

A ABORDAGEM FARMACOTERAPÊUTICA DA FIBROMIALGIA: uma revisão da literatura

PHARMACOTHERAPEUTIC APPROACH TO FIBROMYALGIA: a literature review

Elysson de Moraes e Silva¹
Ana Paula Fernandes da Silva²

RESUMO

O tratamento da Fibromialgia é realizado por meio do uso de analgésicos e outros fármacos. A escolha dos fármacos deve levar em consideração os principais sintomas, perfis de eventos adversos, custo e experiência de uso, isso porque o paciente pode manifestar efeitos adversos o que pode dificultar a aceitação do diagnóstico e tratamento. O presente estudo teve como objetivo construir uma revisão integrativa da literatura sobre os métodos de tratamento com fármacos para pacientes portadores da fibromialgia. Trata-se de um estudo do tipo revisão de literatura integrativa com abordagem qualitativa e de cunho descritiva. Os descritores utilizados foram: Fibromyalgia, Drug, "Pharmacological Treatment". As bases de dados selecionadas foram: *National Library of Medicine* (MEDLINE/PubMed), Biblioteca Virtual de Saúde (BVS) e *Scientific Electronic Library Online* (SciELO). Um total de 182 artigos foram avaliados quanto aos seus títulos e resumos. Destes, 40 artigos foram selecionados por conterem em seus títulos e resumos os descritores, sendo incluídos no final 18 artigos para compor os resultados. A fisiopatologia molecular da Fibromialgia ainda permanece incerta, o que tem dificultado a escolha e qualidade do tratamento. No Brasil, a principal forma de tratamento da Fibromialgia é através do uso de medicamentos, principalmente aqueles que atuam no controle da dor e depressão. Os fármacos mais utilizados são Amitriptilina e Fluoxetina, especialmente de forma combinada. Atualmente, existem esforços científicos e perspectivas futuras no desenvolvimento e uso da terapia antioxidante e novos fármacos para tratar a Fibromialgia, a exemplo da CoQ₁₀, melatonina e mirogabalina.

Palavras-chave: Fármaco; tratamento farmacológico; fisiopatologia.

ABSTRACT

The treatment of Fibromyalgia is carried out through the use of analgesics and other drugs. The choice of drugs must take into account the main symptoms, adverse event profiles, cost and experience of use, because the patient can manifest adverse effects which can make it difficult to accept the diagnosis and treatment. The present study aimed to build an integrative literature review on drug treatment methods for patients with fibromyalgia. This is an integrative literature review study with a qualitative and descriptive approach. The descriptors used were: Fibromyalgia, Drug, "Pharmacological Treatment". The selected databases were: National Library of

¹Bacharelado em Farmácia; Centro Universitário FACOL (UNIFACOL). E-mail: elyssonm.silva@unifacol.edu.br

²Farmacêutica e Doutora em Patologia; Centro Universitário FACOL (UNIFACOL). E-mail: paulaf.silva@unifacol.edu.br.

Medicine (MEDLINE/PubMed), Virtual Health Library (BVS) and Scientific Electronic Library Online (SciELO). A total of 182 articles were evaluated for their titles and abstracts. Of these, 40 articles were selected because they contain descriptors in their titles and abstracts, and 18 articles were included at the end to compose the results. The molecular pathophysiology of Fibromyalgia still remains uncertain, which has hampered the choice and quality of treatment. In Brazil, the main form of treatment for Fibromyalgia is through the use of medications, especially those that act to control pain and depression. The most used drugs are Amitriptyline and Fluoxetine, especially in combination. Currently, there are scientific efforts and future perspectives in the development and use of antioxidant therapy and new drugs to treat Fibromyalgia, such as CoQ10, melatonin and myrogabalin.

Keywords: Drug; Pharmacological Treatment; pathophysiology.

1 INTRODUÇÃO

O termo Fibromialgia (FM) foi originalmente criado por Hench em 1976, contudo, a confirmação da FM como síndrome foi possível a partir da descrição e caracterização das suas manifestações clínicas em um estudo publicado por Yunus et al. (1981) (HEYMANN *et al.*, 2017). Atualmente, a Organização Mundial de Saúde (OMS), de acordo com o código CID-10 M79.7, define fibromialgia como uma condição de dor generalizada, relacionada à fadiga, distúrbios do sono e deficiência cognitiva (BOERMA *et al.*, 2016).

No entanto, a fisiopatologia da FM não está associada somente a um aumento dos estímulos dolorosos detectados, uma vez que pode causar danos ou doenças que acometem o sistema nervoso somático-sensitivo, causando a dor disfuncional. Assim, a FM é classificada como uma disfunção do sistema nervoso central (SNC), que prejudica o mecanismo de supressão da dor (OLIVEIRA; ALMEIDA, 2018).

Ademais, a FM geralmente está associada a outras comorbidades, que ocasionam declínio e sofrimento na qualidade de vida dos pacientes. Dentre as comorbidades mais comuns, destacam-se a depressão, ansiedade, síndrome da fadiga crônica, síndrome muscular facial, síndrome do intestino irritável e síndrome uretral inespecífica, entre outras (HEYMANN *et al.*, 2010).

Segundo Marques (2017) a fibromialgia deve ser considerada como um importante problema socioeconômico, pois causa um impacto negativo a nível de saúde pública de forma crescente, impactando no estilo de vida do paciente. No Brasil,

a FM está presente em 2,5% da população em geral, concentrando especialmente em mulheres de faixa etária entre 35 e 44 anos (HEYMANN *et al.*, 2017).

O tratamento da FM é realizado por meio do uso de analgésicos e outros fármacos (HEYMANN *et al.*, 2010). A escolha dos fármacos deve levar em consideração os principais sintomas, perfis de eventos adversos, custo e experiência de uso, isso porque o paciente pode manifestar efeitos adversos o que pode dificultar a aceitação do diagnóstico e tratamento (CHAKR; XAVIER, 2014).

Receber o diagnóstico de uma doença incurável não é de forma alguma tácito, um dos principais motivos pelos quais os pacientes não usam ou interrompem a prescrição, sejam elas farmacológicas, nutricionais ou até comportamentais é o fato de persistirem os sintomas, principalmente os dolorosos (OLIVEIRA; RAMOS, 2019). Diante do exposto, o presente estudo teve como objetivo construir uma revisão integrativa da literatura sobre os métodos de tratamento com fármacos para pacientes portadores da fibromialgia.

2 METODOLOGIA

Trata-se de um estudo do tipo revisão de literatura integrativa com abordagem qualitativa e de cunho descritiva. Para as coletas de dados foram utilizadas fontes primárias a partir de levantamento bibliográfico de artigos indexados em bases científicas eletrônicas. O estudo foi realizado entre os meses de janeiro – maio de 2021.

O Método utilizado foi à Revisão Integrativa a qual serve para avaliar um conjunto de informações cientificamente comprovadas que abrange grande parte da literatura de forma não tendenciosa. Visa sintetizar, agregar e interpretar estudos qualitativos, preservando a integridade das fontes de informação com o intuito de fundamentar teoricamente um determinado objetivo. Sendo de fundamental importância para a Literatura Científica na qual permite ao leitor adquirir e atualizar conhecimentos sobre determinada temática, de maneira concreta, com intervalo de tempo relativamente curto.

Essa pesquisa consistiu em oito etapas para a elaboração dessa revisão de literatura, sendo elas: 1) formulação da pergunta clínica, 2) Estratégia de busca, 3)

definição dos critérios de inclusão e exclusão, 4) seleção dos estudos, 5) avaliação da qualidade dos estudos, 6) extração dos dados, 7) síntese e avaliação da qualidade da evidência e 8) redação da revisão integrativa.

O método PICO (acrônimo representado por: P= população, I= intervenção, C= comparação e O= outcome - Desfecho). Foi utilizado como população – pacientes portadores de fibromialgia, a intervenção, exposição ou tópico de interesse foi o impacto dos tratamentos com fármacos e outcome (desfecho) sobre os níveis de sintomatologias provocadas pela doença. Assim, pôde-se estabelecer a seguinte pergunta clínica: Quais são as evidências científicas identificadas na literatura acerca das atuais terapias farmacológicas e as novas perspectivas no tratamento de pacientes com fibromialgia?

Como estratégia de busca da literatura científica utilizou-se de Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e *Medical Subject Headings* (MeSH), combinados com os termos booleanos de adição (AND) e intersecção (OR). Os descritores determinados foram: Fibromyalgia, Drug, “Pharmacological Treatment”. As bases de dados utilizadas foram: *National Library of Medicine* (MEDLINE/PubMed), Biblioteca Virtual de Saúde (BVS) e *Scientific Electronic Library Online* (SciELO).

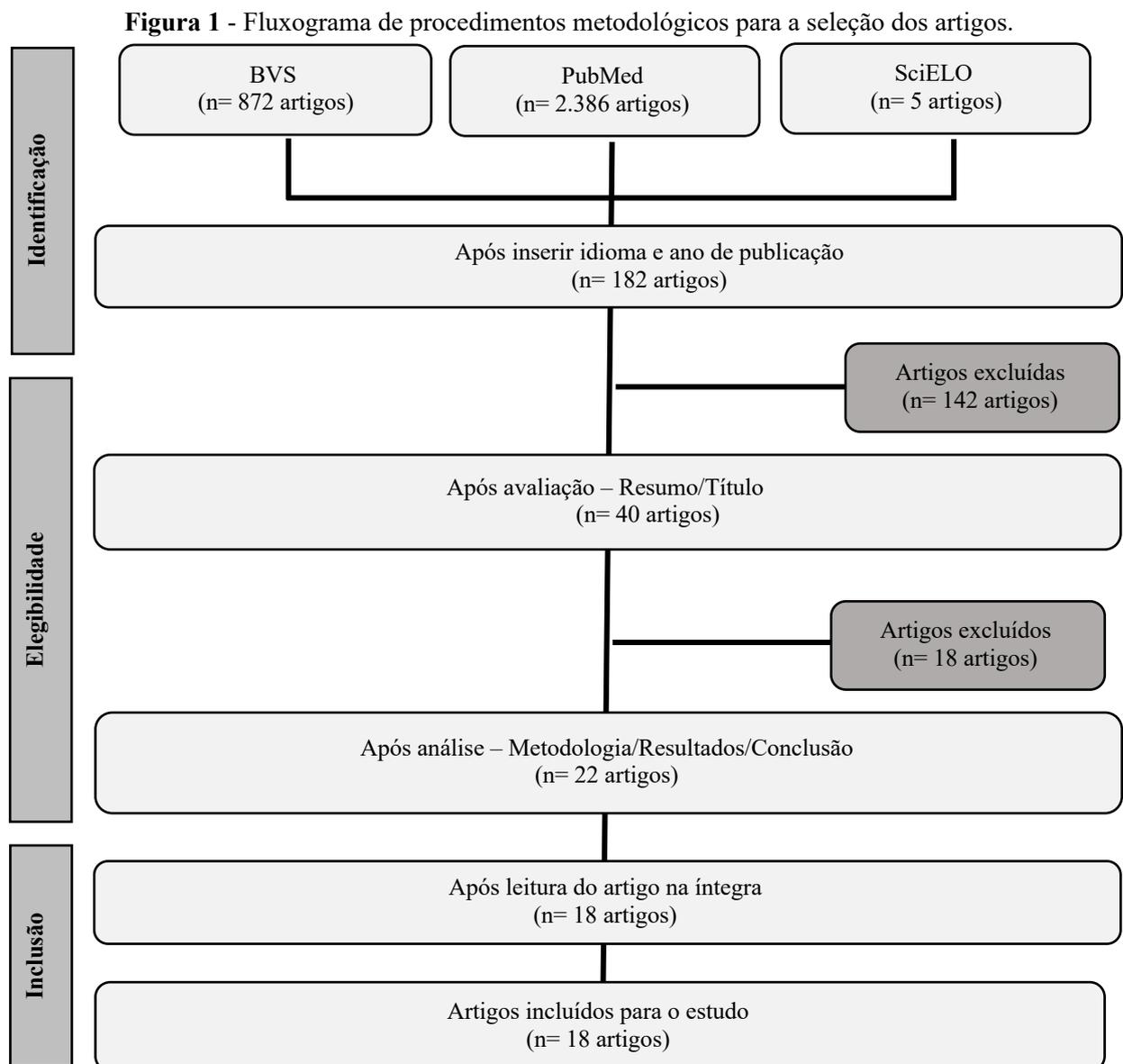
Foram definidos como critérios de inclusão para essa pesquisa artigos científicos com tema compatível com essa pesquisa, de acesso livre, publicados nos idiomas português e inglês nos últimos cinco anos (2017-2022). Enquanto os critérios de exclusão foram trabalhos de conclusão de curso (tese, dissertação e monografia), estudos secundários (artigos de revisão), artigos de acesso indisponível e trabalhos que abordam a fibromialgia sem incluir os tratamentos farmacoterapêuticos.

A seleção dos estudos seguiu seis etapas: 1) Selecionar artigos de acesso livre, 2) Selecionar artigos em português e inglês, 3) Selecionar artigos publicados nos últimos cinco anos (2017-2022), 4) Avaliação dos títulos e resumos – selecionou artigos que apresentaram os descritores em ambas as partes), 5) Análise de qualidade da metodologia, resultados e conclusão dos artigos selecionados e 6) Avaliação na íntegra da qualidade dos artigos incluídos.

Para a análise dos dados foi realizada uma leitura cuidadosa e crítica de cada artigo e uma posterior categorização das informações. Os resultados foram descritos em tabelas, sobre as bases de dados (Figura 1 e Tabela 1), os filtros utilizados, o número de artigos encontrados, excluídos e o número de artigos selecionados (Figura

1), assim como foram apresentadas informações sobre os autores, o ano de publicação, objetivos das pesquisas e fonte (Quadro 1).

Foram identificados inicialmente 3.263 artigos através da estratégia de busca utilizando os descritores previamente mencionados. Após aplicar os critérios de idioma (inglês e português) e ano de publicação (2017-2022) em cada base de busca, 3.081 artigos foram excluídos. Um total de 182 artigos foram avaliados quanto aos seus títulos e resumos. Destes, 40 artigos foram selecionados por conterem em seus títulos e resumos os descritores, sendo incluídos no final 18 artigos para compor os resultados, conforme mostrado na Figura 1 e Quadro 1.



Fonte: O autor (2022)

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

As informações sobre os artigos selecionados para análise encontram-se sumarizadas no quadro 1. Para a composição da tabela foram selecionados 18 artigos científicos (inglês), sendo 13 da BVS, quatro da PubMed e 1 da SciELO. Nos estudos incluídos estão descritos os principais efeitos dos farmacoterapêuticos utilizados no tratamento da fibromialgia.

Quadro 1. Estudos incluídos para o embasamento dos resultados e discussão.

Autor (ano)	Título	Base	Principais Resultados
Alcocer-Gómez <i>et al.</i> (2017)	Effect of Coenzyme Q ₁₀ on Psychopathological Symptoms in Fibromyalgia Patients	BVS	O efeito da CoQ ₁₀ nos sintomas psicopatológicos, obteve melhora clinicamente significativo para a redução da sensibilidade interpessoal, depressão, ansiedade, hostilidade e psicoticismo.
Curtis <i>et al.</i> (2019)	Opioid use, pain intensity, age, and sleep architecture in patients with fibromyalgia and insomnia	BVS	O uso de opioides foi associado a latência de início do sono (SOL) mais longo, maior % de sono no estágio 2 e reduziu o % de sono profundo/lentos (SWS; estágio 3/4). O uso de opioides teve um efeito com a intensidade da dor.
D'Amico <i>et al.</i> (2021)	Inhibition of P2X7 Purinergic Receptor Ameliorates Fibromyalgia Syndrome by Suppressing NLRP3 Pathway	BVS	As injeções de reserpine induziram um aumento significativo nos mediadores pró-inflamatórios da dor, bem como um aumento significativo na neuroinflamação.
Ellingson <i>et al.</i> (2018)	Catastrophizing Interferes with Cognitive Modulation of Pain in Women with Fibromyalgia	BVS	A capacidade de modular a dor durante a distração variou entre os pacientes com Fibromialgia e foi associada à catastrofização. Isso foi demonstrado por relações positivas e significativas entre os escores do PCS e as classificações de dor e respostas cerebrais no cortex pré-frontal dorsolateral.
Erbacher <i>et al.</i> (2022)	Distinct CholinomiR Blood Cell Signature as a Potential Modulator of the Cholinergic System in Women with Fibromyalgia Syndrome	BVS	Nossos achados identificaram uma assinatura CholinomiR específica da FMS no sangue total, modulando a expressão gênica relacionada ao

			sistema imunológico. O sequenciamento de RNA pequeno revelou alterações específicas da FMS em 19 CholinomiRs em comparação com controles saudáveis e pacientes com DP.
Favero <i>et al.</i> (2017)	Oral Supplementation of Melatonin Protects against Fibromyalgia – Related Skeletal Muscle Alterations in Reserpine – Induced Myalgia Rats	BVS	Este estudo sugere que a melatonina in vivo pode ser uma ferramenta eficaz no manejo do dano morfofuncional musculoesquelético relacionado à fibromialgia.
Favero <i>et al.</i> (2019)	Mitochondrial Dysfunction in Skeletal Muscle of a Fibromyalgia Model: The Potential Benefits of Melatonin	BVS	Este estudo sugere que a melatonina in vivo pode ser uma ferramenta eficaz no manejo do dano morfofuncional musculoesquelético relacionado à fibromialgia.
Hirakata <i>et al.</i> (2018)	Pregabalin Prescription for Neuropathic Pain and Fibromyalgia: A Descriptive study Using Administrative Database in Japan	BVS	Para os pacientes foram prescritos Pregabalina e as doses diárias foram de 97,3mg e 127,8mg, respectivamente, e diminuíram anualmente. Os analgésicos co-prescritos frequentemente incluíam AINEs, opióides e Neurotropin®.
Martucci <i>et al.</i> (2019)	Apparent Effects of Opioid Use on Neural Responses to Reward in Chronic Pain	BVS	As respostas neurais no córtex pré-frontal medial diferiram, de tal forma que os pacientes com fibromialgia que não tomaram opióides demonstraram respostas significativamente alteradas para recompensas antecipadas e resultados sem perda em comparação com controles saudáveis, mas os pacientes com fibromialgia que não tomaram opióides.
Murasawa <i>et al.</i> (2021)	Microbalin, a novel ligand for $\alpha_2\delta$ subunit of voltage-gated calcium channels, improves cognitive impairments in repeated intramuscular acidic saline injection model rats, an experimental model of fibromyalgia	BVS	A administração oral de mirogabalina (3 e 10 mg/kg) melhorou as deficiências cognitivas.
Neyama <i>et al.</i> (2020)	Mirtazapine, an α_2 Antagonist-Type Antidepressant, Reverses Pain and Lack of Morphine Analgesia in Fibromyalgia-Like Mouse Models	BVS	Os resultados sugerem que a mirtazapina pode atenuar a dor e/ou aumentar a hipotalgesia.
Salat e Furgata-Wojas (2021)	Serotonergic Neurotransmission System Modulator, Vortioxetine, and Dopaminergic D2/D3 Receptor Agonist, Ropinirole,	BVS	Ao esgotar a serotonina e a dopamina no cérebro do rato, a reserpina induziu os sintomas da

	attenuate Fibromyalgia-Like Symptoms in Mice		fibromialgia humana. A administração intraperitoneal de vortioxetina e ropinirol na dose de 10 mg/kg aliviou a alodinia tátil. Nas doses de 5 e 10 mg/kg, o ropinirol apresentou propriedades do tipo antidepressivo, enquanto a vortioxetina apresentou propriedades do tipo ansiolítico. Nenhuma dessas drogas influenciou a força muscular, mas a reserpina reduziu a atividade locomotora dos camundongos.
Shor <i>et al.</i> (2017)	Adherence and Persistence with Drug Therapy among Fibromyalgia Patients: Data from a Large Health Maintenance Organization	BVS	Entre os pacientes recentemente prescritos, a descontinuação de 1 ano foi maior para TCA (91,0%) e menor para antidepressivos SSRI/SNRI (73,7%).
Pickering <i>et al.</i> (2018)	Milnacipran poorly modulates pain in patients suffering from fibromyalgia: a Randomized Double-Blind Controlled Study	PubMed	O CPM (modulação condicionada a dor) inicial não foi um preditor da eficácia do milnaciprano. Dor global, limiares mecânicos e térmicos, alodinia, cognição e tolerância não foram significativamente diferentes entre os dois grupos.
Roehrs <i>et al.</i> (2020)	Sleep and pain in humans with fibromyalgia and comorbid insomnia: double-blind, crossover study of suvorexant 20 mg versus placebo	PubMed	Suvorexant 20 mg em pacientes com fibromialgia, melhorou o tempo de sono e reduziu a sensibilidade à dor no dia seguinte nas avaliações do FWL a um estímulo de calor radiante.
Silverman <i>et al.</i> (2018)	Efect of Baseline Characteristics on the Pain Response to Pregabalin in Fibromyalgia Patients with Comorbid Depression	PubMed	A pregabalina melhorou significativamente os escores médios de dor versus placebo, independentemente da idade, duração da FM, número de medicamentos anteriores para FM, diagnóstico de depressão, depressão de curto prazo, uso prévio ou nenhum de opióides, intensidade da dor, gravidade da ansiedade e sono gravidade da interrupção.
Upadhyaya <i>et al.</i> (2019)	Efficacy and safety of duloxetine versus placebo in adolescents with juvenile fibromyalgia: results from a randomized controlled trial	PubMed	Para a medida primária, intensidade média da dor do BPI, a mudança média não foi estatisticamente diferente entre duloxetina e placebo, respectivamente. Para resultados de eficácia secundária, estatisticamente mais pacientes tratados com duloxetina versus placebo tiveram

			uma resposta ao tratamento com redução na gravidade média da dor do BPI) e melhora dos itens de atividade geral e relacionamentos na subescala de interferência do BPI.
Assis <i>et al.</i> (2020)	Treatment data from the Brazilian fibromyalgia registry (EpiFibro)	SciELO	A medicação mais utilizada foi a amitriptilina, seguida da ciclobenzaprina, e uma minoria utilizou medicamentos aprovados especificamente para Fibromialgia, como duloxetina e pregabalina, isoladamente ou em combinação. Foram observadas combinações de dois ou três medicamentos, sendo a combinação de fluoxetina e amitriptilina a mais frequente.

Fonte: O autor (2022)

3.1 Fisiopatologia da Fibromialgia (FM)

A fibromialgia (FM) consiste em uma dor crônica que acompanha diversas variáveis físicas e psicopatológicas (ALCOCER-GÓMEZ *et al.*, 2017). Alguns sintomas estão associados a essa condição, entre eles: fadiga, rigidez muscular, distúrbios do sono, hiperalgesia generalizada, cansaço, distúrbios cognitivos, intestino irritável e dor de cabeça (ALCOCER-GÓMEZ *et al.*, 2017; D'AMICO *et al.*, 2021; ELLINGSON *et al.*, 2018; FAVERO *et al.*, 2017). Os sintomas clínicos vão além dos parâmetros biológicos, alguns outros sintomas fisiopatológicos estão associados à FM, a exemplo dos fatores psicológicos com alta prevalência de depressão e ansiedade nos pacientes (ALCOCER-GÓMEZ *et al.*, 2017).

De acordo com Erbacher *et al.* (2022), a FM envolve alterações no sistema nervoso central e periférico, além do sistema imunológico, corroborando com outros autores (ELLINGSON *et al.*, 2018). Entretanto, a fisiopatologia molecular é pouco conhecida, o mecanismo patogênico da FM atualmente ainda permanece indefinido, não existe um biomarcador para FM o que dificulta o diagnóstico e tratamento (ELLINGSON *et al.*, 2018; ERBACHER *et al.*, 2022). Estudos têm associado à patogênese ao estresse oxidativo, dano mitocondrial, deficiência da coenzima Q₁₀ (CoQ₁₀) (ALCOCER-GÓMEZ *et al.*, 2017; D'AMICO *et al.*, 2021; ELLINGSON *et al.*, 2018).

Existem evidências que pacientes com FM apresentam tendência a catastrofização, influenciado pela capacidade de envolver o SNC para inibir a dor (ELLINGSON *et al.*, 2018). Enquanto que a disfunção mitocondrial somada a redução da produção bioenergética estão envolvidos no desencadeamento de processos neuro inflamatórios, que podem resultar em dores ocasionados no sistema nervoso central e periférico, além de degenerar fibras nervosas, característica da FM (ERBACHER *et al.*, 2022). Além disso, a disfunção mitocondrial está relacionada aos sintomas de depressão que está altamente associado a pacientes com FM (ALCOCER-GÓMEZ *et al.*, 2017).

3.2 Tratamentos com fármacos em pacientes com FM

No Brasil o tratamento da FM é baseado principalmente em fármacos (ASSIS *et al.*, 2020). Todavia, os mecanismos fisiopatológicos da FM permanecem incertos, dificultando o tratamento dessa síndrome. Dessa maneira, os tratamentos atuais estão voltados para redução dos sintomas associados, a exemplo da dor e depressão (ALCOCER-GÓMEZ *et al.*, 2017; CURTIS *et al.*, 2019).

O estudo epidemiológico brasileiro de Fibromialgia (EpiFibro) mostrou que 98,4% dos pacientes brasileiros estudados fazem uso de medicamentos, sendo essa a principal forma de tratamento. O tratamento farmacológico nesses pacientes é realizado com mais de um medicamento, de forma isolada ou combinados. O fármaco mais utilizado é Amitriptilina, seguida por Fluoxetina, Ciclobenzaprina, Tramadol, Paracetamol, Pregabalina, Duloxetina, Gabapentina (ASSIS *et al.*, 2020; UPADHYAYA *et al.*, 2019).

Por se tratar de uma disfunção complexa do sistema nervoso, seu tratamento é realizado através do uso da combinação de fármacos (SALAT; FURGATA-WOJAS, 2021; ASSIS *et al.*, 2020). Sendo a Amitriptilina e a Fluoxetina a principal combinação de fármacos no tratamento da FM (ASSIS *et al.*, 2020).

Como a dor é um sintoma recorrente nos pacientes com FM é comum a utilização de analgésicos. O uso dos opióides, por exemplo, está associado ao tratamento da dor em pacientes com FM, dentre os medicamentos utilizados, destacam-se: morfina, metadona, hidrocodona, oxicodona, tramadol, entre outros

(CURTIS *et al.*, 2019). Contudo, o uso a longo prazo é questionado, pois pode não trazer melhora clínica a pacientes com dor crônica generalizada (MARTUCCI *et al.*, 2019).

O questionamento dos pesquisadores quanto ao uso dos opióides está relacionado aos efeitos adversos que podem causar, pois são medicamentos que contêm sedativos, sendo utilizados para reduzir a dor e a estimular o início do sono, no entanto, podem ter o efeito reverso, sobretudo em pacientes mais idosos. Diante disso, ressalta-se a importância do monitoramento do uso desse tipo de medicação em sintomas da FM, considerando o nível de dor e idade dos pacientes (CURTIS *et al.*, 2019). Alguns estudos não recomendam o uso de opióides para o tratamento da FM devido ao risco de sobreposição dos efeitos colaterais dessa medicação, causando impactos negativos no humor, cognição, depressão e alteração no sono (MARTUCCI *et al.*, 2019).

Além dos opióides, são utilizados no tratamento da FM, especialmente antidepressivos e gabapentinoides (NEYAMA *et al.*, 2020). Pregabalina é um dos principais gabapentinoides, fármaco utilizado em todo mundo para tratar a FM, é utilizada principalmente no tratamento de dores neuropáticas, esse fármaco junto com o Duloxetina é considerado “droga âncora” e com aprovação formal no tratamento da FM (ASSIS *et al.*, 2020).

Em um estudo realizado no Japão percebeu um aumento no número de pacientes com FM que usam Pregabalina, acompanhado da diminuição das doses diárias, quando comparada a outros países (HIRAKATA *et al.*, 2018; SHOR *et al.*, 2018; SILVERMAN *et al.*, 2018). Assis *et al.* (2020) sugere a inclusão no protocolo de tratamento da dor crônica, uma vez que se trata de uma droga aprovada para o tratamento da FM em todo mundo. Entretanto, no Brasil há uma baixa utilização da Pregabalina muito provavelmente pelo alto custo associado.

As análises do tratamento da FM realizadas pela EpiFibro revelam as dificuldades enfrentadas por profissionais de saúde e pacientes, especialmente na rede pública, devido à escassez de medicamentos para essa condição, dificultando o tratamento para boa parte da população (ASSIS *et al.*, 2020).

Ainda, entre os problemas existentes no tratamento da FM, está o uso de medicações não recomendadas, A maior parte dos pacientes fazem uso de analgésicos, medicamentos prescritos e consumidos sem receitas em todo o país. O

uso dos benzodiazepínicos, por exemplo, é realizado a fim de tratar as comorbidades como insônia e ansiedade em razão do baixo custo (ASSIS *et al.*, 2020).

Os sintomas de ansiedade e depressão estão entre os mais comuns provocados pela FM, sendo esses sintomas inerentes à essa condição (SHOR *et al.*, 2017). Dessa maneira, o uso de antidepressivos no tratamento é recorrente, A Mirtazapina, por exemplo, é administrada no tratamento da FM tem um efeito potente e ação farmacoterapêutica, no qual são observados efeitos positivos na reversão da hiperalgesia (NEYAMA *et al.*, 2020).

Além disso, antidepressivos como Ciclobenzaprina são utilizados por pelo menos 35% dos pacientes. O amplo uso dessas medicações pode estar associado ao baixo custo e maior disponibilidade no sistema público de saúde, assim como o uso de anti-inflamatórios (ASSIS *et al.*, 2020).

O fármaco Suvorexant e Milnaciprano também tem sido citado na literatura como alternativas para o tratamento da depressão, dor e insônia (PICKERING *et al.*, 2018; ROEHRS *et al.*, 2020). O Suvorexant é utilizado no tratamento da insônia, Roehrs *et al.* (2020), mostrou que o uso em pacientes com FM melhorou o tempo de sono e reduziu a sensibilidade à dor. Enquanto que o milnaciprano é um antidepressivo que atua na diminuição da dor em pacientes com FM, é recomendado no tratamento da FM em vários países, entre eles os países da América do Norte e Rússia. Entretanto, embora recomendado por vários países, os autores alertam para a elaboração de ensaios clínicos maiores para assegurar o uso desse medicamento, tendo em vista a não observação de diferenças significativas em alguns casos, além de gerar efeitos adversos (PICKERING *et al.*, 2018).

3.3 Perspectivas futuras no tratamento da FM

Os tratamentos atuais de FM não são totalmente eficazes contra os sintomas, pois na maioria dos casos os pacientes apresentam efeitos adversos (CURTIS *et al.*, 2019; FAVERO *et al.*, 2019). Estudos recentes têm levantado esforços para o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas para tratar a FM.

Recentemente, pesquisas têm mostrado dados preliminares do uso de CoQ₁₀ no tratamento da fibromialgia (ALCOCER-GÓMEZ *et al.*, 2017; FAVERO *et al.*, 2019).

CoQ₁₀ apresenta uma atividade crítica na produção mitocondrial de ATP e metabolismo celular, além de regular proteínas de desacoplamento mitocondrial (ALCOCER-GÓMEZ *et al.*, 2017). A suplementação oral de CoQ₁₀ em pacientes com FM trouxeram melhoras clínicas, inclusive em sintomas psicopatológicos associados a FM, por meio da regulação do sistema serotoninérgico foi possível observar a redução dos sintomas de depressão, ansiedade e hostilidade (ALCOCER-GÓMEZ *et al.*, 2017).

As vantagens do uso da droga CoQ₁₀ no tratamento da FM estão relacionadas a diferentes motivos, entre eles por se tratar de um cofator mitocondrial que melhora as funções mitocondriais e da respiração celular. Além disso, elimina os radicais livres, minimizando o estresse oxidativo (ALCOCER-GÓMEZ *et al.*, 2017).

Segundo Favero *et al.* (2017), a terapia antioxidante pode ser importante no tratamento da FM, tendo em vista sua relação com a inflamação e o estresse oxidativo. A melatonina, por sua vez, possui atividade antioxidante, anti-inflamatória, antidepressiva, analgésica e sedativa. Em uma pesquisa realizada com modelo animal, pode-se notar que a melatonina reduziu significativamente as dificuldades de atividades motoras, sendo assim útil na minimização dos processos patológicos da FM (FAVERO *et al.*, 2017). A vantagem do uso da melatonina está na capacidade de atingir as mitocôndrias comparado a outros antioxidantes. Dessa forma, a maior concentração de antioxidante dentro da mitocôndria protege essas organelas do estresse oxidativo (FAVERO *et al.*, 2019).

O uso da Mirogabalina, um novo gabapentinoides, também tem sido investigado em modelo animal, considerado um novo potente ligante dos canais de cálcio dependentes de cálcio, mostrando efeitos analgésicos significativos, com efeitos positivos também em deficiências cognitivas, mais potentes quando comparados a Pregabalina (MURASAWA *et al.*, 2021). Mostrando-se promissora para o tratamento da dor e sintomas cognitivos, comorbidades comuns em pacientes com FM (ALCOCER-GÓMEZ *et al.*, 2017; D'AMICO *et al.*, 2021; MURASAWA *et al.*, 2021).

Ainda, medicamentos antidepressivos como Vortioxetina e Ropinirol têm sido considerados alternativas potenciais no tratamento de FM. Estes fármacos agem na dor, reduzindo os sintomas de maneira acentuada (SALAT; FURGALA-WOJAS, 2021).

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A fisiopatologia molecular da FM ainda permanece incerta, o que tem dificultado a escolha e qualidade do tratamento. No Brasil, a principal forma de tratamento da FM é através do uso de medicamentos, principalmente aqueles que atuam no controle da dor e depressão. Os fármacos mais utilizados são Amitriptilina e Fluoxetina, especialmente de forma combinada.

Atualmente, existem esforços científicos e perspectivas futuras no desenvolvimento e uso da terapia antioxidante e novos fármacos para tratar a FM, a exemplo da CoQ₁₀, melatonina e mirogabalina. Entretanto, o custo dos medicamentos tem sido considerado uma das principais dificuldades no tratamento para profissionais de saúde e pacientes, pois têm como consequência a não realização do tratamento e o uso de fármacos prescritos e consumidos sem receita.

REFERÊNCIAS

- ALCOCER-GÓMEZ, E.; CULIC, O.; NAVARRO PANDO, J. M.; SÁNCHEZ ALCÁZAR, J. A.; BULLÓN, P. Efect of coenzyme Q₁₀ on psychopathological symptoms in fibromyalgia patients. **CNS Neuroscience & Therapeutics**, v. 23, n. 2, p. 188-189., 2017.
- CURTIS, A. F.; MILLER, M. B.; RATHINAKUMAR, H.; ROBINSON, M.; STAUD, R.; BERRY, R. B.; MCCRAE, C. S. A. L. Opioid use, pain intensity, age and sleep architecture in patients with fibromyalgia and insomnia. **Pain**, v. 160, n. 9, p. 2086, 2019.
- D'AMICO, R.; FUSCO, R.; SIRACUSA, R.; IMPELLIZZERI, D.; PERITORE, A. F.; GUGLIANDOLO, E.; DI PAOLA, R. Inhibition of P2X7 Purinergic Receptor Ameliorates Fibromyalgia Syndrome by Suppressing NLRP3 Pathway. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, n. 12, p. 6471, 2021.
- ELLINGSON, L. D.; STEGNER, A. J.; SCHWABACHER, I. J.; LINDHEIMER, J. B.; COOK, D. B. Catastrophizing interferes with cognitive modulation of pain in women with fibromyalgia. **Pain medicine**, v. 19, n. 12, p. 2408-2422, 2018.
- ERBACHER, C.; VAKNINE, S.; MOSHITZKY, G.; LOBENTANZER, S.; EISENBERG, L.; EVDOKIMOV, D.; ÜÇEYLER, N. Distinct CholinomiR Blood Cell Signature as a Potential Modulator of the Cholinergic System in Women with Fibromyalgia Syndrome. **Cells**, v. 11, n. 8, p. 1276, 2022.

FAVERO, G.; TRAPLETTI, V.; BONOMINI, F.; STACCHIOTTI, A.; LAVAZZA, A.; RODELLA, L. F.; REZZANI, R. Oral supplementation of melatonin protects against fibromyalgia-related skeletal muscle alterations in reserpine-induced myalgia rats. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 18, n. 7, p. 1389, 2017.

FAVERO, G.; BONOMINI, F.; FRANCO, C.; REZZANI, R. Mitochondrial dysfunction in skeletal muscle of a fibromyalgia model: the potential benefits of melatonin. **International journal of molecular sciences**, v. 20, n. 3, p. 765, 2019.

HIRAKATA, M.; YOSHIDA, S.; TANAKA-MIZUNO, S.; KUWAUCHI, A.; KAWAKAMI, K. Pregabalin prescription for neuropathic pain and fibromyalgia: a descriptive study using administrative database in Japan. **Pain Research and Management**, v. 2018, 2018.

MARTUCCI, K. T.; MACNIVEN, K. H.; BORG, N.; KNUTSON, B.; MACKEY, S. C. Apparent effects of opioid use on neural responses to reward in chronic pain. **Scientific reports**, v. 9, n. 1, p. 1-13, 2019.

MURASAWA, H.; PAWLAK, A.; KOBAYASHI, H.; SAEKI, K.; YASUDA, S. I.; KITANO, Y. Mirogabalin, a novel ligand for $\alpha 2\delta$ subunit of voltage-gated calcium channels, improves cognitive impairments in repeated intramuscular acidic saline injection model rats, an experimental model of fibromyalgia. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 139, p. 111647, 2021.

NEYAMA, H.; DOZONO, N.; UCHIDA, H.; UEDA, H. Mirtazapine, an $\alpha 2$ Antagonist-Type Antidepressant, Reverses Pain and Lack of Morphine Analgesia in Fibromyalgia-Like Mouse Models. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 375, n. 1, p. 1-9, 2020.

SALAŁAT, K.; FURGAŁA-WOJAS, A. Serotonergic Neurotransmission System Modulator, Vortioxetine, and Dopaminergic D2/D3 Receptor Agonist, Ropinirole, Attenuate Fibromyalgia-Like Symptoms in Mice. **Molecules**, v. 26, n. 8, p. 2398, 2021.

SHOR, D. B. A.; WEITZMAN, D.; DAHAN, S.; GENDELMAN, O.; BAR-ON, Y.; AMITAL, D.; AMITAL, H. Adherence and persistence with drug therapy among fibromyalgia patients: data from a large health maintenance organization. **The Journal of rheumatology**, v. 44, n. 10, p. 1499-1506, 2017.

PICKERING, G.; MACIAN, N.; DELAGE, N.; PICARD, P.; CARDOT, J. M.; SICKOUT-ARONDO, S.; MARCAILLOU, F. Milnacipran poorly modulates pain in patients suffering from fibromyalgia: a randomized double-blind controlled study. **Drug Design, Development and Therapy**, v. 12, p. 2485, 2018.

ROEHRS, T.; WITHROW, D.; KOSHOREK, G.; VERKLER, J.; BAZAN, L.; ROTH, T. Sleep and Pain in Humans with Fibromyalgia and Comorbid Insomnia: Double-Blind, Crossover Study of Suvorexant 20 mg versus placebo. **Journal of Clinical Sleep Medicine**, v. 16, n. 3, p. 415-421, 2020.

SILVERMAN, S. L.; BACKONJA, M.; PAUER, L.; LANDEN, J.; BHADRA BROWN, P.; SCAVONE, J. M.; CLAIR, A. Effect of baseline characteristics on the pain response to pregabalin in fibromyalgia patients with comorbid depression. **Pain Medicine**, v. 19, n. 3, p. 419-428, 2018.

UPADHYAYA, H. P.; ARNOLD, L. M.; ALAKA, K.; QIAO, M.; WILLIAMS, D.; MEHTA, R. Efficacy and safety of duloxetine versus placebo in adolescents with juvenile fibromyalgia: results from a randomized controlled trial. **Pediatric Rheumatology**, v. 17, n. 1, p. 1-10, 2019.

ASSIS, M. R. D.; PAIVA, E. D. S.; HELFENSTEIN, M.; HEYMANN, R. E.; POLLAK, D. F.; PROVENZA, J. R.; MARTINEZ, J. E. Treatment data from the Brazilian fibromyalgia registry (EpiFibro). **Advances in Rheumatology**, v. 60, 2020.

BOERMA, T. *et al.* Revising the ICD: explaining the WHO approach. **The Lancet**, v. 388, n. 10.059, p. 2.476-2.477, 2016.

HEYMANN, Roberto E. *et al.* Novas diretrizes para o diagnóstico da fibromialgia. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 57, p. s467-s476, 2017.

HEYMANN, R. E. *et al.* **Consenso brasileiro do tratamento da fibromialgia.** **Revista Brasileira de Reumatologia** [online], v. 50, n. 1, p. 56-66, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0482-50042010000100006>>. Acesso em: 10 mar 2022.

MARQUES, A. P. *et al.* **A prevalência de fibromialgia: atualização da revisão de literatura.** **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 57, n. 4, p. 356–363, 2017.

OLIVEIRA, J. O.; ALMEIDA, M. B. O tratamento atual da fibromialgia. **BrJP**, v. 1, p. 255-262, 2018.

OLIVEIRA, J. O.; RAMOS, J. V. C. Adesão ao tratamento da fibromialgia: desafios e impactos na qualidade de vida. **BrJP**, v. 2, p. 81-87, 2019.

XAVIER, R. M. Princípios práticos que auxiliam na indicação e no ajuste do tratamento medicamentoso. v. 102, p. 28, 2014.