

# The current treatment of fibromyalgia

## O tratamento atual da fibromialgia

José Oswaldo de Oliveira Júnior<sup>1</sup>, Mauro Brito de Almeida<sup>2</sup>

DOI 10.5935/2595-0118.20180049

### ABSTRACT

**BACKGROUND AND OBJECTIVES:** Fibromyalgia is a highly relevant theme for research considering its impressive 2% worldwide prevalence, diffuse pain and suffering, largely unknown pathophysiology, scarce odds of cure and, more often than not, poor symptom control. This study aims to review the main options of treatment for fibromyalgia, including some novel alternatives.

**CONTENTS:** The pharmacological treatment for fibromyalgia can be prescribed in monotherapy or combination of drugs, which comprises antidepressants, muscle relaxants, anticonvulsants, cannabinoids, opioids, N-metil D-Aspartate antagonists, melatonergic agonists, peptidergic substances among others. Non-pharmacological therapies include acupuncture, behavioral (or psychobehavioral) and psychological (or psychotherapy) interventions, physical activity programs, hyperbaric oxygen therapy, ozone therapy, transcranial magnetic stimulation, stretching exercises associated to low intravenous curare doses, among others. Treatment modalities are presented according to possible mechanisms of action, level of scientific evidence and recommendation.

**CONCLUSION:** Fibromyalgia therapy should be individualized, and it does not aim the cure. Its objective is to reduce the subject's suffering; provide function improvement and, as much as possible, the individual's autonomy and quality of life. There is much in common in most approach recommendations, yet there are some divergence and changes as knowledge is acquired about a theme where consensus is far from being achieved.

**Keywords:** Amytriptiline, Behavioral therapy, Duloxetine, Fibromyalgia, Physical activity programs, Pregabalin, Treatment.

### RESUMO

**JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS:** A impressionante prevalência de 2% da fibromialgia na população mundial, associada ao sofrimento a ela atribuída, à sua fisiopatologia ainda não integralmente desvendada, ao prognóstico reservado em relação à possibilidade de cura, e, aos resultados insatisfatórios no controle de seus sintomas, mormente os dolorosos; fazem dela um tema preferencial para investigação e estudo. O objetivo deste estudo foi apresentar uma revisão sobre os principais tratamentos sugeridos para os portadores de fibromialgia, incluindo alguns emergentes.

**CONTEÚDO:** O tratamento farmacológico da fibromialgia pode ser aplicado em monoterapia ou combinar fármacos, inclusive antidepressivos, relaxantes musculares, anticonvulsivantes, canabinoides, opioides, antagonistas N-metil D-Aspartato, agonistas melatonérgicos, substâncias peptidérgicas entre outras. Os tratamentos classificados como não farmacológicos incluem a acupuntura, intervenções comportamentais (ou psicocomportamentais), psicológicas (ou psicoterápicas), programas de atividade física, oxigenoterapia hiperbárica, ozonioterapia, estimulação magnética transcraniana, relaxamento muscular com baixas doses de curare por via venosa associado a alongamento e realongamento, entre outros. Os tratamentos são apresentados e situados em relação aos respectivos possíveis mecanismos de ação, evidência científica e grau de recomendação.

**CONCLUSÃO:** O tratamento da fibromialgia é individualizado, e, não propõe sua cura. O objetivo é a redução do sofrimento de seus portadores, a melhora da funcionalidade, e na medida do possível, da autonomia pessoal e da qualidade de vida. A maioria das condutas e recomendações possuem muito em comum, porém não são totalmente congruentes, mostram dinamismo e mudanças à medida em que se acumula conhecimento sobre um assunto sobre o qual o consenso ainda está muito longe de ocorrer.

**Descritores:** Amitriptilina, Duloxetina, Fibromialgia, Pregabalin, Programas de atividade física, Terapia psicocomportamental, Tratamento.

### INTRODUÇÃO

A fibromialgia (FM) é uma síndrome idiopática, ou seja, de etiologia desconhecida. Sua principal característica é a dor crônica generalizada. A sua distribuição populacional é predominantemente feminina. A dor da FM não é devida a um aumento da estimulação dolorosa detectada. Também não é secundária à uma lesão ou doença que acomete o sistema nervoso somático-sensitivo, e desse modo é classificada como um tipo de dor disfuncional. Parece estar associada à disfunção do sistema nervoso central (SNC) que confere uma insuficiência aos mecanismos supressores da dor.

1. Hospital A C Camargo, São Paulo, SP, Brasil.

2. Hospital Ophir Loyola, Belém, PA, Brasil.

Apresentado em 23 de maio de 2018.

Aceito para publicação em 18 de julho de 2018.

Conflito de interesses: não há – Fontes de fomento: não há.

Endereço para correspondência:

José Oswaldo de Oliveira Júnior

E-mail: jo.oliveirajr@yahoo.com.br

Antes mesmo da consagração da FM pela Sociedade Americana de Reumatologia, em 1990, Goldenberg<sup>1</sup> já estabelecia que o diagnóstico daquela, então condição emergente e até hoje controversa, seria feito pela exclusão das demais síndromes que evoluem com dores difusas. A FM, nos dias de hoje, é considerada uma condição bastante frequente (prevalência média de 2% na população geral mundial), dispendiosa e, sobretudo, ainda controversa<sup>2</sup>.

O melhor tratamento de qualquer dor é aquele que debela sua causa<sup>3</sup>. No caso da FM, sua condição criptogenética ou primária impede o desejável tratamento etiológico.

Os sintomas incluem além da dor (espontânea, difusa concomitante e/ou itinerante, presença de hiperalgesia e/ou alodínia, modificada pela condição emocional), redução da força e/ou desempenho muscular, fadiga, rigidez, estresse elevado, depressão, ansiedade, vigilância exagerada, transtorno da redução da atenção, sono não reparador, entre outros.

O caráter síndromico da FM, cujas manifestações clínicas não têm causa conhecida, mas sim a implicação de diversos fatores em sua fisiopatologia, tem como consequência a ausência de exames diagnósticos objetivos e de tratamento específico.

A compreensão incompleta da fisiopatologia da FM impede a adoção de opções focadas no gerenciamento e controle de sintomas para melhorar a função e a qualidade de vida (QV) de seus portadores e não nas causas subjacentes<sup>4,6</sup>.

O conhecimento acumulado acerca desta doença possibilitou o desenvolvimento de estratégias terapêuticas de aplicação multidisciplinar e multiprofissional, embora, permaneçam ainda, insatisfatórias.

## INTERVENÇÕES FARMACOLÓGICAS

O tratamento farmacológico permanece como elemento comum na maioria dos casos de FM<sup>7</sup>. Diversos fármacos já foram empregados para o controle dos sintomas da FM. Os antidepressivos provavelmente são os mais utilizados no tratamento de manutenção. Entre os tricíclicos, a amitriptilina é o fármaco que reúne mais informação na literatura, inibe a recaptção tanto de noradrenalina como de serotonina, o que em sistemas moduladores descendentes gera analgesia central. Seu nível de recomendação entre diretrizes é elevado, com tendência a se orientar doses abaixo de 50mg/dia com melhora não somente da dor, como de fadiga e sono<sup>8</sup>. O perfil de efeitos adversos, incluindo ganho de peso, sonolência exagerada e possíveis alterações de conteúdo de consciência, sobretudo em idosos, tendem a ser os maiores obstáculos ao uso regular da amitriptilina, uma vez que possui baixo custo e posologia cômoda.

A ciclobenzaprina, possui uma estrutura semelhante à amitriptilina, o que lhe classifica também como tricíclico. No entanto, não é conhecida por ter efeitos antidepressivos<sup>9</sup>. Está disponível em países como Estados Unidos, Canadá e Brasil, mas não em outros como o Reino Unido. A ciclobenzaprina foi, inicialmente, lançada como um fármaco com efeito antipsicótico; e, atualmente, sua prescrição mais frequente tem como indicação a de relaxante muscular de ação central. Uma meta-análise do uso desse fármaco em pacientes com FM relatou que leva à melhora sintomática em um em cada cinco pacientes<sup>10</sup>. Os efeitos adversos comumente associados ao uso de ciclobenzaprina são semelhantes aos da amitriptilina. Doses de 1 a 4mg à noite demonstraram melhorar o sono<sup>8</sup>.

A amitriptilina e a ciclobenzaprina são recomendadas no tratamento da FM nas diretrizes de 2016 da Liga Europeia Contra o Reumatismo (European League Against Rheumatism ou EULAR)<sup>11</sup> e da Sociedade Canadense de Dor (Canadian Pain Society ou CPS)<sup>8</sup>, de 2013.

Os inibidores da recaptção de noradrenalina e serotonina, também conhecidos como inibidores duais, de modo similar aos tricíclicos, produzem analgesia central por ação em vias nervosas inibitórias descendentes. De modo geral, apresentam melhor tolerabilidade e perfil de efeitos adversos que os tricíclicos.

A duloxetine é o fármaco desse grupo que apresenta melhor evidência de eficácia para o tratamento da FM, habitualmente em dose de 60mg/dia, especialmente quando há morbidade depressiva associada, acompanhada ou não de ansiedade<sup>12</sup>.

Em que pese a existência de indícios da participação da serotonina na fisiopatologia da FM, inclusive sendo sua recaptção fator comum de pelo menos parte da ação das classes de antidepressivos já descritos, os inibidores seletivos apenas da recaptção da serotonina, muito utilizados em passado recente no tratamento da FM, não encontram amparo para o controle dos sintomas da síndrome em diretrizes atuais<sup>13,14</sup>. Apresentam eficácia similar ao placebo, no entanto podem ser usados para tratamento de morbidade psiquiátrica associada, no contexto da FM<sup>8</sup>.

Além da duloxetine, outro antidepressivo dual, o milnaciprano, um inibidor seletivo de recaptção igualitário de serotonina e noradrenalina, também contribui no tratamento dos fibromiálgicos com a redução da fadiga e sintomas depressivos<sup>15-17</sup>.

O milnaciprano foi considerado útil nos pacientes que se queixavam também de dificuldades cognitivas<sup>18,19</sup>. Os efeitos variados dos duais em pacientes que sofrem por FM são consistentes com suas diferenças farmacológicas que incluem o efeito noradrenérgico superior do milnaciprano em relação ao da duloxetine. Outra diferença entre esses dois duais reside no metabolismo, que na duloxetine depende da via do citocromo P450 2D6, assim como de uma parcela próxima aos 25% dos outros fármacos comumente utilizados na prática clínica, conferindo uma boa chance de interação. Tal interação farmacológica é agravada pelas possíveis variações genéticas e respectivos polimorfismos do citocromo. O milnaciprano não é metabolizado pela referida via, seu metabolismo é mais previsível e sem tanta possibilidade de interação<sup>20</sup>.

Embora ambos os fármacos tenham bom perfil quanto aos seus efeitos adversos, diferenças importantes podem ser experimentadas por usuários portadores de FM<sup>21,22</sup>.

Entre os anticonvulsivantes, a pregabalina e a gabapentina são os mais usados. Em que pese ambas possuírem similaridade estrutural com o neurotransmissor ácido gama-aminobutírico (GABA), não possuem ação nessa via, mas sim em canais de cálcio voltagem-dependentes<sup>7,23</sup>. Esses anticonvulsivantes se ligam às subunidades alfa2-delta de canais de cálcio. No entanto, persiste desconhecido como eles atuam exatamente para benefício das manifestações clínicas na FM<sup>23</sup>.

O postulado atual mais aceito sugere que nessa síndrome haveria hiperatividade glutamatérgica que, por sua vez, seria controlada pelo bloqueio de influxo de cálcio em terminais pré-sinápticos por ação da pregabalina<sup>26</sup>. No tratamento da FM existe variabilidade na literatura quanto a recomendações desses fármacos. Cooper et al.<sup>27</sup>

consideraram escassa a evidência de benefício da gabapentina em doses entre 1200 e 2400mg/dia na terapia antálgica para a FM em comparação ao placebo, embora a maioria dos pacientes tenham referido sensação de melhora global. Ao passo que existem evidências de melhora da dor, sono e atividades gerais obtidas quando os portadores de FM utilizam pregabalina em doses diárias entre 300 e 600mg/dia, que foram significativamente superiores aos que receberam placebo<sup>7,23-25</sup>.

Ambos os fármacos gabapentinóides costumam ser bem tolerados, em geral tontura e sonolência são os efeitos adversos mais relatados<sup>23,27</sup>. Quando comparados, a pregabalina possui absorção três a quatro vezes mais rápida, e maior biodisponibilidade<sup>28,29</sup>. A gabapentina apresenta situação de saturação de absorção, o que não ocorre com a pregabalina que apresenta uma cinética linear<sup>29</sup>. A administração da pregabalina é mais cômoda, necessitando intervalos maiores de tempo entre as doses; suas doses são menores que as da gabapentina e destarte se associam a menos efeitos adversos<sup>29-32</sup>. Quando o efeito analgésico é analisado, o decorrente do uso da pregabalina é mais intenso que o da gabapentina<sup>29,33,34</sup>. Ao contrário da gabapentina cuja indicação para alívio dos sintomas fibromiálgicos sempre ficou fora da bula, a partir de meados de 2007, os níveis de evidência científica permitiram à pregabalina ser o primeiro fármaco aprovado para o tratamento dos portadores de FM nos Estados Unidos da América<sup>35</sup>.

Apesar da ação em vias inibitórias descendentes ser decisiva na eficácia do tratamento farmacológico da FM, curiosamente os opioides, de modo geral, não têm boa eficácia no tratamento dessa síndrome. Isso pode ser explicado, pelo menos em parte, pela baixa atividade opioide e paucidade de receptores mu em vias nociceptivas moduladoras descendentes em portadores da doença<sup>36,37</sup>.

A inibição dos sistemas facilitadores e/ou incremento de sistemas facilitadores da dor são frequente e repetidamente relatados em pacientes que se queixam de dor persistente em que ocorre sensibilização central, como os portadores de FM. No entanto, os efeitos exatos dos opioides prescritos com frequência na modulação central da dor ainda são desconhecidos<sup>38</sup>.

O aumento da atividade opioide endógena foi observada no SNC de pacientes com FM, e pode, de alguma maneira, estar relacionado a uma forma de hiperalgesia induzida pelo opioide<sup>39</sup>. O uso de um antagonista do receptor opioide como a naltrexona para bloquear a liberação de opioides endógenos tem sido proposto como uma estratégia de tratamento eficaz em pacientes fibromiálgicos<sup>40</sup>. Em estudo duplamente encoberto, randomizado e controlado com placebo em pacientes com FM, a naltrexona em baixa dose (4,5mg/d) reduziu a dor e melhorou o humor, mas não alterou a fadiga e o distúrbio do sono<sup>40</sup>.

Os efeitos benéficos observados com baixas doses de naltrexona em fibromiálgicos têm sido explicados pelo envolvimento do antagonismo à microglia, além de bloquear a liberação de opioides endógenos. Os fatores pró-inflamatórios liberados no SNC pela microglia, que parecem estar anormalmente sensibilizados na FM, podem levar à facilitação central do processamento da dor<sup>31</sup>. Esses resultados são encorajadores e promissores para o uso de baixas doses de naltrexona como um tratamento da FM. No entanto, mais estudos são necessários para identificar o valor desses mecanismos de ação, particularmente em relação às células da glia.

Um opioide fraco, como o tramadol, demonstra maior eficácia que os demais opioides no controle da dor na FM. Possivelmente por apresentar atividade de inibição de recaptção de aminas além de ser agonista mu<sup>7,42</sup>. Diretrizes de tratamento dessa condição recomendam o uso desse analgésico, entretanto é importante levar em consideração a tolerância e taquifilaxia comumente associadas a seu uso prolongado<sup>8,14</sup>.

Anti-inflamatórios não hormonais apresentam indicação bastante reduzida na FM<sup>33</sup>. Podem ter alguma utilidade, preferencialmente em baixas doses e por curtos períodos, em condições reumatológicas eventualmente associadas<sup>8</sup>.

Analgésicos comuns também não possuem recomendação de uso para a FM<sup>43</sup>. Todavia, alguns, como o acetaminofeno, em alguns estudos, mostraram indícios de ação central, inclusive em sistema canabinóide endógeno<sup>44</sup>. Fármacos com essa propriedade recentemente ganharam interesse por seu potencial de melhora do sono, dor e apetite. Algumas diretrizes sugerem a possibilidade de seu uso no caso de dissonia concomitante<sup>8</sup>. Outras não o recomendam, apontando necessidade de pesquisa mais aprofundada na matéria e preocupação com o risco de abuso<sup>14</sup>.

Os canabinóides foram propostos como fármacos úteis no tratamento da síndrome fibromiálgica pelo seu envolvimento na regulação do processamento da dor e do estresse crônico. Dois canabinóides, a nabilona (na dose de 0,5 a 1,0mg/dia) e o dronabinol (uma forma sintética de delta-9-tetrahydrocannabinol ou THC; na dose de 7,5mg/dia) reduziram significativamente os níveis de dor, depressão e ansiedade em portadores de FM, proporcionando-lhes melhora significativa na QV<sup>45-47</sup>.

A incidência de efeitos adversos e as taxas de abandono de até 25% durante os ensaios clínicos sugerem que o uso clínico de nabilona e dronabinol pode ser limitado<sup>45-47</sup>.

Acredita-se que os metabólitos hepáticos do primeiro metabolismo dos canabinóides sejam responsáveis pelos efeitos psicotrópicos. A entrega transdérmica do éster do ácido D-glicérico de THC, ZYN001, evita o metabolismo hepático de primeira passagem e leva a uma rápida hidrólise pelas esterases na pele ao THC<sup>48,49</sup>. A avaliação da aplicação transdérmica de ZYN001 em pacientes com FM deve fornecer um melhor perfil de tolerabilidade para um canabinóide<sup>48,50-52</sup>.

Na FM, os níveis do protótipo de substância algiogênica, a neurocinina, conhecida como substância P, são elevados no líquido cefalorraquidiano<sup>39</sup>. No entanto, quando testados, antagonistas dos receptores de neurocinina em ensaios clínicos em FM e em outras situações de dor crônica, falharam em demonstrar a eficácia ou forneceram resultados inconsistentes<sup>53</sup>. A ação da capsaicina nas subunidades tipo 1 dos receptores vanilóides (TRPV1), localizadas nos nociceptores periféricos, causa liberação de substância P. Essa neurocinina faz parte de um conjunto mais amplo de substâncias algiogênicas e pró-inflamatórias secretadas pelo neurônio pseudounipolar em suas duas extremidades (nociceptora periférica e medular central). A liberação inicial corresponde a um aumento do desconforto, com aumento nítido de inflamação neuromediada (neurogênica) na periferia e aumento presumido de sensibilização no SNC. No entanto, com o tempo, os processos nociceptivos são dessensibilizados devido à depleção das substâncias referidas, incluindo a chamada substância P<sup>54,55</sup>.

Na dependência da dose e tempo de exposição, a capsaicina pode causar desde disfunção temporária, degranulação, degeneração hidrópica, degeneração hialina, até necrose neuronal; destarte, nos dias atuais, a capsaicina é considerada um neurotóxico de fibras finas.

Pacientes com FM refratária a outros tratamentos mostram redução nos valores das escalas de intensidade de dor, aumento significativo dos limiares para estímulos dolorosos, melhora do humor e da sensação de fadiga, quando submetidos ao tratamento tópico com capsaicina em concentrações de 0,075% aplicadas 3 vezes ao dia durante 6 semanas<sup>56</sup>. Embora a escala analógica visual (EAV) de intensidade da dor não tenha sido significativamente alterada neste estudo, o impacto da síndrome nos portadores, conforme determinado pelo questionário de impacto da FM, foi reduzido, levando a uma melhoria de curto prazo. Esses resultados são compatíveis com a modulação induzida pela capsaicina nos neurônios pseudounipolares que atingem desde a periferia como o SNC, modificando a somatória final da ativação e inibição de vários dos mecanismos responsáveis pelos sintomas da FM.

Os receptores N-metil D-Aspartato (NMDA) do glutamato, particularmente aqueles localizados na região posterior da substância cinzenta da medula espinhal, são fundamentais na transmissão nociceptiva e na plasticidade sináptica e, portanto, são considerados um alvo para o tratamento das dores neuropática e disfuncional<sup>57</sup>. Nos pacientes que sofrem de FM foram detectados níveis elevados de glutamato nas principais áreas de processamento de dor do cérebro, que evoluem com redução significativa concomitantemente ao tratamento que atenua a dor<sup>58,59</sup>.

Os antagonistas dos receptores NMDA como cetamina, dextrometorfano e memantina, mostraram eficácia em portadores de FM, o que corresponde a uma atenuação do aumento da atividade glutamínica<sup>53</sup>.

A memantina, em estudo randomizado, duplamente encoberto controlado por placebo, provocou uma redução significativa na dor e melhorou a avaliação da QV, mas não forneceu benefícios contra o estado cognitivo e a depressão em portadores fibromiálgicos<sup>50</sup>. Esses pacientes que receberam memantina também mostraram um aumento do metabolismo cerebral com uma correlação entre os valores de impacto da síndrome em seus portadores colhidas por questionário e os níveis de colina na ínsula posterior<sup>60</sup>.

Na prática, o uso de antagonistas de NMDA, como a memantina, é limitado devido ao perfil de efeitos adversos desses fármacos não bem tolerados pelos fibromiálgicos. Assim sendo, os benefícios dos anti-NMDA são restritos a apenas um subconjunto de pacientes. Acredita-se que vários efeitos adversos dos antagonistas do receptor de NMDA sejam secundários à modificação na função fisiológica do receptor NMDA no SNC<sup>57</sup>.

O desenvolvimento de antagonistas específicos do subtipo de receptor de NMDA (por exemplo, NR2A, NR2C, NR2D) que mantivesse a função fisiológica enquanto suprimisse a atividade aumentada das vias glutamatérgicas poderia oferecer uma abordagem de tratamento preferencial para a FM. Os alvos terapêuticos seriam os pontos responsáveis pelos mecanismos que regulam a atividade do receptor NMDA, tais como locais de fosforilação e as enzimas relacionadas, como as quinases interagentes (caseína quinase 2, Src-NADH desidrogenase, entre outras), ao invés dos ionóforos, e poderiam oferecer uma abordagem alternativa para melhorar a janela terapêutica<sup>57</sup>.

Os níveis de expressão dos mecanismos reguladores do sinal da função do receptor NMDA foram aumentados nos neurônios da medula espinhal em um modelo de FM em camundongos, onde a hiperalgesia foi induzida por injeção intramuscular de solução salina ácida<sup>59</sup>. Os efeitos analgésicos nesse modelo animal foram associados à redução da sinalização do receptor NMDA, resultado que pode representar um novo alvo terapêutico para FM<sup>61</sup>. A contribuição da atividade do receptor NMDA nos sintomas da FM também tem sido relacionada à eficácia dos fármacos gabapentinóides. O tratamento com pregabalina diminuiu a atividade glutamatérgica na ínsula de pacientes com FM<sup>62</sup>, apoiando ainda mais a contribuição da atividade glutamatérgica para a fisiopatologia dos sintomas da síndrome fibromiálgica e destacando a modulação como uma abordagem terapêutica de interesse.

A melatonina (N-acetil-5'-metoxitriptamina) e os novos análogos da melatonina exibiram propriedades analgésicas, além de regular o sono de forma consistente com o uso potencial como abordagem terapêutica de condições de dor crônica, como a FM<sup>63</sup>. A intensidade da dor, o número de pontos dolorosos, a qualidade do sono, a depressão e a ansiedade foram significativamente melhorados pela melatonina (3 ou 5mg na hora de dormir) em estudos com FM<sup>64,65</sup>. Estudos envolvendo a terapia combinada de melatonina e amitriptilina demonstraram melhora superior dos sintomas em relação à amitriptilina isoladamente, mas não ao tratamento isolado da melatonina<sup>54</sup>. Assim, os componentes noradrenérgicos e serotoninérgicos do sistema endógeno descendente de modulação da dor parecem ser melhorados pela estimulação concomitante dos receptores melatoninérgicos, o que sugere que a anormalidade do sistema melatoninérgico também pode desempenhar um papel na patogênese da FM. Corroborando essa teoria, a agomelatina, um análogo da melatonina com antagonista do receptor melatoninérgico que possui propriedades antagonistas do receptor 5-HT<sub>2C</sub> da serotonina, mostrou alívio dos sintomas dolorosos, e melhora da depressão e da ansiedade, mas não conseguiu melhorar a qualidade do sono em pacientes fibromiálgicos<sup>66,67</sup>.

## INTERVENÇÕES NÃO FARMACOLÓGICAS

A complexidade da síndrome fibromiálgica inclui fatores psicológicos, sociais e biológicos que requer uma abordagem biopsicossocial, preferencialmente concomitante, não consecutiva<sup>68</sup>. Como consequência, frequentemente são associados aos fármacos de praxe, tratamentos não farmacológicos como acupuntura, *biofeedback*, terapias cognitivo-comportamentais, terapia corpo-mente, terapia mente-plena, massagem, exercício, hidroterapia, oxigenoterapia hiperbárica, ozonioterapia, estimulação magnética transcraniana, entre outras.

A técnica milenar da acupuntura parece mais efetiva em benefício de dores agudas que em crônicas, e consegue reduzir a intensidade dolorosa em várias condições crônicas, incluindo a FM<sup>69</sup>. A acupuntura reduz a inflamação, libera opioides endógenos e reduz a ansiedade. Os efeitos analgésicos da acupuntura podem estar associados ao aumento do teor de adenosina metabolizada a partir do trifosfato de adenosina (ATP) que ativa os receptores A1 de adenosina.

O ATP foi bem estabelecido como fonte de energia intracelular há muitos anos. O conceito de sinalização purinérgica foi introduzido, em 1972, sugerindo que o ATP também pudesse agir como um agente extracelular de sinalização<sup>70</sup>. No entanto, esse conceito foi

rejeitado, aproximadamente por duas décadas, até que o desenvolvimento tecnológico possibilitasse a clonagem e caracterização dos receptores de ATP e de produtos de sua decomposição no início dos anos 1990. Assim, a partir de então, o conceito foi aceito e a sinalização purinérgica, atualmente, é considerada um campo em rápida expansão<sup>71</sup>. Fármacos relacionados com os receptores purinérgicos estão sendo desenvolvidos para tratar uma variedade de doenças e situações de risco (trombofilia, incontinência urinária, xerostomia, fibrose cística, osteoporose, dor e câncer)<sup>72</sup>. O envolvimento da sinalização purinérgica nos efeitos benéficos da acupuntura fertilizaram o campo e levaram a uma intensificação da pesquisa sobre os agora chamados acupurinos<sup>73-75</sup>.

Nos pacientes com FM, a acupuntura ofereceu pouca melhora na dor e na fadiga<sup>69</sup>.

As intervenções intituladas como terapias comportamentais ou psicocomportamentais, psicológicas ou psicoterápicas, são métodos não invasivos úteis no tratamento da dor. O *biofeedback* é um método psicofísico, um dos ramos de investigação científica da conexão corpo-mente, tendo como vetor que se inicia do corpo. A psicofisiologia é definida como o campo de estudo que examina as relações entre as atividades mentais e funções físicas. Interessa-se pelas características mentais que afetam o corpo, assim como as experiências das informações corporais e as alterações induzidas nele pelas emoções<sup>76</sup>. A psicofisiologia aplicada é disciplina que se utiliza dessas informações para propósitos práticos, especialmente a investigação do controle das funções corporais e problemas de saúde, incluindo o mental. Psicoterapias e terapias corpo-mente, incluem além das técnicas de *biofeedback* (já mencionada), mente-plena (em que os processos mais psicológicos são acessados e modulados para depois aproximar com a sensibilidade e outras sensações provenientes do corpo), relaxamento, incorporam estratégias para melhorar o bem-estar psicológico e físico<sup>76</sup>.

As intervenções psicoterápicas do tipo mente-corpo e de predomínio mental foram sugeridas para melhorar o funcionamento, a dor e o humor. Porém, devido à inconsistência na concepção e no delineamento dos ensaios clínicos e demais tipos de estudos, a qualidade de evidência ainda persiste baixa<sup>77</sup>. As psicoterapias cognitivo-comportamentais podem ser benéficas em reduzir a intensidade da dor por até 6 meses, melhorar o humor negativo e reduzir a incapacidade de portadores de FM. Recentemente, diretriz europeia mostrou que o *biofeedback* foi eficaz na redução da intensidade da dor, apesar de todos os ensaios serem de baixa qualidade. Não houve evidência de eficácia em termos de fadiga ou sono e a análise de subgrupos sugeriu que qualquer efeito foi limitado à eletromiografia em vez de *biofeedback* eletroencefalográfico<sup>11,78</sup>.

As terapias cognitivo-comportamentais são importantes no tratamento de dores crônicas, e, no caso da síndrome fibromiálgica não é diferente. As dores crônicas parecem ser influenciadas pelos processos de aprendizagem e memória, sugerindo que o tratamento pode ser focado também na alteração desses itens. Os métodos comportamentais e cognitivos, ou uma combinação entre eles, são especialmente adequados para esse propósito, pois podem modular especificamente as alterações na função cerebral ou na química do cérebro, presentes em uma condição de dor específica, enquanto os tratamentos farmacológicos agem de maneira mais inespecífica. O treinamento comportamental operacional visa especificamente situ-

ações em que as queixas são associadas a valores elevados de intensidade da dor. Os objetivos do treinamento cognitivo são: diminuir os comportamentos de dor em um esforço para extingui-la; aumentar os níveis de atividade e comportamentos saudáveis relacionados ao trabalho, lazer e família; redução e manuseio de fármacos; e, mudar o comportamento de outras pessoas significativas<sup>79</sup>. O objetivo geral é reduzir a incapacidade diminuindo a dor, e aumentando os comportamentos considerados saudáveis. Para evitar o aprendizado de reforço negativo, o fármaco é trocado de um contingente de dor para um cronograma de tempo fixo, onde o fármaco é administrado em determinados momentos do dia. O aprimoramento da atividade e a redução da inatividade e da invalidez serão direcionados com princípios semelhantes. Estudos mostraram a eficácia desse treinamento em pacientes com FM, bem como outras síndromes dolorosas<sup>80-82</sup>, e é especialmente eficaz na redução dos comportamentos de dor. Depois de um tratamento comportamental operante na FM, foi relatada uma mudança de um processamento motivacional emocional da dor experimental para um processamento discriminativo mais sensitivo<sup>82</sup>. Houve uma estreita correlação entre o efeito do treinamento e a resposta cerebral para os estímulos experimentais da dor.

O modelo cognitivo-comportamental da dor crônica enfatiza o papel dos fatores cognitivos, afetivos e comportamentais no desenvolvimento e manutenção da dor crônica<sup>83</sup>. O treinamento cognitivo-comportamental modifica a dor e evita comportamentos, cognições e emoções para reduzir sentimentos de desespero e falta de controle com o objetivo de estabelecer um senso de controle sobre a dor. Várias técnicas são ensinadas aos pacientes para lidar com episódios de dor, como reestruturação cognitiva, estratégias de enfrentamento da dor e técnicas de relaxamento e imagética. O manuseio cognitivo-comportamental da dor tem se mostrado um tratamento muito efetivo para a dor crônica, incluindo a FM<sup>84</sup>. Considerando que o tratamento operante especialmente reduz os comportamentos de dor e também a sua intensidade, a terapia cognitivo-comportamental (TCC) tem um efeito especial sobre os aspectos afetivos e cognitivos da dor<sup>81</sup>. O TCC parece alterar o processamento encefálico da dor por meio de conexões alteradas entre sinais de dor, emoções e cognições, o que leva a um maior acesso a regiões executivas para a reavaliação da dor<sup>85</sup>.

As funções reconhecidas como cerebrais superiores podem exercer, sobre a rede neuronal a elas subordinadas, influências que modificam as de maior saliência. A percepção dolorosa surge através de uma interação entre a aferência sensitiva e o conhecimento prévio. Provavelmente, pelo menos duas áreas cerebrais são necessárias para tal interação: o local onde ocorre a análise dos sinais aferentes e a que aplica o conhecimento prévio relevante. No cérebro humano, as imagens funcionais demonstradas desde a última década do século XX, demonstraram que a atenção seletiva modifica a atividade em áreas de processamento visual precoce, especificamente para o recurso assistido. As áreas iniciais de processamento também são modificadas quando o conhecimento prévio permite emergir de um estímulo sem sentido. Fontes dessa modificação foram identificadas nos córtices parietal e pré-frontal. A modificação das áreas iniciais de processamento também ocorre com base em conhecimento prévio sobre os efeitos sensitivos previstos das próprias ações do sujeito. A atividade associada à imagem mental se assemelha à associada à pre-

paração da resposta (para imagens) e atenção seletiva (para imagens sensitivas), sugerindo que as imagens mentais refletem os efeitos de conhecimento prévio sobre as áreas de processamento sensitivo na ausência de sensibilidade ortodrômica normal. Lesões em áreas de processamento sensitivo podem levar a uma forma de alucinação sensitiva que parece surgir da interação do conhecimento prévio com a atividade sensitiva aleatória. Contraposição a esta situação ocorre em alucinações associadas à esquizofrenia que podem surgir de uma falha de conhecimento prévio sobre as intenções motoras de modificar a atividade em áreas sensitivas relevantes. Quando funciona normalmente, esse mecanismo permite distinguir nossas próprias ações das ações independentes de agentes no mundo exterior<sup>86</sup>. Utilizando mecanismos moduladores descendentes que respeitam uma hierarquia funcional de submissão com vetor neocórticofugal, conhecida em inglês como efeito “top-down”.

Muitos pacientes portadores de FM são fisicamente descondicionados e, portanto, podem obter, de programas de atividade física que envolvem a ativação de condições analgésicas endógenas, incremento da sensação de bem-estar e melhora da QV<sup>87</sup>. Em ensaios de exercício aeróbico e resistência, a melhora do treinamento em dor, da função física e do bem-estar foi observada<sup>88</sup>. O exercício terrestre ou aquático foram considerados como igualmente eficazes, no entanto, em pacientes descondicionados, o exercício em ambiente aquático pode ser particularmente valioso<sup>88,89</sup>.

A oxigenoterapia hiperbárica e a ozonioterapia podem induzir mudanças neuroplásticas proporcionando que células remanescentes após lesões isquêmicas voltem a assumir funções antigas ou até iniciem novas, possibilitando a reparação de funções cerebrais cronicamente comprometidas. Também podem mudar para melhor o metabolismo cerebral e respectiva função glial para reduzir os sinais e sintomas de síndromes fibromiálgicas associadas à atividade cerebral anormal<sup>90-95</sup>.

Estudo de uma população de pacientes portadores de FM submetida à oxigenoterapia hiperbárica resultou em melhora de todos os sinais e sintomas, com mudanças significativas na redução da dor, melhora na avaliação de função e QV<sup>96</sup>. Embora sejam encorajadoras, as publicações favoráveis, tanto sobre a oxigenoterapia hiperbárica como sobre a ozonioterapia, são carentes em qualidade e ainda insuficientes quanto a fornecerem evidência científica. Ambos os métodos requerem mais e melhores estudos para reconhecê-los como um tratamento eficaz para fibromiálgicos.

Há evidências de que a estimulação magnética transcraniana seja eficaz na redução da intensidade da dor em pacientes com FM, que levou ao uso dessa abordagem de tratamento há pelo menos uma década<sup>97</sup>. No entanto, outros estudos com o tratamento de fibromiálgicos pela estimulação magnética transcraniana falharam em reproduzir os resultados benéficos obtidos por Hou, Wang e Kang<sup>97</sup> questionando a recomendação rotineira desse método<sup>98,99</sup>.

As dores difusas dos pacientes que sofrem de FM são atribuídas predominantemente a fontes musculares. Doses baixas de fármacos relaxantes musculares (curares) adespolarizantes podem ser utilizadas no tratamento preventivo das dores musculares secundárias aos espasmos transitórios das fibras musculares (fasciculações) observados com os despolarizantes. O uso de curares em doses reduzidas, administradas de modo fracionado, com monitoramento da função motora ocular extrínseca e de deglutição voluntária, promoveu

analgésia significativa na maioria dos pacientes fibromiálgicos. A analgesia obtida foi prolongada quando associada a alongamento e realongamento dos músculos envolvidos com as queixas álgicas mais frequentes<sup>100</sup>.

## CONCLUSÃO

O tratamento da FM é individualizado, e exclusivamente sintomático. O objetivo é a redução do sofrimento de seus portadores, a melhora da funcionalidade, e na medida do possível da autonomia pessoal e da QV. A maioria das condutas e recomendações, adotadas e defendidas pelas diretrizes publicadas nos últimos 30 anos, possui muito em comum, porém, não são totalmente congruentes, mostram dinamismo e mudanças conforme as versões se sucedem. Os resultados ainda permanecem insatisfatórios.

## REFERÊNCIAS

1. Goldenberg DL. Fibromyalgia syndrome. An emerging but controversial condition. *JAMA*. 1987;257(20):2782-7.
2. Hauser W, Ablin J, Fitzcharles MA, Littlejohn G, Luciano JV, Usui C, et al. Fibromyalgia. *Nat Rev Dis Primers*. 2015;1:15022.
3. Oliveira Junior JO. Dor Oncológica. *Acta Oncol Bras*. 1994;14(1):11-5.
4. Skaer TL. Fibromyalgia: disease synopsis, medication cost effectiveness and economic burden. *Pharmacoeconomics*. 2014;32(5):457-66.
5. Podolecki T, Podolecki A, Hrycek A. Fibromyalgia: pathogenetic, diagnostic and therapeutic concerns. *Pol Arch Med Wewn*. 2009;119(3):157-61.
6. Gerardi MC, Batticciotto A, Talotta R, Di Franco M, Atzeni F, Sarzi-Puttini P. Novel pharmaceutical options for treating fibromyalgia. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2016;1-7.
7. Kia S, Choy E. Update on Treatment Guideline in Fibromyalgia Syndrome with Focus on Pharmacology. *Biomedicine*. 2017;5(2):20.
8. Fitzcharles MA, Ste-Marie PA, Goldenberg DL, Pereira JX, Abbey S, Choiniere M, et al. 2012 Canadian Guidelines for the diagnosis and management of fibromyalgia syndrome: executive summary. *Pain Res Manag*. 2013;18(3):119-26.
9. Bennett RM, Gatter RA, Campbell SM, Andrews RP, Clark SR, Scarola JA. A comparison of cyclobenzaprine and placebo in the management of fibrositis. A double-blind controlled study. *Arthritis Rheum*. 1988;31(12):1535-42.
10. Tofferi JK, Jackson JL, O'Malley PG. Treatment of fibromyalgia with cyclobenzaprine: a meta-analysis. *Arthritis Rheum*. 2004;51(1):9-13.
11. Macfarlane GJ, Kronisch C, Dean LE, Atzeni F, Hauser W, Fluss E, et al. EULAR revised recommendations for the management of fibromyalgia. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(2):318-28.
12. Lunn MP, Hughes RA, Wiffen PJ. Duloxetine for treating painful neuropathy, chronic pain or fibromyalgia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014(1):CD007115.
13. Walitt B, Urrutia G, Nishishinya MB, Cantrell SE, Hauser W. Selective serotonin reuptake inhibitors for fibromyalgia syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015(6):CD011735.
14. Carville SF, Arendt-Nielsen L, Bliddal H, Blotman F, Branco JC, Buskila D, et al. EULAR evidence-based recommendations for the management of fibromyalgia syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2008;67(4):536-41.
15. Arnold LM, Clauw DJ, Wohlreich MM, Wang F, Ahl J, Gaynor PJ, et al. Efficacy of duloxetine in patients with fibromyalgia: pooled analysis of 4 placebo-controlled clinical trials. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*. 2009;11(5):237-44.
16. Arnold LM, Gendreau RM, Palmer RH, Gendreau JF, Wang Y. Efficacy and safety of milnacipran 100 mg/day in patients with fibromyalgia: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2010;62(9):2745-56.
17. Arnold LM, Wang F, Ahl J, Gaynor PJ, Wohlreich MM. Improvement in multiple dimensions of fatigue in patients with fibromyalgia treated with duloxetine: secondary analysis of a randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Res Ther*. 2011;13(3):R86.
18. Clauw DJ, Mease P, Palmer RH, Gendreau RM, Wang Y. Milnacipran for the treatment of fibromyalgia in adults: a 15-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, multiple-dose clinical trial. *Clin Ther*. 2008;30(11):1988-2004.
19. Mease PJ, Clauw DJ, Gendreau RM, Rao SG, Kranzler J, Chen W, et al. The efficacy and safety of milnacipran for treatment of fibromyalgia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Rheumatol*. 2009;36(2):398-409.
20. Vaishnavi SN, Nemeroff CB, Plott SJ, Rao SG, Kranzler J, Owens MJ. Milnacipran: a comparative analysis of human monoamine uptake and transporter binding affinity. *Biol Psychiatry*. 2004;55(3):320-2.
21. Cymbalta (duloxetine hydrochloride). Prescribing information. Indianapolis: Eli Lilly and Company; 2014.
22. Savella (milnacipran hydrochloride). Prescribing Information. New York: Forest La-

- boratories, Inc.; 2013.
23. Arnold LM, Choy E, Clauw DJ, Oka H, Whalen E, Semel D, et al. An evidence-based review of pregabalin for the treatment of fibromyalgia. *Curr Med Res Opin.* 2018;1-13.
  24. Tzellos TG, Toulis KA, Goulis DG, Papazisis G, Zampeli VA, Vakfari A, et al. Gabapentin and pregabalin in the treatment of fibromyalgia: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Pharm Ther.* 2010;35(6):639-56.
  25. Derry S, Cording M, Wiffen PJ, Law S, Phillips T, Moore RA. Pregabalin for pain in fibromyalgia in adults. *Cochrane Database Syst Res.* 2017;9:CD011790.
  26. Fink K, Dooley DJ, Meder WP, Suman-Chauhan N, Duffy S, Clusmann H, et al. Inhibition of neuronal Ca(2+) influx by gabapentin and pregabalin in the human neocortex. *Neuropharmacology.* 2002;42(2):229-36.
  27. Cooper TE, Derry S, Wiffen PJ, Moore RA. Gabapentin for fibromyalgia pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;1:CD012188.
  28. Busch JA. Pregabalin (CI-1008) multiple-dose pharmacokinetics and safety/tolerance in healthy volunteers. *Pharm Sci.* 1999;1(Suppl 4):2033.
  29. Baidya DK, Agarwal A, Khanna P, Arora MK. Pregabalin in acute and chronic pain. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol.* 2011;27(3):307-14.
  30. Bockbrader HN. Pregabalin pharmacokinetics and safety in healthy volunteers: results from two phase 1 studies. *Neurology.* 2000;54(Suppl 3):421.
  31. Su TZ, Feng MR, Weber ML. Mediation of highly concentrative uptake of pregabalin by L-type amino acid transport in Chinese hamster ovary and Caco-2 cells. *J Pharmacol Exp Ther.* 2005;313(3):1406-15.
  32. Freynhagen R, Strojek K, Griesing T, Whalen E, Balkenohl M. Efficacy of pregabalin in neuropathic pain evaluated in a 12-week, randomised, double-blind, multicentre, placebo-controlled trial of flexible- and fixed-dose regimens. *Pain.* 2005;115(3):254-63.
  33. Bryans JS, Wustrow DJ. 3-substituted GABA analogs with central nervous system activity: a review. *Med Res Rev.* 1999;19(2):149-77.
  34. Lauria-Horner BA, Pohl RB. Pregabalin: a new anxiolytic. *Expert Opin Investig Drugs.* 2003;12(4):663-72.
  35. Boomershine CS. Pregabalin for the management of fibromyalgia syndrome. *J Pain Res.* 2010;3:81-8.
  36. Harris RE, Clauw DJ, Scott DJ, McLean SA, Gracely RH, Zubieta JK. Decreased central mu-opioid receptor availability in fibromyalgia. *J Neurosci.* 2007;27(37):10000-6.
  37. Baraniuk JN, Whalen G, Cunningham J, Clauw DJ. Cerebrospinal fluid levels of opioid peptides in fibromyalgia and chronic low back pain. *BMC Musculoskelet Disord.* 2004;5:48.
  38. Lawson K. Emerging pharmacological strategies for the treatment of fibromyalgia. *World J Pharmacology.* 2017;6(1):1-10.
  39. Sluka KA, Clauw DJ. Neurobiology of fibromyalgia and chronic widespread pain. *Neuroscience.* 2016;338:114-29.
  40. Younger J, Noor N, McCue R, Mackey S. Low-dose naltrexone for the treatment of fibromyalgia: findings of a small, randomized, double-blind, placebo-controlled, counterbalanced, crossover trial assessing daily pain levels. *Arthritis Rheum.* 2013;65(2):529-38.
  41. Tsuda M, Masuda T, Tozaki-Saitoh H, Inoue K. Microglial regulation of neuropathic pain. *J Pharmacol Sci.* 2013;121(2):89-94.
  42. Ngian GS, Guymer EK, Littlejohn GO. The use of opioids in fibromyalgia. *Int J Rheum Dis.* 2011;14(1):6-11.
  43. Derry S, Wiffen PJ, Hauser W, Mucke M, Tolle TR, Bell RF, et al. Oral nonsteroidal anti-inflammatory drugs for fibromyalgia in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;3:CD012332.
  44. Gould GG, Seillier A, Weiss G, Giuffrida A, Burke TF, Hensler JG, et al. Acetaminophen differentially enhances social behavior and cortical cannabinoid levels in inbred mice. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2012;38(2):260-9.
  45. Weber J, Schley M, Casutt M, Gerber H, Schuepfer G, Rukwied R, et al. Tetrahydrocannabinol (Delta 9-THC) treatment in chronic central neuropathic pain and fibromyalgia patients: results of a multicenter survey. *Anesthesiol Res Pract.* 2009;2009:pii: 827290.
  46. Skrabek RQ, Galimova L, Ethans K, Perry D. Nabilone for the treatment of pain in fibromyalgia. *J Pain.* 2008;9(2):164-73.
  47. Ware MA, Fitzcharles MA, Joseph L, Shir Y. The effects of nabilone on sleep in fibromyalgia: results of a randomized controlled trial. *Anesth Analg.* 2010;110(2):604-10.
  48. THC Pro-Drug Patch – ZYN001. Being Studied in Fibromyalgia and Peripheral Neuropathic Pain. Zynherba Pharmaceuticals, Inc. [Available from: <http://zynherba.com/in-development/thc-prodrug-patch-zyn001/>].
  49. Banks S, O'Neill C, Sebree T. Pharmacokinetic Evaluation of Subcutaneously Administered ZYN001 in Male Sprague-Dawley Rats. [Available from: <http://zynherba.com/publications>].
  50. Walitt B, Klose P, Fitzcharles MA, Phillips T, Hauser W. Cannabinoids for fibromyalgia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;7:CD011694.
  51. Tafelski S, Hauser W, Schafer M. Efficacy, tolerability, and safety of cannabinoids for chemotherapy-induced nausea and vomiting—a systematic review of systematic reviews. *Schmerz.* 2016;30(1):14-24.
  52. Farré M, Farré A, Fiz J, Torrens M. Cannabis Use in fibromyalgia. *Handbook of Cannabis and Related Pathologies.* 2017. 158-67p.
  53. Lawson K. Potential drug therapies for the treatment of fibromyalgia. *Expert Opin Investig Drugs.* 2016;25(9):1071-81.
  54. Schumacher M, Pasvankas G. Topical capsaicin formulations in the management of neuropathic pain. *Prog Drug Res.* 2014;68:105-28.
  55. Oliveira Junior J. Efeito analgésico periférico do tramadol em modelo de dor pós-operatória em ratos. Universidade de São Paulo. 2015.
  56. Casanueva B, Rodero B, Quintal C, Llorca J, Gonzalez-Gay MA. Short-term efficacy of topical capsaicin therapy in severely affected fibromyalgia patients. *Rheumatol Int.* 2013;33(10):2665-70.
  57. Zhou HY, Chen SR, Pan HL. Targeting N-methyl-D-aspartate receptors for treatment of neuropathic pain. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2011;4(3):379-88.
  58. Foerster BR, Nascimento TD, DeBoer M, Bender MA, Rice IC, Truong DQ, et al. Excitatory and inhibitory brain metabolites as targets of motor cortex transcranial direct current stimulation therapy and predictors of its efficacy in fibromyalgia. *Arthritis Rheumatol.* 2015;67(2):576-81.
  59. Harte SE, Clauw DJ, Napadow V, Harris RE. Pressure pain sensitivity and insular combined glutamate and glutamine (Glx) are associated with subsequent clinical response to sham but not traditional acupuncture in patients who have chronic pain. *Med Acupunct.* 2013;25(2):154-60.
  60. Fayed N, Oliván-Blázquez B, Herrera-Mercadal P, Puebla-Guedea M, Pérez-Yús MC, Andres E, et al. Changes in metabolites after treatment with memantine in fibromyalgia. A double-blind randomized controlled trial with magnetic resonance spectroscopy with a 6-month follow-up. *CNS Neurosci Ther.* 2014;20(11):999-1007.
  61. Lu KW, Hsieh CL, Yang J, Lin YW. Effects of electroacupuncture in a mouse model of fibromyalgia: role of N-methyl-D-aspartate receptors and related mechanisms. *Acupunct Med.* 2017;35(1):59-68.
  62. Harris RE, Napadow V, Huggins JP, Pauer L, Kim J, Hampson J, et al. Pregabalin rectifies aberrant brain chemistry, connectivity, and functional response in chronic pain patients. *Anesthesiology.* 2013;119(6):1453-64.
  63. Srinivasan V, Pandi-Perumal SR, Spence DW, Moscovitch A, Trakht I, Brown GM, et al. Potential use of melatonergic drugs in analgesia: mechanisms of action. *Brain Res Bull.* 2010;81(4-5):362-71.
  64. de Zanette SA, Vercelino R, Laste G, Rozisky JR, Schwertner A, Machado CB, et al. Melatonin analgesia is associated with improvement of the descending endogenous pain-modulating system in fibromyalgia: a phase II, randomized, double-dummy, controlled trial. *BMC Pharmacol Toxicol.* 2014;15:40.
  65. Hussain SA, Al K, II, Jasim NA, Gorial FI. Adjuvant use of melatonin for treatment of fibromyalgia. *J Pineal Res.* 2011;50(3):267-71.
  66. Bruno A, Mico U, Lorusso S, Cogliandro N, Pandolfo G, Caminiti M, et al. Agomelatine in the treatment of fibromyalgia: a 12-week, open-label, uncontrolled preliminary study. *J Clin Psychopharmacol.* 2013;33(4):507-11.
  67. Calandre EP, Slim M, Garcia-Leiva JM, Rodriguez-Lopez CM, Torres P, Rico-Villademoros F. Agomelatine for the treatment of patients with fibromyalgia and depressive symptomatology: an uncontrolled, 12-week, pilot study. *Pharmacopsychiatry.* 2014;47(2):67-72.
  68. Turk DC, Adams LM. Using a biopsychosocial perspective in the treatment of fibromyalgia patients. *Pain Manag.* 2016;6(4):357-69.
  69. Deare JC, Zheng Z, Xue CC, Liu JP, Shang J, Scott SW, et al. Acupuncture for treating fibromyalgia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013(5):CD007070.
  70. Burnstock G. Purinergic nerves. *Pharmacol Rev.* 1972;24(3):509-81.
  71. Burnstock G. Physiology and pathophysiology of purinergic neurotransmission. *Physiol Rev.* 2007;87(2):659-797.
  72. Burnstock G. Acupuncture: a novel hypothesis for the involvement of purinergic signaling. *Med Hypotheses.* 2009;73(4):470-2.
  73. Tang Y, Yin HY, Rubini P, Illes P. Acupuncture-induced analgesia: a neurobiological basis in purinergic signaling. *Neuroscientist.* 2016;22(6):563-78.
  74. Nedergaard M. Enhancing the therapeutic effect of acupuncture with adenosine. *US2013.*
  75. Takano T, Chen X, Luo F, Fujita T, Ren Z, Goldman N, et al. Traditional acupuncture triggers a local increase in adenosine in human subjects. *J Pain.* 2012;13(12):1215-23.
  76. Perissinoti D, editor 8<sup>th</sup> Annual Meeting of Biofeedback Foundation European (BFE). 2<sup>nd</sup> Annual Meeting of International Society for Neuronal (E-isnr). 8<sup>th</sup> Annual Meeting of Biofeedback Foundation European (BFE) 2<sup>nd</sup> Annual Meeting of International Society for Neuronal (E-isnr); *Psicologia Hospitalar.* 2004.
  77. Theadom A, Copley M, Smith HE, Feigin VL, McPherson K. Mind and body therapy for fibromyalgia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015(4):CD001980.
  78. Bernardy K, Klose P, Busch AJ, Choy EH, Hauser W. Cognitive behavioural therapies for fibromyalgia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013(9):CD009796.
  79. Fordyce WE. *Behavioral Concepts in Chronic Pain and Illness.* St. Louis, MO, USA: Mosby; 1976.
  80. Thieme K, Gromnica-Ihle E, Flor H. Operant behavioral treatment of fibromyalgia: a controlled study. *Arthritis Rheum.* 2003;49(3):314-20.
  81. Thieme K, Flor H, Turk DC. Psychological pain treatment in fibromyalgia syndrome: efficacy of operant behavioural and cognitive behavioural treatments. *Arthritis Res Ther.* 2006;8(4):R121.
  82. Diers M, Yilmaz P, Rance M, Thieme K, Gracely RH, Rolko C, et al. Treatment-related changes in brain activation in patients with fibromyalgia syndrome. *Exp Brain Res.* 2012;218(4):619-28.
  83. Hassett AL, Williams DA. Non-pharmacological treatment of chronic widespread musculoskeletal pain. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2011;25(2):299-309.
  84. Hoffman BM, Papas RK, Chatkoff DK, Kerns RD. Meta-analysis of psychological interventions for chronic low back pain. *Health Psychol.* 2007;26(1):1-9.
  85. Jensen KB, Kosek E, Wicksell R, Kemani M, Olsson G, Merle JV, et al. Cognitive Behavioral Therapy increases pain-evoked activation of the prefrontal cortex in pa-

- tients with fibromyalgia. *Pain*. 2012;153(7):1495-503.
86. Frith C, Dolan RJ. Brain mechanisms associated with top-down processes in perception. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 1997;352(1358):1221-30.
87. Williams DA, Clauw DJ. Understanding fibromyalgia: lessons from the broader pain research community. *J Pain*. 2009;10(8):777-91.
88. Busch AJ, Webber SC, Brachaniec M, Bidonde J, Bello-Haas VD, Danyliw AD, et al. Exercise therapy for fibromyalgia. *Curr Pain Headache Rep*. 2011;15(5):358-67.
89. Naumann J, Sadaghiani C. Therapeutic benefit of balneotherapy and hydrotherapy in the management of fibromyalgia syndrome: a qualitative systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Arthritis Res Ther*. 2014;16(4):R141.
90. Efrati S, Fishlev G, Bechor Y, Volkov O, Bergan J, Kliakhandler K, et al. Hyperbaric oxygen induces late neuroplasticity in post stroke patients--randomized, prospective trial. *PLoS One*. 2013;8(1):e53716.
91. Sutherland AM, Clarke HA, Katz J, Katznelson R. Hyperbaric oxygen therapy: a new treatment for chronic pain? *Pain Pract*. 2016;16(5):620-8.
92. Rokitsansky O. Clinical consideration and biochemistry of ozone therapy. *Hospitals*. 1982;52:643-711.
93. Hidalgo-Tallon J, Menendez-Cepero S, Vilchez JS, Rodriguez-Lopez CM, Calandre EP. Ozone therapy as add-on treatment in fibromyalgia management by rectal insufflation: an open-label pilot study. *J Altern Complement Med*. 2013;19(3):238-42.
94. Wu X, Li Z, Liu X, Peng H, Huang Y, Luo G, et al. Major ozonated autohemotherapy promotes the recovery of upper limb motor function in patients with acute cerebral infarction. *Neural Regen Res*. 2013;8(5):461-8.
95. Borrelli E, Bocci V. A novel therapeutic option for chronic fatigue syndrome and fibromyalgia. *Rivista Italiana di Ossigeno-Ozonoterapia*. 2002;1:149-53.
96. Efrati S, Golan H, Bechor Y, Faran Y, Daphna-Tekoah S, Sekler G, et al. Hyperbaric oxygen therapy can diminish fibromyalgia syndrome--prospective clinical trial. *PLoS One*. 2015;10(5):e0127012.
97. Hou WH, Wang TY, Kang JH. The effects of add-on non-invasive brain stimulation in fibromyalgia: a meta-analysis and meta-regression of randomized controlled trials. *Rheumatology (Oxford)*. 2016;55(8):1507-17.
98. Saltychev M, Laimi K. Effectiveness of repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with fibromyalgia: a meta-analysis. *Int J Rehabil Res*. 2017;40(1):11-8.
99. Ablin JN, Amital H, Ehrenfeld M, Aloush V, Elkayam O, Langevitz P, et al. [Guidelines for the diagnosis and treatment of the fibromyalgia syndrome]. *Harefuah*. 2013;152(12):742-7.
100. Oliveira Jr JO, Andrade MP, Carrocini D. Poster. Abstracts of the 8<sup>th</sup> World Congress on Pain, August 17-22, Vancouver: IASP; 1996.