sem desequilíbrio Grave desequilíbrio

Por favor assinale o seu nível de sensibilidade a ruídos fortes, luzes brilhantes, cheiros e frio

Sem sensibilidade Extrema sensibilidade