

**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO**  
**FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**  
**Curso de Graduação em Farmácia-Bioquímica**

**FIBROMIALGIA: REVISÃO DA ETIOPATOGENIA E FARMACOTERAPIA PARA  
ADEQUAÇÃO DO TRATAMENTO VIA SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE**

**Rafael Martins de Albuquerque**

Trabalho de Conclusão do Curso de  
Farmácia-Bioquímica da Faculdade de  
Ciências Farmacêuticas da Universidade  
de São Paulo.

Orientadora:

Profa. Dra. Tania Marcourakis

São Paulo

2022

## Sumário

	Pág.
Lista de Abreviaturas .....	3
RESUMO .....	5
1 INTRODUÇÃO .....	7
2 OBJETIVO .....	10
3 MATERIAIS E MÉTODOS .....	11
4 RESULTADOS .....	12
4.1 NOCICEPÇÃO .....	12
4.2 ALTERAÇÕES FISIOPATOLÓGICAS NA FIBROMIALGIA .....	15
4.2.1 Alterações no sistema dopaminérgico .....	15
4.2.2 Neuroinflamação .....	17
4.2.3 Perfusão cerebral .....	18
4.2.4 Microbioma do trato gastrointestinal .....	19
4.2.5 Fatores genéticos .....	21
4.2.5.1 Catecol O-metiltransferase .....	21
4.2.5.2 Polimorfismos em genes de receptores.....	23
4.2.5.3 Alterações epigenéticas.....	24
4.3 DIRETRIZES INTERNACIONAIS DE FARMACOTERAPIA DA FIBROMIALGIA	25
4.3.1 Europa .....	25
4.3.2 Alemanha .....	26
4.3.3 Reino Unido.....	27
4.3.4 Canadá .....	27
4.3.5 Estados Unidos .....	28
4.3.6 Brasil.....	28
5 DISCUSSÃO .....	29
6 CONCLUSÃO .....	34

7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	35
------------------------------------	----

## Lista de Abreviaturas

ACR	<i>American College of Rheumatology</i>
AINE	Anti-inflamatório não-esteroidal
ATV	Área tegmental ventral
AWMF	Associação das Sociedades Médicas Científicas da Alemanha
CBTF	Consenso Brasileiro do Tratamento da Fibromialgia
CCA	Córtex cingulado anterior
COMT	Catecol O-metiltransferase
Conitec	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde
CPF	Córtex pré-frontal
EIC	Eixo intestino-cérebro
EULAR	<i>European Alliance of Associations for Rheumatology</i>
FDA	<i>Food and Drugs Administration</i>
GABA	Ácido gama-aminobutírico
GH	Hormônio do crescimento; somatotrofina
GHB	Ácido gama-hidroxibutírico
IFN- $\alpha$	Interferon- $\alpha$
IL	Interleucina
IMAO	Inibidor da monoamina oxidase
IRSN	Inibidor de recaptção de serotonina e norepinefrina
ISRS	Inibidor seletivo de receptação de serotonina
LFESSQ	<i>London Fibromyalgia Epidemiology Study Screening Questionnaire</i>
NAc	Núcleo accumbens
NHS	<i>National Health Service</i>
NMDA	N-metil-D-aspartato
PCDT	Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas
PET	Tomografia de emissão de pósitron
RENAME	Relação Nacional de Medicamentos Essenciais

SBR	Sociedade Brasileira de Reumatologia
SCFA	Ácidos graxos de cadeia curta
SNC	Sistema nervoso central
SNE	Sistema nervoso entérico
SNP	Polimorfismo de nucleotídeo único
SSC	Síndrome de sensibilidade central
SUS	Sistema Único de Saúde
TNF- $\alpha$	Fator de necrose tumoral- $\alpha$

## RESUMO

ALBUQUERQUE, RM. **Fibromialgia: revisão da etiopatogenia e farmacoterapia para adequação do tratamento via Sistema Único de Saúde.** 2022. 41 f. Trabalho de Conclusão de Curso de Farmácia-Bioquímica — Faculdade de Ciências Farmacêuticas — Universidade de São Paulo, São Paulo, 2022.

Palavras-chave: fibromialgia; reumatologia; RENAME.

**INTRODUÇÃO:** A fibromialgia é uma doença de etiologia não elucidada caracterizada pela ocorrência de dores musculoesqueléticas multifocais. Por partilhar de sintomas com diversas doenças e não apresentar marcadores específicos para diagnóstico laboratorial, é um distúrbio comumente não-diagnosticado. Não há padronização internacional para diagnóstico da fibromialgia, de modo que as abordagens para caracterização da doença pressupõem a ocorrência de dores musculoesqueléticas e distúrbios de humor como ponto de partida para o diagnóstico. O tratamento da fibromialgia é direcionado à manutenção dos sintomas, sendo indicado o uso de antidepressivos e antiepiléticos para manejo da dor e do estado de humor. No Brasil, não há um protocolo direcionado ao tratamento da fibromialgia. **OBJETIVO:** Investigar novas propostas de etiopatogenia da fibromialgia, revisar o cenário internacional de diretrizes de farmacoterapia e comparar com o cenário brasileiro, avaliando a disponibilidade de medicamentos na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais. **MATERIAIS E MÉTODOS:** Revisão de documentos de cunho científico ou legal emitidos por órgãos governamentais e associações acadêmicas. Busca de revisões publicadas a partir de 2011, considerando materiais com data de publicação anterior a esta para elucidação de conceitos e comparação com dados atualizados. **RESULTADOS:** Alterações fisiológicas na nocicepção aparentam ser a principal causa da fibromialgia, tendo origem genética ou modulação após nascimento, como modificações epigenéticas, alterações da microbiota e imunoinflamação que levam à sensibilização. A duloxetina e a amitriptilina são fármacos de primeira escolha para tratamento, tendo os análogos de GABA um papel importante em novos estudos para farmacoterapia. No Brasil, há defasagem no acesso à farmacoterapia apropriada através do SUS. **CONCLUSÃO:** A etiopatogenia da fibromialgia ainda é pouco compreendida, demandando estudos multifatoriais para identificação dos eventos

mais significativos associados a doença. A ausência de regulamentação nacional justifica a implementação de PCDT específico para a fibromialgia.

## 1 INTRODUÇÃO

A fibromialgia, anteriormente conhecida como fibrosite, é uma doença crônica caracterizada pela ocorrência de dores musculoesqueléticas multifocais, normalmente acompanhadas de sintomas recorrentes em diversas doenças, como fadiga, disfunções cognitivas e perturbações do sono (CHINN et al, 2016). Sem causa determinada, a fibromialgia é designada como uma doença reumática, sendo essa a classificação de distúrbios que acometem o sistema musculoesquelético, constituído pelos ossos, musculatura e tecido conjuntivo (GITTINGS et al., 2018).

Outras condições que compõem as doenças reumáticas são bem caracterizadas, como o lúpus eritematoso sistêmico – uma doença inflamatória autoimune – e a gota – um distúrbio metabólico caracterizado pela deposição de ácido úrico e seus sais no tecido conjuntivo. Por apresentar sintomas compartilhados com diversas outras doenças e não possuir marcadores específicos para diagnóstico laboratorial, a fibromialgia é comumente não-diagnosticada (HANKS e LEVINE, 2014; GITTINGS et al., 2018).

O diagnóstico clínico da fibromialgia é feito a partir de manifestações somáticas descritas pelo paciente, estando entre as mais comuns a ocorrência de mialgias e artralgias, a alodínia e a fadiga excessiva. Associados aos sintomas físicos estão os transtornos neurológicos e psiquiátricos, que incluem distúrbios de humor, ansiedade, lapsos de memória, alterações nas capacidades de planejamento e tomada de decisões, bem como o prejuízo de habilidades relacionadas à linguagem e comunicação (BORCHERS e GERSHWIN, 2015; CHINN et al., 2016). Dados levantados por Galvez-Sánchez et al. (2018) sugerem que pacientes acometidos pela fibromialgia sofrem de um desequilíbrio emocional persistente, de modo que a depressão está presente em até 80% dos casos diagnosticados de fibromialgia (CASTELLI et al., 2012). Alciati et al. (2012) identificaram a alta prevalência do transtorno bipolar em pacientes com fibromialgia, estando presente entre 70% e 86,3% dos pacientes avaliados, valores estes que se alteram de acordo com o critério utilizado nas entrevistas. Ainda, identificaram que 79% dos pacientes avaliados pelo questionário de hipomania HCL-32, baseado nos critérios do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais IV (DSM-IV), apresentaram pontuação maior ou igual ao limiar para identificação da hipomania.

Ao se comparar a fibromialgia com demais doenças reumáticas, é possível classificá-la exclusivamente como uma síndrome de sensibilidade central (SSC), sendo estas caracterizadas pela presença de dor difusa, e que podem afetar o paciente concomitantemente. Dentre as comorbidades recorrentes com a fibromialgia classificadas como SCC destacam-se a dispepsia funcional e a síndrome do intestino irritável, indicando um acometimento do trato gastrointestinal na progressão da doença (CASTELLI et al., 2012; THEOHARIDES et al., 2015).

Embora seja uma doença de difícil diagnóstico, a prevalência da fibromialgia na população mundial é relevante do ponto de vista epidemiológico, variando de 2 a 8% na população (CLAUW, 2014). Um estudo realizado por Goren et al. (2012) com 12 mil voluntários sugere que a fibromialgia acometa em torno de 2% da população brasileira, valor superior ao dado obtido no mesmo estudo para outras doenças reumáticas, como a osteoartrite, que teve prevalência de 0,97%.

Como evidenciado por Marques et al. (2017), não existe uma padronização internacional para diagnóstico da fibromialgia, e estudos epidemiológicos realizados em diferentes países adotam diferentes metodologias de diagnóstico preliminar, dificultando a correlação entre os dados. A fibromialgia pode também ser confundida com outras doenças reumáticas, por compartilharem sintomas como a dor crônica difusa. O difícil diagnóstico ocasiona subnotificação dos casos, de modo que os dados reais possivelmente não condizem com os dados relatados por órgãos de saúde (GITTINS et al., 2018).

Em 1990 houve a publicação dos critérios de classificação da fibromialgia sob aprovação do *American College of Rheumatology* (ACR), que consideravam 18 regiões de dor generalizada para definir o diagnóstico. Apesar de ser um marco para o reconhecimento da doença, a primeira revisão do ACR não considerava demais sintomas somáticos, cognitivos ou psicológicos, além de qualificar o paciente com base em alterações que não são exclusivas à doença (WOLFE et al., 2010).

Com o desenvolvimento de pesquisas relacionadas à sintomatologia da fibromialgia, novos critérios passaram a ser adotados na investigação de indivíduos que apresentavam dores musculoesqueléticas. Entre estes, destaca-se o *London Fibromyalgia Epidemiology Study Screening Questionnaire* (LFESSQ), adotado como uma ferramenta alternativa ao método do ACR. O LFESSQ propõe um questionário ao indivíduo investigado, interrogando-o sobre a ocorrência de dores generalizadas e fadiga nos 3 meses anteriores ao estudo (WHITE et al., 1999).

Considerando as limitações do método, em 2010 o ACR desenvolveu um novo estudo que complementa os critérios descritos em 1990. Além de considerar 19 regiões de dor generalizada, o novo critério sugere uma escala qualitativa de determinação da frequência de 44 sintomas cognitivos e somáticos, gerando um índice de dor generalizada e uma pontuação de gravidade de sintomas que são considerados para o diagnóstico (WOLFE et al., 2010). Apesar da atualização dos critérios do ACR como uma proposta mais abrangente para análise do paciente, estudos desenvolvidos na última década ainda fazem uso dos critérios ACR de 1990 (MARQUES et al., 2017)

A farmacoterapia indicada para fibromialgia consiste no uso de antidepressivos tricíclicos, inibidores seletivos de recaptção de serotonina (ISRS), inibidores de recaptção de serotonina-noradrenalina (IRSN), inibidores da monoamina oxidase (IMAO) e antiepiléticos. Estudos recentes investigam diferentes classes farmacológicas que possam minimizar os sintomas da fibromialgia, como bloqueadores do receptor 5-HT<sub>2</sub>, opioides, canabinoides e moduladores do receptor NMDA — N-metil-D-aspartato (CLAUW, 2014; TZADOK e ABLIN, 2020).

Por ser uma doença de diagnóstico muitas vezes incerto e que apresenta sintomas que se sobrepõem com os apresentados em outras doenças, a fibromialgia foi por muito tempo mal compreendida. Com o aprimoramento de metodologias e implementação de métodos adicionais na avaliação dos pacientes, houve um refino na identificação e distinção da doença em relação a outras síndromes reumáticas. Apesar disso, suas origens fisiopatológicas e a totalidade de sintomas decorrentes da progressão da doença ainda não são claramente elucidadas. A limitação de fármacos atualmente reconhecidos para manutenção dos sintomas e a dependência que a população brasileira tem do Sistema Único de Saúde (SUS) para acessar medicamentos tornam a terapia farmacológica uma abordagem árdua. Considerando tais pontos, se faz necessária uma revisão dos fatores que levam ao desenvolvimento da fibromialgia e de seu tratamento, buscando compreender a defasagem que o sistema público de saúde enfrenta e qual a contribuição do SUS para a manutenção dos sintomas apresentados pelos pacientes além da dor musculoesquelética.

## **2 OBJETIVO**

Investigar novas propostas para elucidação da etiologia da fibromialgia e seu desenvolvimento. Revisar as terapias medicamentosas propostas para o tratamento da fibromialgia a partir de diretrizes internacionais e comparar tais informações com o cenário brasileiro, avaliando a disponibilidade de medicamentos na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais vigente.

### 3 MATERIAIS E MÉTODOS

Pesquisa de estudos e revisões publicados no intervalo de 2011 a 2022 que abordassem aspectos fisiopatológicos, farmacológicos epidemiológicos e/ou sociais da fibromialgia. A busca foi realizada nos bancos de dados acadêmicos PubMed e SciELO, filtrando artigos publicados nos idiomas português e inglês. Artigos, periódicos e livros com data de publicação anterior a 2011 também foram considerados, desde que utilizados para elucidação de conceitos básicos ou para comparação com dados atualizados.

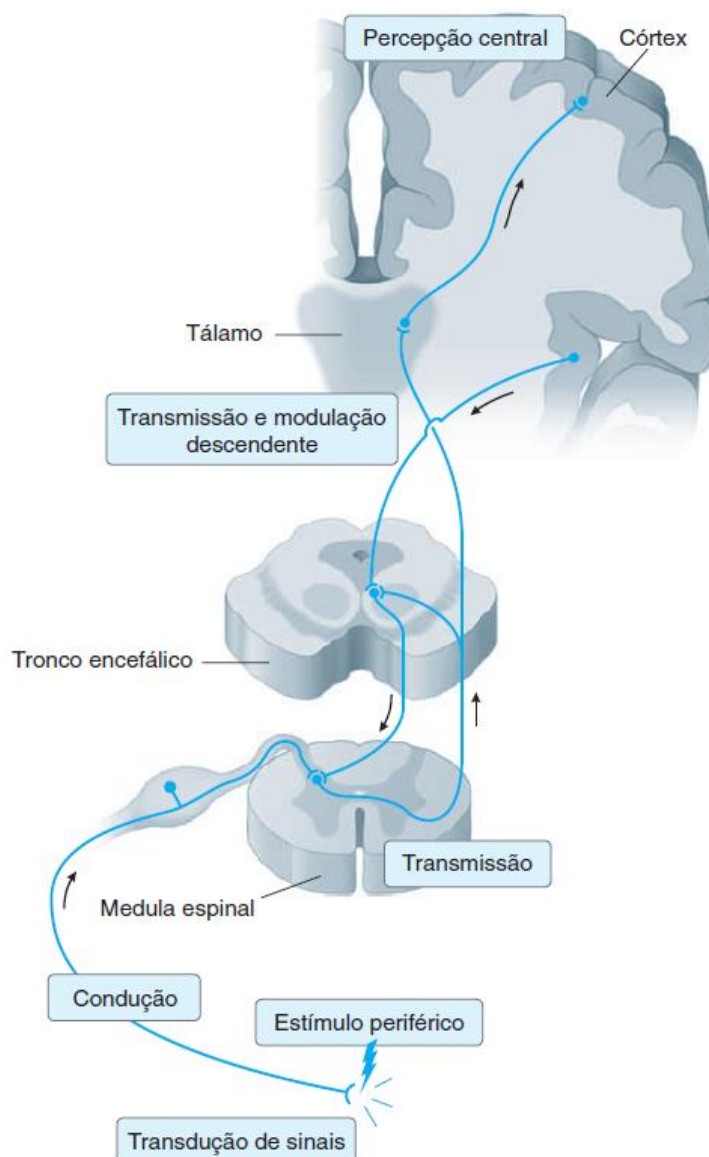
Também foram inclusos na pesquisa documentos de cunho científico ou legal emitidos por órgãos governamentais e associações acadêmicas fidedignas, como o Ministério da Saúde, o *Food and Drugs Administration* (FDA), a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec) e a Sociedade Brasileira de Reumatologia (SBR).

## 4 RESULTADOS

### 4.1 NOCICEPÇÃO

A nocicepção é um dos componentes somatossensoriais da fisiologia humana, responsável pela percepção de estímulos nocivos, processamento da informação e indução de uma resposta a esse estímulo, sendo esta resposta normalmente percebida como a dor. A figura 1 descreve as vias ascendente e descendente de nocicepção, uma ampla rede que envolve diferentes estruturas do sistema nervoso central (SNC) e periférico (CASTON et al., 2020).

Figura 1 – Representação das vias ascendente e descendente da nocicepção.



Fonte: GOLAN, D. E. et al. Princípios de Farmacologia: A Base Fisiopatológica da Farmacoterapia. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2009. p. 241

Neste circuito os nociceptores periféricos, receptores envolvidos na percepção da dor, são ativados por estímulos endógenos e exógenos. Tais estímulos geram potenciais de ação que são conduzidos ao corno dorsal da medula espinhal e ascendem ao tálamo, onde são transmitidos ao córtex e ao sistema límbico para iniciar a resposta física e emocional à dor. A sinalização descendente é realizada por projeções do tronco encefálico e neurônios inibitórios distribuídos por todo o SNC, que modulam a transmissão do sinal nociceptivo pela ação de neurotransmissores inibitórios (GOLAN et al., 2009).

Os nociceptores são receptores específicos para estímulos nocivos mecânicos, térmicos e químicos, e atuam na transdução do sinal nocivo para que o SNC processe a informação. Em condições normais, a atividade em todos os tipos de nociceptores é nula, dependendo da aplicação de um estímulo nocivo para a ativação dos canais iônicos, iniciando a despolarização dos neurônios nas terminações periféricas. Os potenciais de ação são então conduzidos por dois tipos de fibras nervosa: fibras A $\delta$ , axônios mielinizados responsáveis pela sinalização inicial da dor rápida e localizada; e fibras C, amielinizadas, de menor diâmetro e responsáveis pela sinalização da dor secundária, lenta e deslocalizada (WOLLER et al., 2017).

Não há uma região específica para processamento da dor no cérebro. As fibras nervosas podem ascender por duas trajetórias principais, a primeira sendo para o tálamo e o córtex somatossensorial, regiões que processam o local e a intensidade do estímulo, enquanto a segunda é composta pelo tálamo medial e ventromedial, córtex cingulado anterior e insula inferior, relacionados a resposta emocional e cognitiva (CASTON et al., 2020).

Na periferia, o processo inflamatório em resposta ao estímulo nociceptivo é o principal iniciador da cascata de nocicepção, nesta participando importantes mediadores, como o fator de necrose tumoral- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) e a interleucina (IL)-1 $\beta$  (HUNG et al., 2017). No SNC, a dor é modulada positivamente por glutamato, neuropeptídeos como a substância P e seus análogos, prostaglandinas, IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8 e TNF- $\alpha$ , enquanto o ácido gama-aminobutírico (GABA) e glicina realizam a regulação inibitória (WOLLER et al., 2017). Ainda, as vias descendentes reguladas por serotonina, encefalinas, beta-endorfina, glicina e GABA participam da analgesia, um mecanismo de controle da nocicepção (CASTON et al., 2020).

A dopamina se mostra um importante neurotransmissor na modulação da nocicepção. Os neurônios dopaminérgicos estão presentes tanto nas vias

ascendentes quanto descendentes da nocicepção, e sua função é dependente do receptor de dopamina expresso na membrana celular. Os receptores de dopamina são receptores acoplados a proteína G, sendo divididos em dois grupos: a família D<sub>1</sub>, composta pelos receptores D<sub>1</sub> e D<sub>5</sub>, e a família D<sub>2</sub>, formada pelos receptores D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub> e D<sub>4</sub>. Os receptores da família D<sub>1</sub> presentes nas vias descendentes contribuem para o desenvolvimento e a manutenção da dor, enquanto receptores da família D<sub>2</sub> apresentam atividade antinociceptiva. Já em 2003 foi evidenciado que a microinjeção de agonistas de receptores D<sub>2</sub> no núcleo accumbens de camundongos é capaz de inibir a nocicepção induzida, indicando o potencial da sinalização dopaminérgica como alvo para modulação da dor (LI et al., 2019).

Eventos fisiológicos que afetam as vias de nocicepção podem originar quadros patológicos crônicos, e entre estes a sensibilização central se mostra um importante contribuinte para o desenvolvimento da dor persistente. Como mencionado anteriormente, citocinas liberadas durante processos inflamatórios e dano tecidual atuam na cascata de nocicepção a nível central e periférico. Neurônios de ampla faixa dinâmica presentes no corno ventral da medula espinhal realizam sinapses com as fibras A $\delta$  e C oriundas da periferia, e sua ativação repetitiva por fibras C induz um estado facilitado de despolarização celular, incluindo a alodínia e a hiperalgesia, podendo este se tornar um quadro crônico (WOLLER et al., 2017; SMITH, 2018). A alodínia é a dor decorrente da hipersensibilidade do sistema somatossensorial quando estimulado por um estímulo não-nocivo, enquanto a hiperalgesia é o aumento da sensibilidade, intensidade e duração de estímulos nocivos (CASTON et al., 2020).

A participação de diferentes vias de nocicepção reguladas por uma ampla gama de neurotransmissores e moduladores, somadas ao processamento descentralizado dos estímulos dolorosos no SNC justificam a dificuldade enfrentada na busca por uma etiologia concreta para a fibromialgia. Sendo uma doença de causa multifatorial, os estudos atualmente se voltam para fatores além da sensibilização central, buscando novos componentes que possam contribuir para a dor crônica e, principalmente, se tornarem alvos para o tratamento.

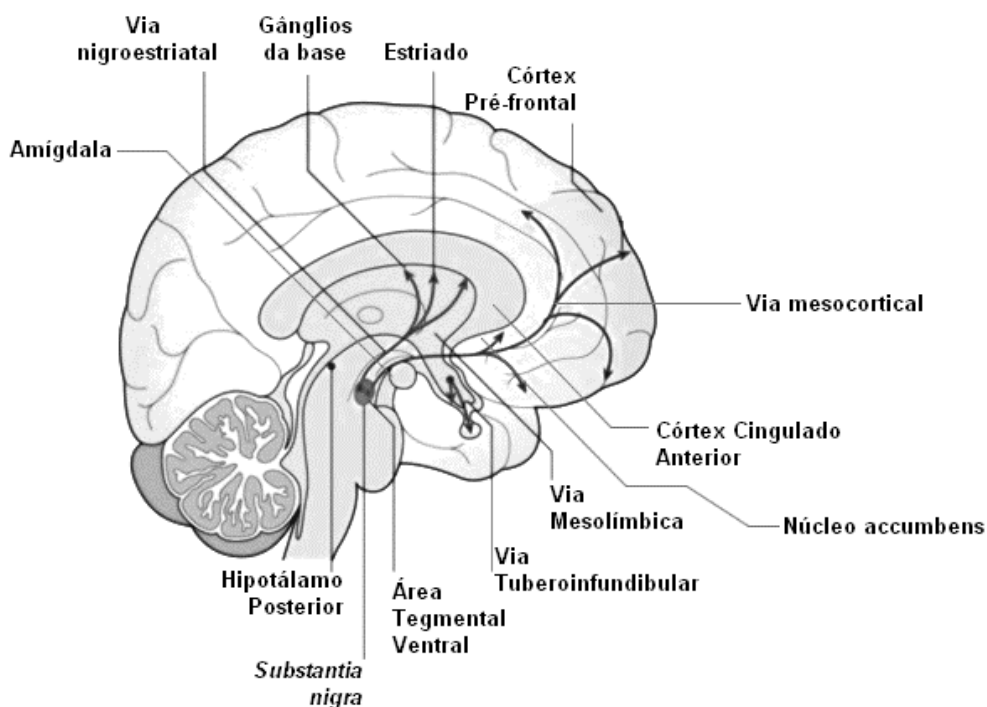
## 4.2 ALTERAÇÕES FISIOPATOLÓGICAS NA FIBROMIALGIA

### 4.2.1 Alterações no sistema dopaminérgico

A dopamina é um neurotransmissor envolvido em diversos processos do SNC, como no desenvolvimento emotivo da motivação, punição e recompensa; em circuitos motores para execução de movimentos voluntários; em aspectos cognitivos na manutenção da atenção, memória e aprendizagem; nas vias somatossensoriais para percepção de alterações fisiopatológicas nocivas. Estudos datados da década de 90 demonstram a disfunção dopaminérgica como participante de alterações na nocicepção (YANG et al., 2020).

As principais vias dopaminérgicas no SNC são as vias nigroestriatal, mesocortical, mesolímbica e tuberoinfundibular (figura 2). Já sendo contribuinte para a depressão maior e a drogadição, a via mesolímbica é sugerida como uma das principais vias dopaminérgicas relacionada às doenças neuropáticas, como a síndrome das pernas inquietas, a dor lombar crônica e a fibromialgia (YANG et al., 2020).

Figura 2 – Representação das vias dopaminérgicas do SNC.



Adaptado de: RENEMAN, L. et al. Imaging of the dopamine system with focus on pharmacological MRI and neuromelanin imaging. *European Journal of Radiology*, 140, 8 p. 2021.

O sistema mesolímbico é um circuito nervoso onde fibras dopaminérgicas da área tegmental ventral (ATV) inervam o córtex pré frontal (CPF), o córtex cingulado anterior (CCA), a amígdala e o núcleo accumbens (NAc) (SERAFINI et al., 2020).

Existem evidências de que pacientes com fibromialgia e neuralgia do nervo trigêmeo podem ter uma redução significativa do volume de substância cinzenta na ATV, bem como significativa redução de sua atividade, relacionando a menor sinalização dopaminérgica com a ocorrência da dor neuropática (SERAFINI et al., 2020). Baliki et al. (2013) realizaram um estudo longitudinal de pacientes com lombalgia subaguda, e identificaram que uma maior comunicação entre o NAc e o CPF inicial é um fator de predição do desenvolvimento da dor crônica. Evidências anteriores já associam o CPF à ocorrência da dor crônica, evidenciando redução na espessura do CPF comparada aos indivíduos saudáveis (YANG et al., 2020).

A amígdala e o CCA também apresentam modificações em pacientes com dor crônica. Estudos com voluntários portadores de doenças reumáticas, como fibromialgia ou osteoartrite, indicam uma importante redução no volume de substância cinzenta nestas regiões, compensado por um aumento na atividade (YANG et al., 2020). Como mencionado por Thompson e Neugebauer (2017), a neuroplasticidade também contribui para o desenvolvimento dos sintomas emocionais da fibromialgia, associando a proliferação neuronal no núcleo da amígdala com a ocorrência de sintomas depressivos.

Albrecht et al. (2016) realizaram um estudo comparativo entre pacientes com fibromialgia e indivíduos saudáveis, utilizando tomografia de emissão de pósitron (PET) e [<sup>18</sup>F]-faliprida (FAL), um antagonista radioativo de receptores D<sub>2</sub>/D<sub>3</sub>, como sonda para identificar alterações dopaminérgicas na fibromialgia. Junto ao mapeamento da atividade dopaminérgica por PET, os pacientes também foram submetidos a dois questionários onde deveriam pontuar a percepção de dor, sendo um direcionado à dor geral percebida e outro à percepção de dor após compressão de pontos sensíveis descritos em ACR, 2010. No estudo, foi observada significativa redução no potencial de ligação basal de FAL em regiões corticais dos pacientes com fibromialgia em comparação ao grupo controle, com destaque para redução observada no CCA. Nos pacientes com fibromialgia descreve-se também a associação negativa entre a percepção de dor e o potencial de ligação basal. As regiões cerebrais do hipocampo, CCA, giro frontal inferior e córtex orbitofrontal

esquerdo apresentaram reduzido potencial de ligação D<sub>2</sub>/D<sub>3</sub>, sendo este associado à maior percepção de dor recorrente e induzida nos pacientes.

#### 4.2.2 Neuroinflamação

A inflamação é um conjunto de alterações teciduais induzidas, normalmente, em resposta a um dano tecidual, podendo este ser ocasionado por infecção microbiológica, agentes químicos e estresse físico, como trauma e calor. Grande parte da manutenção do processo inflamatório se dá por ação de citocinas liberadas por células do sistema imune, como macrófagos e mastócitos (HALL, 2017).

Uma das atuais hipóteses propostas para justificar a dor percebida por pacientes portadores de fibromialgia é a perturbação das redes neurais devido à interação entre o sistema nervoso e componentes do sistema imune, levando à neuroinflamação persistente (PECK et al., 2020). A participação de interleucinas pró-inflamatórias, especificamente a IL-1 $\beta$ , no quadro de hiperalgesia presente em doenças reumáticas, como a gota e a artrite reumatoide já foram descritas (ZHANG et al., 2016). Um estudo de 2014 conduzido na Universidade de Sevilla, Espanha, investigou a participação da deficiência da coenzima Q10 e disfunções mitocondriais na ativação da cascata inflamatória em pacientes com fibromialgia. Neste estudo, observou-se disfunção mitocondrial acompanhada de ativação de NLRP3, um receptor para reconhecimento de padrões moleculares associados aos patógenos, e caspase-1, levando a um aumento significativo da concentração sérica de IL-1 $\beta$  (CORDERO et al., 2014).

A microglia, conjunto de células fagocitárias do sistema nervoso envolvidas na resposta imune inata, apresenta um papel significativo na etiologia da fibromialgia. Sendo uma importante produtora de citocinas pró-inflamatórias, como IL-1 $\beta$  e IL-8, a microglia é ativada, majoritariamente, por fatores provenientes de mastócitos (THEOHARIDES et al., 2019). Os mastócitos talâmicos liberam mediadores pró-inflamatórios e neurosensibilizantes envolvidos na resposta imune do SNC, entre estes os neuropeptídeos CRH (hormônio liberador de corticotropina), substância P e seu análogo HK-1 (hemoquinina-1) (SUVAS, 2017). O aumento da concentração de substância P e HK-1 no fluido cerebrospinal de pacientes com fibromialgia foi reportado por Theoharides et al. (2010). A liberação aumentada de neuropeptídeos por mastócitos talâmicos se mostra um contribuinte importante para a

neuroinflamação e sensibilização central, ativando a microglia local e as vias de nocicepção ascendentes, gerando a sensação de dor (THEOHARIDES et al., 2019).

Considerando a participação de citocinas pró-inflamatórias na ocorrência da dor associada à fibromialgia, Parkitny et al. (2017) avaliaram o efeito da administração de naltrexona, por 8 semanas, em pacientes com fibromialgia. A naltrexona é um antagonista de receptor opioide que atua também como antagonista do receptor *Toll-like 4* (TLR4), encontrado em células da glia. Quando a via do TLR4 é ativada, a microglia produz fatores inflamatórios responsáveis por sintomas neurológicos como disfunção cognitiva, transtorno do humor e mal estar generalizado (YOUNGER et al., 2014). Os autores observaram, após tratamento com naltrexona, redução sérica de mais de quinze fatores pro-inflamatórios, entre eles IL-1 $\beta$ , interferon (IFN)- $\alpha$  e TNF- $\alpha$ . Ainda, houve redução de 18% nos sintomas gerais relatados pelos pacientes, sugerindo importante contribuição da cascata inflamatória para os sintomas decorrentes da fibromialgia.

#### 4.2.3 Perfusão cerebral

A perfusão cerebral é um fator determinante para função e viabilidade do tecido cerebral. Devido à alta demanda energética, o cérebro necessita de grande aporte de oxigênio para realizar o metabolismo oxidativo de substratos, uma vez que os neurônios têm capacidade limitada para metabolismo anaeróbico. A hipoperfusão cerebral pode ocasionar lesão tecidual irreversível por isquemia, enquanto a hiperperfusão está relacionada ao dano na barreira hematoencefálica, cefaleia, convulsões e acidente vascular hemorrágico (FANTINI et al., 2016).

Em 2010, Usui et al. observaram alterações no fluxo sanguíneo cerebral em pacientes com fibromialgia quando comparados com grupo controle, havendo hipoperfusão do cílmen esquerdo e hiperperfusão da rede de modo padrão. A rede de modo padrão, ou DMN (do inglês *default-mode network*) é um conjunto de regiões cerebrais ativadas quando o indivíduo está focado em um processo mental interno, como a memória autobiográfica, imaginação do futuro e o estado de repouso generalizado. Formada pelo córtex cingulado posterior, pré-cúneo, córtex pré-frontal medial e córtex parietal inferior, a DMN se encontra desativada durante a execução de atividades cognitivas direcionadas por metas (EKHTIARI et al., 2016).

O fluxo sanguíneo nas artérias cerebrais anteriores em indivíduos com fibromialgia foi investigado por Duschek et al. (2012), onde se relatou um aumento do fluxo em ambos os hemisférios cerebrais em comparação ao grupo controle. A matriz medial de processamento da dor, composta pelo córtex cingulado anterior, córtex pré-frontal medial e área motora suplementar, é irrigada pelas artérias cerebrais anteriores, sendo o aumento da perfusão sanguínea nesta região proposto como componente da hiperalgesia observada em portadores de fibromialgia.

Além da contribuição na percepção da dor, a perfusão cerebral também apresenta correlação com os sintomas cognitivos da fibromialgia. Em 2015, um estudo clínico foi realizado para avaliar a relação entre perfusão cerebral e capacidade cognitiva de pacientes com fibromialgia em comparação ao grupo controle. Neste estudo, avaliou-se o fluxo sanguíneo nas artérias anteriores e mediais de ambos os hemisférios cerebrais após o indivíduo receber uma atividade de raciocínio intenso, neste caso uma tarefa aritmética. O estudo evidencia que no grupo de portadores de fibromialgia, o fluxo sanguíneo nas artérias cerebrais mediais após atividade aritmética foi significativamente reduzido, indicando uma ativação lenta das áreas envolvidas no raciocínio aritmético. Ainda, o estudo demonstra que o grupo portador de fibromialgia apresentou uma irrigação cerebral significativamente maior pela artéria anterior direita após o estímulo aritmético quando comparado ao grupo controle. A ativação das regiões irrigadas por esta artéria, como o córtex ventral-medial frontal, é irrelevante para processamento aritmético, demonstrando o desequilíbrio no fluxo sanguíneo em pacientes com fibromialgia. Tais dados sugerem que o menor aporte sanguíneo para as áreas de raciocínio lógico pode contribuir para que pacientes com fibromialgia apresentem disfunções cognitivas (MONTORO et al., 2015).

#### 4.2.4 Microbioma do trato gastrointestinal

O trato gastrointestinal forma uma complexa rede de comunicação com o SNC, sendo o conjunto dessas interações chamado de eixo intestino-cérebro (EIC). A comunicação entre intestino e cérebro se dá de forma bidirecional, ocorrendo por estímulos neuronais entre SNC e sistema nervoso entérico (SNE) e pela resposta intestinal a fatores quimiotáticos e hormonais liberados por componentes do SNC, como hormônios regulados pelo eixo hipotálamo-pituitária-adrenal. Evidências

clínicas e experimentais sugerem que a microbiota entérica apresente impacto no EIC, influenciando na comunicação entre o cérebro e o intestino, além de estar envolvida na fisiopatologia de doenças neurológicas (CARABOTTI et al., 2015).

A microbiota intestinal é um ecossistema composto de microrganismos das mais variadas classificações taxonômicas, englobando bactérias, arqueas, fungos, vírus, protozoários e helmintos. A composição da microbiota entérica é variável ao longo da vida, sendo modulada tanto por fatores intrínsecos do microbioma quanto por fatores dependentes do hospedeiro. As bactérias se destacam entre os microrganismos presentes no trato gastrointestinal, e estudos demonstram sua participação em alterações fisiológicas, metabólicas e imunológicas do hospedeiro, como o desencadeamento de resposta imune, a alteração da funcionalidade de tecidos pela interação de metabólitos bacterianos com alvos celulares e a participação no metabolismo de alimentos, entre outros (MINERBI et al., 2020).

Em 2019, pesquisadores da Universidade McGill de Montreal avaliaram, por sequenciamento da subunidade 16S do rRNA bacteriano, a composição do microbioma entérico de pacientes portadores de fibromialgia em relação a um grupo de indivíduos saudáveis. Os autores relatam diferença significativa na presença de diversas espécies entre os grupos comparados, destacando a depleção de *Faecalibacterium prausnitzii*, um bacilo produtor de butirato, nos indivíduos com fibromialgia. Ainda, análise laboratorial mostra redução nas concentrações séricas dos ácidos isobutírico, propiônico e láctico nos pacientes com fibromialgia, junto ao aumento com alta significância estatística na concentração de ácido butírico (MINERBI et al., 2019).

Os ácidos graxos de cadeia curta (SCFA, do inglês *short chain fatty acids*), são ácidos carboxílicos de até 6 carbonos, sendo os ácidos acético, láctico, propiônico e butírico os mais abundantes durante a fermentação anaeróbica das fibras alimentares. A participação dos SCFA na homeostase do tecido entérico já é bem relatada, sendo importante fonte de energia para células do cólon e participando da via de síntese de moduladores celulares, como o fator induzível por hipóxia HIF-1 $\alpha$ , indutor da expressão de genes relacionados a sobrevivência celular em condições de estresse (KELLY et al., 2015).

Um estudo de 2014 realizado em camundongos mostrou que a colonização do cólon com bactérias produtoras de SCFA diminui a permeabilidade da barreira hematoencefálica, havendo uma maior expressão de ocludina e claudina-5, proteínas

componentes das junções oclusivas nos tecidos endoteliais (BRANISTE et al., 2014). Clos-Garcia et al. (2019) observaram menor abundância de bactérias produtoras de SCFA em pacientes com fibromialgia, entre elas *Bifidobacterium* sp., *Eubacterium* sp. e bactérias da família Lachnospiraceae.

Além de participar da homeostase entérica, a microbiota intestinal também atua na regulação de neurotransmissores sistêmicos. Como relatado por Clos-Garcia et al. (2019), análises clínicas em pacientes com fibromialgia indicaram um aumento estatisticamente significativo na concentração sérica de glutamato. Entre os gêneros bacterianos presentes no TGI, *Bifidobacterium* sp. e *Lactobacillus* sp. são reconhecidos como importantes conversores de glutamato em GABA. Considerando a atividade excitatória do glutamato na sensibilização central e a mediação da nocicepção por estímulos gabaérgicos, a redução de espécies metabolizadoras de glutamato no intestino de pacientes com fibromialgia se mostra um ponto relevante de estudo na percepção da dor relatada pelos indivíduos (CLOS-GARCIA et al., 2019).

Alterações da microbiota entérica já são relatadas como um contribuinte para doenças inflamatórias, como a síndrome do intestino irritável e a doença de Chron. Estudos propõem que eventos de disbiose sejam um dos contribuintes para o desenvolvimento da fibromialgia, afetando a estruturação da barreira hematoencefálica e modulando as sinapses neuronais, podendo então ser um fator endereçado para tratamento dos pacientes (CLOS-GARCIA et al., 2019 e MINERBI et al., 2020).

#### 4.2.5 Fatores genéticos

Diversos estudos evidenciam a participação de fatores genéticos na ocorrência da fibromialgia, onde polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) em genes codificadores de enzimas e receptores se mostram importantes contribuintes associados à doença (GERRA et al., 2021).

##### 4.2.5.1 Catecol O-metiltransferase

A catecol O-metiltransferase (COMT) é uma enzima que participa do metabolismo de diversos neurotransmissores envolvidos na sinalização da dor, como a dopamina, norepinefrina e serotonina. Um dos principais SNPs estudados no

desenvolvimento de dores neuropáticas e, mais recentemente, na etiologia da fibromialgia é o polimorfismo rs4680 no gene da COMT, onde há A472G, levando a substituição de valina por metionina na posição 158 (Val158Met). Essa alteração leva a redução de 25% da atividade enzimática da COMT, gerando acúmulo de dopamina no SNC (FERRERA et al., 2020; JANSSEN et al., 2021).

Um estudo de 2014 realizado com 379 pacientes com fibromialgia e 290 indivíduos de grupo controle evidenciou uma maior prevalência de genótipo homozigoto Met/Met no códon 150 do gene responsável pela expressão da COMT entre indivíduos portadores de fibromialgia (22,2%) em relação ao grupo controle (14,9%). Ainda, foi observado um aumento estatístico na sensibilidade a dor em pacientes com genótipo Met/Met em comparação aos pacientes Val/Val e Val/Met, sugerindo relação entre a fibromialgia e os polimorfismos do gene COMT (INANIR et al., 2014).

Em 2020, Ferrera et al. avaliaram a relação entre o polimorfismo rs4680 da COMT e prejuízo na memória de trabalho em pacientes com fibromialgia, sendo estes selecionados pelo critérios para diagnóstico da fibromialgia descritos pela ACR (2010). O estudo evidenciou que pacientes com genótipo homozigoto Val/Val apresentaram resultados inferiores nos testes de memória em comparação aos pacientes heterozigoto Val/Met ou homozigoto Met/Met. A menor atividade enzimática da COMT observada em pacientes homozigoto ou heterozigoto para Val158Met está relacionada ao aumento das concentrações de dopamina no CPF, justificando um pior resultado no processamento de informações entre os indivíduos com fibromialgia homozigotos Val/Val.

Os resultados obtidos por Inanir et al. (2014) e Ferrera et al. (2020) sugerem que o polimorfismo rs4680 (Val158Met) da COMT não é a causa da fibromialgia, uma vez que indivíduos homozigoto Val/Val foram observados entre os pacientes com fibromialgia no estudo de 2014. No entanto, a evidente influência deste SNP sobre a percepção da dor e a disfunção cognitiva relatada por pacientes sugere a participação da COMT no desenvolvimento dos sintomas da fibromialgia.

#### 4.2.5.2 Polimorfismos em genes de receptores

A serotonina, ou 5-hidroxitriptamina, é um importante neurotransmissor na modulação da dor, uma vez que a ativação de receptores 5-HT<sub>2A</sub> e 5-HT<sub>3</sub> na espinha dorsal aumenta a sinalização da dor, enquanto os receptores 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>1B</sub>, 5-HT<sub>1D</sub> e 5-HT<sub>7</sub> geram estímulos antinociceptivos (OSSIPOV et al., 2014).

Em 2019, de Lima e colaboradores investigaram a associação entre o SNP rs6311 (A-1438G na região promotora do gene HTR2A) com a força de contração muscular dos membros inferiores em pacientes com fibromialgia. O estudo incorporou 48 pacientes com fibromialgia e um grupo controle de 100 indivíduos. Os pesquisadores observaram que indivíduos portadores do SNP rs6311 possuíam maior probabilidade de desenvolvimento da fibromialgia, estando indivíduos homocigoto GG presente em apenas 6% do grupo controle, enquanto compunham 35,4% dos pacientes com fibromialgia. Já o homocigoto AA se demonstrou presente em 41% dos indivíduos controle, enquanto foi observado em apenas 20,8% dos indivíduos portadores de fibromialgia. O estudo também identificou correlação fibromialgia e a maior fraqueza nos membros inferiores, corroborando evidências já observadas em estudos anteriores, e sugere a contribuição de SNPs dos receptores de serotonina na etiologia da fibromialgia (DE LIMA et al., 2019).

Os receptores opioides são uns dos principais alvos farmacológicos do tratamento da dor. Estando diretamente relacionados com a nocicepção, os receptores opioide  $\delta$ ,  $\kappa$  e  $\mu$  são ativados por fármacos agonistas (como a morfina e o fentanil) e ligantes endógenos, como as encefalinas, dinorfinas e  $\beta$ -endorfina, exercendo sua ação analgésica (PATHAN e WILLIAMS, 2012). Entre os polimorfismos relacionados a dor, o rs1799971 (A118G do gene OPRM1) se mostra relevante no estudo da fibromialgia. O gene OPRM1 codifica o receptor  $\mu$ -opioide, e o SNP A118G leva a substituição de asparagina por ácido aspártico na posição 40 do receptor, afetando a posição N-terminal. Estudos indicam que portadores de apenas um alelo G apresentam expressão reduzida do receptor  $\mu$ -opioide, menor disponibilidade e menor eficácia de acoplamento da proteína G, reduzindo a transmissão de sinal e levando à menor eficácia analgésica (ELLERBROCK et al., 2020).

Um estudo de 2018 com 314 mulheres diagnosticadas com fibromialgia e um grupo controle de 112 indivíduos avaliou a ocorrência de SNP entre os grupos objetivando identificar polimorfismos associados à doença. A pesquisa observou

relação estatística entre a fibromialgia e o SNP rs1799971, onde 55,8% dos pacientes eram homocigoto GG, enquanto 57,7% do grupo controle possuía ao menos um alelo A (ESTÉVEZ-LOPEZ et al., 2018).

Os receptores de potencial transiente (TRP) são grupos de canais iônicos que modulam diversas funções fisiológicas no organismo. Os TRPV, receptores vaniloides da mesma família, contribuem para hipersensibilidade à dor, como nos estados de dor crônica onde há um aumento na expressão de TRPV1 na membrana neuronal (LEONG e COPENHAVER, 2018). Diversos são os ligantes endógenos dos TRP, e entre eles se destacando a anandamina, a ocitocina e o ácido lisofosfatídico (BENÍTEZ-ANGELES et al., 2020).

Em 2016, Park et al. estudaram a ocorrência de SNPs nos genes de TRPV2 e TRPV3 em pacientes com fibromialgia para avaliar a existência de correlação entre polimorfismos destes receptores e a gravidade dos sintomas apresentados pelos indivíduos. Avaliando 409 pacientes e um grupo controle de 423 voluntários, os pesquisadores observaram que pacientes homocigotos com o polimorfismo rs395357 em TRPV3 – onde citosina é substituída por timina – apresentaram sintomas de fadiga mais severos que indivíduos portadores de outros genótipos (PARK et al., 2016).

#### 4.2.5.3 Alterações epigenéticas

A busca por fatores genéticos que levam ao desenvolvimento da fibromialgia vai além de causas hereditárias relacionadas a modificações nas sequências de bases do DNA. Processos epigenéticos como a metilação de genes promotores, regulação de microRNAs (miRNAs) e modificação covalente de histonas alteram a expressão gênica, podendo afetar o estado fisiopatológico do organismo. Um estudo de revisão realizado em 2019 computou mais de 480 genes expressos de forma alterada em pacientes portadores de fibromialgia quando comparados a grupos controle, entre estes os genes de IL-10, substância P e IL-25, substâncias relacionadas a mediação da dor no SNC, e GRM6 (receptor metabotrópico de glutamato-6), que participa da sinalização nociceptiva nos neurônios do corno dorsal (D'AGNELLI et al., 2019).

A contribuição de miRNAs para a ocorrência de sintomas característicos da fibromialgia foi avaliada em um grupo de 20 pacientes diagnosticadas com a doença, tendo um grupo de 20 indivíduos de mesmo sexo e idade média como controle. Dos

374 miRNAs circulantes avaliados no estudo, 8 foram observados alterados em pacientes com fibromialgia. Entre estes, as concentração de MiR-374b-5p e miR-320a se correlacionaram inversamente com o limiar da dor, enquanto miR103a correlacionou positivamente com a dor percebida, sugerindo relação entre os sintomas descritos por pacientes portadores de fibromialgia e a presença de miRNAs moduladores da expressão gênica (BJERSING et al., 2015).

#### 4.3 DIRETRIZES INTERNACIONAIS DE FARMACOTERAPIA DA FIBROMIALGIA

Dada a significativa prevalência da fibromialgia na população mundial, associações médicas internacionais desenvolveram diretrizes e sugestões de tratamento da doença, combinando terapias não-farmacológicas, como a prática esportiva, a fisioterapia e a psicoterapia cognitivo-comportamental, ao tratamento farmacológico dos sintomas associados. Nesta revisão, serão elencadas as indicações de tratamento farmacológico da fibromialgia descritas pelos principais órgãos internacionais voltados ao estudo da reumatologia.

##### 4.3.1 Europa

Em 2007, a Aliança Europeia de Associações de Reumatologia, ou EULAR (do inglês *European Alliance of Associations for Rheumatology*) publicou um compilado de recomendações para o tratamento farmacológico e não-farmacológico da fibromialgia, baseado em 146 estudos acadêmicos e desenvolvido por especialistas em reumatologia de 11 países. O documento destaca o uso de diversas classes de psicotrópicos para manutenção da dor, entre estes: antidepressivos tricíclicos (com recomendação específica para amitriptilina), os inibidores de recaptação de serotonina e norepinefrina (IRSN) — mencionando milnaciprano e duloxetina —, a fluoxetina (um antidepressivo da família dos inibidores seletivos de recaptação de serotonina, ou ISRS), a moclobemida (um inibidor da monoamina oxidase, ou IMAO), o pirlindol (antidepressivo tetracíclico), a tropisetrona (antiemético antagonista dos receptores 5-HT<sub>3</sub>) e o pramipexol (antiparkinsoniano agonista dos receptores D<sub>2</sub> e D<sub>3</sub>). Ainda nesta revisão, a EULAR sugere que o uso de analgésicos pode beneficiar o paciente portador de fibromialgia, indicando paracetamol e tramadol. Baseados nas

revisões de artigos científicos, os autores contraindicam o uso de anti-inflamatórios esteroidais (AIE) para manejo da doença (CARVILLE et al., 2007).

Em 2016, a EULAR emite uma atualização do primeiro compilado de recomendações para o tratamento da fibromialgia, dada a importância da revisão dos dados. Os pesquisadores mantiveram a indicação de amitriptilina e IRSN, acrescentando gabapentina e pregabalina (ambos anticonvulsivantes análogos ao GABA), e ciclobenzaprina (relaxante muscular de ação central) à lista de fármacos recomendados. A principal alteração realizada em comparação à diretriz de 2006 foi a reclassificação de ISRS, IMAO e pirlindol, que passaram a ser contraindicados para o tratamento da doença baseado na observação de fracas evidências que justificassem seu uso. A tropisetrona e o pramipexol foram removidos da lista de indicações, também não sendo mencionados na lista restritiva atualizada. Os antiinflamatórios não-esteroidais (AINE), o oxibato de sódio (neurodepressor análogo ao GHB, ácido gama-hidroxibutírico) e a somatotrofina, ou GH (hormônio do crescimento), foram contraindicados para o tratamento da fibromialgia. Entre os analgésicos, o paracetamol se manteve indicado para a manutenção da dor, mas apenas quando associado ao tramadol (MACFARLANE et al., 2016).

#### 4.3.2 Alemanha

Apesar da revisão emitida pela EULAR em 2007 como guia para o tratamento da fibromialgia, associações médicas de países europeus também publicaram consensos nacionais para suporte ao sistema de saúde. A AWMF (sigla alemã para Associação das Sociedades Médicas Científicas da Alemanha) emitiu em 2008 a diretriz interdisciplinar de manutenção da fibromialgia, sugerindo uma extensa lista de medicamentos, baseada na revisão de artigos científicos, que se mostraram benéficos ao paciente portador de fibromialgia. Entre estes estão ISRS (exceto citalopram, que é contraindicado por falta de evidências), amitriptilina, duloxetina, ciclobenzaprina, pregabalina, tropisetrona, pramipexol e paracetamol, desde que combinado ao tramadol. A revisão da AWMF, no entanto, se mostra mais restritiva que o consenso EULAR do ano anterior, contraindicando o uso de AINE, corticosteroides, dipirona, benzodiazepínicos, GH, oxibato de sódio, hipnóticos (como zolpidem e zopiclona), IMAO, pirlindol e dos opioides codeína e metadona, uma vez que tais medicamentos

não apresentam evidências fortes de benefício ao paciente ou apresentam efeitos adversos e riscos que não justificam sua aplicação (HÄUSER et al., 2008).

#### 4.3.3 Reino Unido

O Serviço Nacional de Saúde do Reino Unido (NHS, do inglês *National Health Service*) atualizou em 2019 suas recomendações para tratamento da fibromialgia. Nesta diretriz, o NHS indica fármacos subdivididos pelos sintomas observados em pacientes com fibromialgia. Para a dor, é recomendado o uso dos analgésicos paracetamol, tramadol e codeína. Entre os não-analgésicos que podem contribuir para o alívio da dor estão listados de forma genérica antipsicóticos, ISRS, IRSN, antidepressivos tricíclicos, gabapentina, pregabalina e pramipexol. Para manutenção do sono e da dor, há indicação de sedativos e relaxantes musculares, com menção ao diazepam. O NHS não lista nenhum medicamento contraindicado no tratamento da fibromialgia (REINO UNIDO, 2019).

#### 4.3.4 Canadá

Em 2012, um grupo de médicos canadenses publicou, em parceria do Painel Consultivo da Diretriz Nacional de Fibromialgia, as Diretrizes Canadenses para Diagnóstico e Tratamento da Fibromialgia, uma breve revisão das recomendações da classe médica para atendimento ao paciente com fibromialgia. Nesta diretriz, os pesquisadores sugerem que a melhor abordagem para o tratamento da fibromialgia é a combinação da abordagem não-farmacológica associada à farmacoterapia baseada nos sintomas. Entre as terapias analgésicas convencionais, é recomendado o uso de AINE e paracetamol em baixas doses por um período limitado, enquanto o uso de opioides é desencorajado, exceto pelo tramadol. Todas as classes de antidepressivos são indicadas de acordo com a adaptação do paciente ao tratamento bem como baseado em evidências disponíveis. Ainda, há indicação do uso de anticonvulsivantes e canabinoides para manutenção da dor. No entanto, o artigo menciona que os únicos medicamentos aprovados para tratamento da fibromialgia pela instituição governamental *Health Canada* são a pregabalina e a duloxetina, sendo as demais indicadas para uso *off label* (FITZCHARLES et al., 2013).

#### 4.3.5 Estados Unidos

Nos Estados Unidos, a regulamentação de medicamentos aprovados para tratamento da fibromialgia é feita pelo FDA. Desde 2007, o FDA aprovou apenas a pregabalina, a duloxetina e o milnaciprano na prática clínica de tratamento da fibromialgia (FORTE et al., 2015).

#### 4.3.6 Brasil

No Brasil não há portaria aprovada pelo Ministério da Saúde que dite os protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas (PCDT) para terapia e acompanhamento do paciente portador de fibromialgia. O documento mais recente utilizado no Brasil como diretriz para tratamento da doença é o Consenso Brasileiro do Tratamento da Fibromialgia (CBTF) de 2010, um estudo multidisciplinar de farmacoterapia e terapias não-farmacológicas que podem amenizar sintomas decorrentes da fibromialgia (HEYMANN et al., 2010).

Entre os compostos tricíclicos, o CBTF indica o uso de amitriptilina, ciclobenzaprina e nortriptilina para manutenção da dor, havendo contraindicação para uso de imipramina e clomipramina. Já entre ISRS, apenas a fluoxetina em doses superiores a 40mg foi indicada, estando outros fármacos da classe contraindicados pela ausência de evidências, com menção a sertralina, paroxetina e citalopram. Para IRSN, há indicação de duloxetina e milnaciprano para melhora da dor e capacidade funcional, e contraindicação da venlafaxina por discordância entre membros do conselho. Outros psicotrópicos indicados para manutenção da dor são moclobemida, pramipexol, tropisetrona, gabapentina e pregabalina. Para distúrbios do sono relacionados à doença, o comitê sugere a utilização dos hipnóticos zolpidem e zopiclona. Os analgésicos indicados para manutenção da dor são tramadol e paracetamol, com a associação de ambos sugerida. Na lista de fármacos contraindicados, se encontram a trazodona (antidepressivo atípico), AINE e corticosteroides (HEYMANN et al., 2010).

## 5 DISCUSSÃO

A etiopatogenia multifatorial da fibromialgia se mostra a principal justificativa para os estudos do desenvolvimento da doença, uma vez que pesquisas de fatores individuais não se mostram suficientes para justificar sua progressão. A desregulação de neurotransmissores e da cascata de sinalização neuronal é o principal contribuinte para a fibromialgia, podendo iniciar a partir de estímulos periféricos que induzem ao quadro de hiperalgesia crônica, ou a partir de alterações funcionais do SNC, como as alterações genéticas que afetam a expressão de neurotransmissores, receptores e enzimas. Em ambas as vias de origem da sensibilização central, o sistema imune e a resposta inflamatória se mostram fatores chave, justificado pela participação de mediadores inflamatórios de origem central e periférica na nocicepção.

A perfusão cerebral, um componente significativo da nocicepção e do raciocínio, se mostra modificada em pacientes com fibromialgia. No entanto, a quantidade de estudos realizados na área não identifica se a mudança no fluxo sanguíneo ocasionada por fatores externos está envolvida no desenvolvimento da fibromialgia, ou se a associação do quadro inflamatório da fibromialgia às modificações na sinalização neuronal leva à perfusão cerebral alterada, que passa a compor os fatores que levam a disfunções cognitivas nos pacientes.

Como levantado por Mayer et al. (2015), as interações bidirecionais do EIC se mostram cada vez mais relevantes para o desenvolvimento de desordens com origem no SNC. O SNE compõe uma importante rede neuronal envolvida na modulação da resposta central, afetando o estado de humor, resposta ao estresse e a modulação da dor. Ainda, a interação da microbiota com o SNE se torna um novo fator de estudo da progressão de doenças neurossensoriais, uma vez que metabólitos produzidos por microrganismos afetam o sistema nervoso e o sistema imune, que desempenham papéis essenciais na fisiopatologia da fibromialgia.

Ao se comparar a farmacoterapia para fibromialgia proposta pelos diferentes órgãos mencionados, encontram-se importantes pontos de concordância. Na tabela 1 se relaciona os medicamentos indicados, contraindicados e não mencionados pelos órgãos previamente discutidos. O uso de paracetamol e tramadol como analgésicos de entrada para manutenção da dor é mencionado por todas as revisões, exceto FDA, que se mostra restrito a aprovar apenas fármacos com fortes evidências de eficácia

Tabela 1 - Lista de medicamentos indicados, contraindicados e não mencionados para o tratamento da fibromialgia de acordo com revisões vigentes.

Classe Farmacêutica	Medicamento	EULAR 2007	EULAR 2016	Alemanha	Reino Unido	Canadá	EUA	Brasil
Analgésico	Dipirona	-	-	Não	-	-	-	-
Analgésico	Paracetamol	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	-	Sim
Analgésico opioide	Codeína	-	-	Não	Sim	Não	-	Não
Analgésico opioide	Metadona	-	-	Não	-	Não	-	Não
Analgésico opioide	Tramadol	Sim	Sim	Sim	sim	Sim	-	Sim
Anticonvulsivante	Carbamazepina	-	-	-	-	Sim	-	-
Anticonvulsivante	Gabapentina	-	Sim	-	Sim	Sim	-	Sim
Anticonvulsivante	Pregabalina	-	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Antidepressivo atípico	Trazodona	-	-	-	-	Sim	-	Não
Antiemético	Tropisetrona	Sim	-	Sim	-	-	-	Sim
Anti-inflamatório	AINE	-	Não	Não	-	-	-	-
Antiparkinsoniano	Pramipexol	Sim	-	Sim	Sim	-	-	Sim
Benzodiazepínico	Diazepam	-	-	Não	Sim	-	-	-
Esteróide	AIE	Não	Não	Não	-	-	-	-
Hipnótico	Oxibato de sódio	-	Não	Não	-	-	-	-
Hipnótico	Zolpidém	-	-	Não	-	-	-	Sim
Hipnótico	Zopiclona	-	-	Não	-	-	-	Sim
Hormônio	GH (somatotrofina)	-	Não	Não	-	-	-	-
IMAO	Moclobemida	Sim	Não	Não	-	Sim	-	Sim
IRSN	Duloxetina	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
IRSN	Milnaciprano	Sim	Sim	-	-	Sim	Sim	Sim
IRSN	Venlafaxina	-	-	-	Sim	-	-	Não
ISRS	Citalopram	-	-	Não	-	-	-	-
ISRS	Fluoxetina	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	-	Sim
ISRS	Paroxetina	-	Não	Sim	Sim	Sim	-	Não
ISRS	Sertralina	-	Não	Sim	Sim	Sim	-	Não
Relaxante muscular	Ciclobenzaprina	-	Sim	Sim	-	-	-	Sim
Tetracíclico	Pirlindol	Sim	Não	Não	-	-	-	-
Tricíclico	Amitriptilina	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	-	Sim
Tricíclico	Nortriptilina	-	-	-	Sim	Sim	-	Sim

Referências: CARVILLE et al., 2007; HAUSER et al., 2008; HEYMANN et al., 2010; FITZCHARLES et al., 2013; FORTE et al., 2015; MACFARLANE et al., 2016; REINO UNIDO, 2019.

no tratamento da doença. Ainda, as revisões europeias sugerem a combinação de ambos os medicamentos como alternativa para manutenção de dores graves.

Na classe dos antidepressivos, há unanimidade no uso da duloxetina como fármaco de escolha para tratamento da fibromialgia, sendo a amitriptilina a segunda opção, não aprovada apenas pelo FDA. O milnaciprano é o terceiro antidepressivo mais mencionado como contribuinte para manutenção da doença, sendo aprovado pelo FDA e não mencionado pelas revisões britânica e alemã.

Apesar da concordância quanto ao uso de IRSN e amitriptilina no tratamento farmacológico da fibromialgia, discordâncias também são observadas ao se comparar as revisões internacionais. O uso de ISRS, apesar de indicado pelas revisões britânica, alemã e canadense, é contraindicado pela comunidade europeia em sua última atualização, e tendo o consenso brasileiro indicação exclusiva da fluoxetina. No Brasil, o tratamento se mostra defasado quando avaliado de perspectiva da saúde pública. O CBTF traz como sugestão uma gama de medicamentos que não estão listados na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) 2022. Na tabela 2, estão listados os fármacos indicados pelo CBTF de acordo com sua disponibilidade na RENAME 2002 e sua classificação como componente da assistência farmacêutica.

Tabela 2 - Fármacos aprovados pelo CBTF (2010) de acordo com sua disponibilidade na RENAME 2022.

<b>Fármaco listado em CBTF (2010)</b>	<b>Classe Farmacêutica</b>	<b>RENAME 2022</b>	<b>Componente</b>
Amitriptilina	Tricíclico	Sim	Básico
Ciclobenzaprina	Relaxante muscular	Não	–
Duloxetina	IRSN	Não	–
Fluoxetina	ISRS	Sim	Básico
Gabapentina	Anticonvulsivante	Sim	Especializado
Milnaciprano	IRSN	Não	–
Moclobemida	IMAO	Não	–
Nortriptilina	Tricíclico	Sim	Básico
Paracetamol	Analgésico	Sim	Básico
Pramipexol	Antiparkinsoniano	Sim	Especializado
Pregabalina	Anticonvulsivante	Não	–
Tramadol	Analgésico opioide	Não	–
Tropisetrona	Antiemético	Não	–
Zolpidem	Hipnótico	Não	–
Zopiclona	Hipnótico	Não	–

Referências: HEYMANN et al., 2010; BRASIL, 2022.

Como observado, apenas 6 dos 15 medicamentos indicados pelo CBTF estão disponíveis na RENAME. Destes, apenas a amitriptilina tem consenso sobre sua eficácia no tratamento da fibromialgia, sendo o paracetamol indicado em associação ao tramadol, indisponível na RENAME.

A classificação de componentes da assistência farmacêutica é uma estratégia do SUS que visa integralidade do tratamento medicamentoso, sendo dividido em componente básico, estratégico e especializado. O componente básico oferece medicamentos e insumos para os principais agravos de saúde. O componente estratégico oferece medicamentos para o tratamento de doenças que podem ter impacto endêmico e são contempladas em programas de saúde específicos, como o HIV/Aids, hepatites virais e o tabagismo. Já o componente especializado atende necessidades ambulatoriais a partir de cuidados pré-definidos nos PCDT, documentos que estabelecem diagnóstico, farmacoterapia e monitoramento clínico de doenças. Neste componente, a dispensação de medicamentos é feita apenas à pacientes que se enquadrem nos critérios do respectivo PCDT (SÃO PAULO, 2022).

O dicloridrato de pramipexol, antiparkinsoniano aprovado na Alemanha e no Reino Unido para tratamento da fibromialgia, é listado na RENAME como componente especializado indicado no PCDT da Doença de Parkinson. Já a gabapentina, um anticonvulsivante amplamente estudado na manutenção dos sintomas da fibromialgia, está disponível apenas no componente especializado da RENAME baseado no PCDT de Epilepsia e PCDT da Dor Crônica (BRASIL, 2022). Apesar da fibromialgia ser classificada como dor crônica reumática e ter seu tratamento não-medicamentoso descrito no PCDT da Dor Crônica, tal normativa não recomenda nenhuma abordagem farmacológica para a doença, fato justificado pela ausência de estudos complementares para recomendação de farmacoterapia (BRASIL, 2012).

A carência de um PCDT específico para a fibromialgia gera impactos econômicos e sociais. Economicamente, a ausência de diretrizes para diagnóstico prolonga a permanência do paciente no atendimento não especializado, fazendo com que este leve até 10 anos desde sua primeira consulta com profissionais da saúde até a confirmação do diagnóstico de fibromialgia. Neste período há um alto número de consultas médicas e uso de recursos dos sistemas de saúde sem direcionamento específico (MACFARLANE et al., 2016). Em 2021, o governo australiano lançou o Plano de Ação Nacional Estratégico para Tratamento da Dor, um investimento de \$6,8 milhões em treinamento de profissionais da saúde e expansão de serviços para

tratamento da dor crônica, justificando a implementação do programa no fato de que mais de 3 milhões de cidadãos australianos sofrem de dor crônica, restringindo sua habilidade de trabalho e sono, gerando um custo anual de mais de \$70 bilhões (AUSTRÁLIA, 2021).

No âmbito social, a ausência de normativa específica restringe as opções farmacológicas para os usuários do SUS, que hoje somam mais de 152 milhões de pessoas que dependem exclusivamente deste para qualquer atendimento de saúde (BRASIL, s.d.; BRASIL, 2022).

## 6 CONCLUSÃO

A etiopatogenia da fibromialgia, apesar de cada vez mais estudada, ainda é pouco compreendida. Afetando uma parcela significativa da população, a doença ocasiona impactos psicológicos, sociais e econômicos que justificam o investimento e o incentivo à pesquisa de sua origem, desenvolvimento e tratamento.

Sendo resultado de uma somatória de aspectos fisiopatológicos, a fibromialgia demanda de estudos multifatoriais que identifiquem a contribuição conjunta de cada fator para o seu desenvolvimento, de modo que tratamentos mais assertivos sejam selecionados para abranger o maior número de sintomas com a redução de componentes da farmacoterapia.

A terapia farmacológica proposta no Brasil para manejo da fibromialgia não compreende todos os sintomas dos pacientes portadores da doença, considerando discrepâncias no âmbito internacional da eficácia de parte dos medicamentos indicados pelo CBTF. Ainda, a defasagem da regulamentação nacional dificulta o acesso de pacientes de baixa renda dependentes do SUS ao diagnóstico e tratamento adequados, justificando a urgência da implementação de um PCDT específico para a fibromialgia

## 7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALBRECHT, D. S. et al. Differential Dopamine Function in Fibromyalgia. **Brain Imaging Behaviour**, 10, n. 3, p. 829-839. 2016.

ALCIATI, A. et al. Overactive lifestyle in patients with fibromyalgia as a core feature of bipolar spectrum disorder. **Clinical and Experimental Rheumatology**, 30, n. Suppl. 74, p. 122-128. 2012.

AUSTRÁLIA. Ministers Department of Health and Aged Care: National Action Plan to Ease Chronic Pain for Australians, 18 Mai. 2021. Disponível em: <<https://www.health.gov.au/ministers/the-hon-greg-hunt-mp/media/national-action-plan-to-ease-chronic-pain-for-australians>>. Acesso em: 28 Set. 2022.

BALIKI, M. N. et al. Corticostriatal functional connectivity predicts transition to chronic back pain. **Nature Neuroscience**, 15, n. 8, p. 1117-1119. 2013.

BENÍTEZ-ANGELES, M. et al. TRPV1: Structure, Endogenous Agonists and Mechanisms. **International Journal of Molecular Sciences**, n. 21, 18 p. 2020.

BJERSING, J. L.; BOKAREWA, M. I.; MANNERKORPI, K. Profile of circulating microRNAs in fibromyalgia and their relation to symptom severity: an exploratory study. **Rheumatology International**, 35, p. 635-642. 2015.

BORCHERS, A. T.; GERSHWIN, E. Fibromyalgia: A Critical and Comprehensive Review. **Clinical Reviews in Allergy & Immunology**, 49, n. 2, p. 100-151. 2015.

BRANISTE, V. et al. The gut microbiota influences blood-brain barrier permeability in mice. **Science Translational Medicine**, 6, 10 p. 2014.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 1083. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Dor Crônica.**, 02 Out. p. 7. 2012.

BRASIL. Ministério da Saúde: Relação Nacional de Medicamentos Essenciais 2022, Brasília, 1, 2022.

BRASIL. Secretaria de Estado de Saúde: Sistema Único de Saúde (SUS). **Secretaria de Estado de Saúde**, s.d. Disponível em: <<https://www.saude.mg.gov.br/sus>>.

CARABOTTI, M. et al. The gut-brain axis: interactions between enteric microbiota, central and enteric nervous systems. **Annals of Gastroenterology**, 28, p. 203-209. 2015.

CARVILLE, S. F. et al. EULAR evidence-based recommendations for the management of fibromyalgia syndrome. **Annals of the Rheumatic Diseases**, 67, p. 536-541. 2007.

CASTELLI, L. et al. Alexithymia and psychological distress in fibromyalgia: prevalence and relation with quality of life. **Clinical and Experimental Rheumatology**, 30, 70-77. 2012.

CASTON, R. M. et al. The Cerebral Localization of Pain: Anatomical and Functional Considerations for Targeted Electrical Therapies. **Journal of Clinical Medicine**, 9, 15 p. 2020.

CHINN, S.; CALDWELL, W.; GRITSENKO, K. Fibromyalgia pathogenesis and treatment options update. **Current Pain and Headache Reports**, Nova York, p. 20-25. 2016.

CLAUW, D. J. Fibromyalgia: A Clinical Review. **The Journal of the American Medical Society**, 311, n. 15, p. 1547-1555. 2014.

CLOS-GARCIA, M. et al. Gut microbiome and serum metabolome analyses identify molecular biomarkers and altered glutamate metabolism in fibromyalgia. **The Lancet EBioMedicine**, 46, p. 499-511. 2019.

CORDERO, M. D. et al. NLRP3 Inflammasome Is Activated in Fibromyalgia: The Effect of Coenzyme Q10. **Antioxidantes & Redox Signaling**, 20, n. 8, 1169-1180. 2014.

D'AGNELLI, S. et al. Fibromyalgia: Genetics and epigenetics insights may provide the basis for the development of diagnostic biomarkers. **Molecular Pain**, 15, 12 p. 2019.

DE LIMA, L. O. et al. Lower limb muscle strength and serotonin receptor gene polymorphism as factors associated in women with fibromyalgia. **Advances in Rheumatology**, 59, n. 1, 7 p. 2019.

DUSCHEK, S. et al. Cerebral Blood Flow Dynamics During Pain Processing in Patients With Fibromyalgia Syndrome. **Psychosomatic Medicine**, 74, p. 802-809. 2012.

EKHTIARI, H. et al. Neuroscience of drug craving for addiction medicine: From circuits to therapies. **Progress in Brain Research**, 223, p. 115-141. 2016.

ELLERBROCK, I. et al. Polymorphisms of the  $\mu$ -opioid receptor gene influence cerebral pain processing in fibromyalgia. **European Journal of Pain**, 25, p. 398-414. 2020.

ESTÉVEZ-LOPEZ, F. et al. Identification of candidate genes associated with fibromyalgia susceptibility in southern Spanish women: the al-Ándalus project. **Journal of Translational Medicine**, 16, n. 43, 6 p. 2018.

FANTINI, S. et al. Cerebral blood flow and autoregulation: current measurement techniques and prospects for noninvasive optical methods. **Neurophotonics**, n. 3, 2016.

FERRERA, D. et al. Effects of COMT Genotypes on Working Memory Performance in Fibromyalgia Patients. **Journal of Clinical Medicine**, 9, 19 p. 2020.

FITZCHARLES, M. A. et al. 2012 Canadian Guidelines for the diagnosis and management of fibromyalgia syndrome: Executive summary. **Pain Research & Management**, 18, n. 3, p. 119-126. 2013.

FORTE, M. et al. Food and Drugs Administration (FDA): Treatments for Fibromyalgia in Adult Subgroups Comparative Effectiveness Review No. 148. **Agency for Healthcare Research and Quality**, 164 p. 2015.

GALVEZ-SÁNCHEZ, C. M.; PASO, G. A. R. D.; DUSCHEK, S. Cognitive Impairments in Fibromyalgia Syndrome: Associations With Positive and Negative Affect, Alexithymia, Pain Catastrophizing and Self-Esteem. **Frontiers in Psychology**, 14. 2018.

GERRA, M. C. et al. DNA methylation changes in genes involved in inflammation and depression in fibromyalgia: a pilot study. **Scandinavian Journal of Pain**, 21, n. 2<sup>a</sup>, p. 372-383. 2021.

GITTINS, R. et al. The Accuracy of a Fibromyalgia Diagnosis in General Practice. **Pain Medicine**, 491-498. 2018.

GOLAN, D. E. et al. **Princípios de Farmacologia: A Base Fisiopatológica da Farmacoterapia**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p. 241 p. 2009.

GOREN, A. et al. Prevalence of pain awareness, treatment, and associated health outcomes across different conditions in Brazil. **Revista Dor: Pesquisa, Clínica e Terapêutica**, São Paulo, v. 13, n. 4, p. 308-319, 2012.

HALL, J. E. **Tratado de Fisiologia Médica: Guyton & Hall**. 13<sup>a</sup>. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 1176 p. 2017.

HANKS, J. E.; LEVINE, D. **A Comprehensive Guide to Geriatric Rehabilitation**. 3<sup>a</sup>. ed. Edinburgh: Elsevier, 134-140 p. 2014.

HÄUSER, W. et al. Management of fibromyalgia syndrome – an interdisciplinary evidence-based guideline. **German Medical Science**, 6, 11 p. 2008.

HEYMANN, R. E. et al. Consenso brasileiro do tratamento da fibromialgia. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 50, n. 1, 2010.

HUNG, A. L.; LIM, M.; DOSHI, T. L. Targeting cytokines for treatment of neuropathic pain. **Scandinavian Journal of Pain**, 17, p. 287-293. 2017.

INANIR, A. et al. Clinical symptoms in fibromyalgia are associated to catechol-O-methyltransferase (COMT) gene Val158Met polymorphism. **Xenobiotica**, 10, p. 952-956. 2014.

JANSSEN, L. P. et al. Fibromyalgia: A review of related polymorphisms and clinical relevance. **Anais da Academia Brasileira de Ciências**, 93, n. 4<sup>a</sup>, 13 p. 2021.

KELLY, C. J. et al. Crosstalk between Microbiota-Derived Short-Chain Fatty Acids and Intestinal Epithelial HIF Augments Tissue Barrier Function. **Cell Host & Microbe**, 17, n. 5<sup>a</sup>, p. 662-671. 2015.

LEONG, M.; COPENHAVER, D. **Neuromodulation. Chapter 69: Potent Neurotoxins for Cancer Pain Treatment: Resiniferatoxin and Saporin**. 2<sup>a</sup>. ed. [S.I.]: Elsevier, 2018.

LI, C. et al. Role of Descending Dopaminergic Pathways in Pain Modulation. **Current Neuropharmacology**, 17, p. 1176-1182. 2019.

MACFARLANE, G. J. et al. EULAR revised recommendations for the management of fibromyalgia. **Annals of the Rheumatic Diseases**, 76, p. 318-328. 2016.

MARQUES, A. P. et al. Prevalence of fibromyalgia: literature review update. **Revista Brasileira de Reumatologia**, São Paulo, v. 57, n. 4, p. 356-363, 2017.

MAYER, E. A.; TILLISCH, K.; GUPTA, A. Gut/brain axis and the microbiota. **The Journal of Clinical Investigation**, 125, n. 3, p. 926-938. 2015.

MINERBI, A. et al. Altered microbiome composition in individuals with fibromyalgia. **Pain: The Journal of the International Association for the Study of Pain**, 160, n. 11, p. 2589-2602. 2019.

MINERBI, A.; FITZCHARLES, M. A. Gut microbiome: pertinence in fibromyalgia. **Clinical and Experimental Rheumatology**, p. 99-104. 2020.

MONTORO, C. I. et al. Aberrant Cerebral Blood Flow Responses During Cognition: Implications for the Understanding of Cognitive Deficits in Fibromyalgia. **Neuropsychology**, 29, n. 2, p. 173-182. 2015.

OSSIPOV, M. H.; MORIMURA, K.; PORRECA, F. Descending pain modulation and chronification of pain. **Current Opinion in Supportive and Palliative Care**, 2, p. 143-151. 2014.

PARK, D.-J. et al. Polymorphisms of the TRPV2 and TRPV3 genes associated with fibromyalgia in a Korean population. **Oxford University Press: The British Society for Rheumatology**, 55, n. 8, p. 1518-1527. 2016.

PARKITNY, L.; YOUNGER, J. Reduced Pro-Inflammatory Cytokines after Eight Weeks of Low-Dose Naltrexone for Fibromyalgia. **Biomedicines**, 5, n. 16, p. 2-9. 2017.

PATHAN, H.; WILLIAMS, J. Basic opioid pharmacology: an update. **The British Pain Society**, 6, n. 1, p. 11-16. 2012.

PECK, M. M. et al. The Influence of Pro-inflammatory Cytokines and Genetic Variants in the Development of Fibromyalgia: A Traditional Review. **Cureus**, 12, n. 9, 10. 2020.

REINO UNIDO. NHS: Fibromyalgia Treatment, 2019. Disponível em: <[www.nhs.uk/conditions/fibromyalgia/treatment/](http://www.nhs.uk/conditions/fibromyalgia/treatment/)>. Acesso em: 29 Set. 2022.

RENEMAN, L. et al. Imaging of the dopamine system with focus on pharmacological MRI and neuromelanin imaging. **European Journal of Radiology**, 140, 8 p. 2021.

SÃO PAULO. Secretaria de Estado da Saúde: Medicamentos e Assistência Farmacêutica, 2022. Disponível em: <<https://saude.sp.gov.br/medicamentos/>>. Acesso em: 29 set. 2022.

SERAFINI, R. A.; PRYCE, K. D.; ZACHARIOU, V. The Mesolimbic Dopamine System in Chronic Pain Associated Affective Comorbidities. **Biological Psychiatry**, 87, n. 1, p. 64-73. 2020.

SMITH, E. S. J. Advances in understanding nociception and neuropathic pain. **Journal of Neurology**, 265, p. 231-238. 2018.

SUVAS, S. Role of Substance P Neuropeptide in Inflammation, Wound Healing, and Tissue Homeostasis. **The Journal of Immunology**, 199, n. 5, 1543-1552. 2017.

THEOHARIDES, T. C. et al. IL-33 augments substance P–induced VEGF secretion from human mast cells and is increased in psoriatic skin. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, 107, n. 9, 2010.

THEOHARIDES, T. C. et al. Fibromyalgia Syndrome in Need of Effective Treatments. **The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, 355, n. 2, 255-263. 2015.

THEOHARIDES, T. C.; TSILIONI, I.; BAWAZEER, M. Mast Cells, Neuroinflammation and Pain in Fibromyalgia Syndrome. **Frontiers in Cellular Neuroscience**, 13, 8. 2019.

THOMPSON, J.; NEUGEBAUER, V. Amygdala Plasticity and Pain. **Pain Research and Management**, 2017.

TZADOK, R.; ABLIN, J. N. Current and Emerging Pharmacotherapy for Fibromyalgia. **Pain Research and Management**, 2020.

USUI, C. et al. Brain perfusion in fibromyalgia patients and its differences between responders and poor responders to gabapentin. **Arthritis Research & Therapy**, 12, 10. 2010.

WHITE, K. P. et al. Testing an instrument to screen for fibromyalgia syndrome in general population studies: the London Fibromyalgia Epidemiology Study Screening Questionnaire. **The Journal of Rheumatology**, v. 26, n. 4, p. 880-884, 1999.

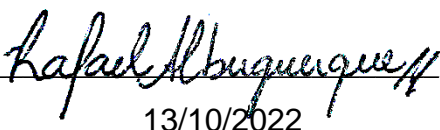
WOLFE, F. et al. The American College of Rheumatology Preliminary Diagnostic Criteria for Fibromyalgia and Measurement of Symptom Severity. **Arthritis Care & Research**, v. 62, n. 5, p. 600-610, 2010.

WOLLER, S. A. et al. An Overview of Pathways Encoding Nociception. **Clinical Experimental Rheumatology**, 35, n. 107, p. 40-46. 2017.

YANG, S. et al. Association between Chronic Pain and Alterations in the Mesolimbic Dopaminergic System. **Brain Sciences**, 10, 14 p. 2020.

YOUNGER, J.; PARKITNY, L.; MCLAIN, D. The use of low-dose naltrexone (LDN) as a novel anti-inflammatory treatment for chronic pain. **Clinical Rheumatology**, 33, 451-459. 2014.

ZHANG, H. et al. The inflammasome as a target for pain therapy. **British Journal of Anaesthesia**, 117, n. 6, 693-707. 2016.

  
13/10/2022

Rafael Martins de Albuquerque



---

13/10/2022

Tania Marcourakis