

FIBROMIALGIA: DIAGNÓSTICO, FISIOPATOLOGIA E TRATAMENTOS

Priscila Conceição Faria

Graduanda em fisioterapia pelo UNIFOR-MG
E-mail: priscila-faria@hotmail.com

Lorena Rodrigues Terra da Silva

Graduanda em fisioterapia pelo UNIFOR-MG
E-mail: lorenarodsilva@hotmail.com

Angélica Cristina Sousa Fonseca

Graduanda em fisioterapia pelo UNIFOR-MG
E-mail: angelicacfonseca@yahoo.com.br

Raimisson Vieira Silva

Graduando em fisioterapia pelo UNIFOR-MG
E-mail: raimissonvieira_10@hotmail.com

Cecília Meireles

Graduanda em fisioterapia pelo UNIFOR-MG
E-mail: cecilameireles50@yahoo.com.br

Andrei Pereira Pernambuco

Doutor em Biologia Celular pela UFMG
Professor do UNIFOR-MG e da UIT
E-mail: pernambucoap@ymail.com

Recebido em: 23/05/2014

Aprovado em: 02/09/2014

RESUMO

A fibromialgia (FM) é uma condição crônica, caracterizada pela presença de dor generalizada e outros sintomas como fadiga, distúrbios do sono e alterações cognitivas. Apesar de intensamente estudada, a fisiopatologia da FM ainda não foi totalmente esclarecida, o que prejudica seriamente a elaboração de condutas terapêuticas realmente eficazes. Dessa forma, a incidência da FM está crescendo e os gastos públicos e privados decorrentes desse fenômeno, também estão aumentando. Sem tratamento, os pacientes continuam a sofrer com a sintomatologia e se tornam cada vez mais desmotivados perante o seu quadro clínico. O objetivo deste estudo foi reunir e sintetizar parte da informação disponível sobre a FM, principalmente no que se refere aos critérios de diagnóstico, fisiopatologia, tratamentos farmacológicos e tratamentos não farmacológicos disponíveis. Para tanto, bancos de dados nacionais (SciELO e Bireme) e internacionais (Pubmed, Biomed, Medlinx e Pedro) foram consultados. Os dados deste estudo sugerem que a FM é uma condição clínica com etiologia multifatorial, que somente pode ser diagnosticada pelo exame clínico e que ainda não possui cura. Contudo, uma série de tratamentos encontra-se disponíveis, tanto farmacológicos como

não farmacológicos. Esses apesar de não promoverem a remissão completa dos sintomas, beneficiam significativamente a condição de saúde e qualidade de vida dos pacientes.

Palavras-chave: Fibromialgia. Fisiopatologia. Tratamentos.

FIBROMYALGIA: DIAGNOSYS, PATHOPHYSIOLOGY AND TREATMENTS

ABSTRACT

Fibromyalgia (FM) is a chronic condition characterized by a widespread pain and other symptoms such as fatigue, sleep disturbances, and cognitive changes. Although intensively studied, the pathophysiology of FM has not been fully clarified yet, which seriously compromises the development of truly effective therapeutic approaches. In consequence, the incidence of FM is growing and the public and private spending arising from this phenomenon is also increasing. Without treatment, patients continue to suffer from the symptoms and become increasingly discouraged about their clinical status. The aim of this study was to gather and synthesize part of the information available on FM, especially the ones related to diagnosis criteria, pathophysiology, pharmacological and non-pharmacological treatments available. To this goal, national (SciELO and Bireme) and international (Pubmed, Biomed, Medline and Pedro) databases were consulted. Data from this study suggest that FM is a clinical condition with a multifactorial etiology, which can only be diagnosed by clinical examination and that does not have cure. However, a number of treatments are available, both pharmacological and non-pharmacological treatments. Although these do not provide a complete remission of symptoms, significantly benefit the health status and quality of life of patients.

Keywords: Fibromyalgia. Pathophysiology. Treatments.

1 INTRODUÇÃO

A fibromialgia (FM) é uma condição clínica complexa, caracterizada pela ocorrência de dor difusa, pontos dolorosos sensíveis à palpação e ausência de processos inflamatórios articulares ou musculares (CAMARGO et al., 2009; CÔRTEZ; GARDENGHI, 2013). Os portadores de FM, além da dor generalizada apresentam uma constelação de outros sintomas, como rigidez matinal, fadiga crônica, distúrbios do sono, cefaleia, transtornos comportamentais, ansiedade e depressão (BAZZICHI, 2011; WOLFE et al., 1990; WOLFE; HAUSER, 2011). Os sintomas variam de leves a intensos (BERBER, 2005), o que prejudica as atividades de vida diária e a qualidade de vida do paciente (MARQUES et al., 2006).

A FM é considerada uma síndrome reumática, de etiologia desconhecida (MARQUES et al., 2002) que acomete de 2% a 4% da população (BRANCO et al., 2010; SENNA et al., 2004) e sua prevalência é mais elevada entre mulheres, numa proporção de sete a nove

mulheres para cada homem acometido (BAZZICHI, 2011). A participação de fatores genéticos, endócrinos, imunológicos, neurológicos e ou comportamentais na gênese e evolução da FM é alvo frequente de investigações científicas, contudo os resultados são divergentes e não conclusivos (DADABHOY et al., 2008; DI FRANCO et al., 2010).

Todos os fatores mencionados acima dificultam o desenvolvimento de condutas terapêuticas eficazes (WIERWILLE, 2012). Atualmente existem diversos tipos de tratamentos, mas nenhum deles é considerado uma terapêutica definitiva para essa condição (HAUSER et al., 2012). A falta de um tratamento adequado resulta no aumento da prevalência da FM (BRANCO et al., 2010), como consequência os gastos públicos e privados atingem quantias exorbitantes (SPAETH, 2009).

2 METODOLOGIA

Para o levantamento dos artigos utilizados nesta revisão de literatura, seis bancos de dados foram consultados, dois nacionais (SciELO e Bireme) e quatro internacionais (Pubmed, Biomed, Medlinx e Pedro). Para a busca, foram utilizadas as seguintes palavras-chave: fibromialgia, diagnóstico, fisiopatologia, tratamento e/ou seus correspondentes em inglês: *fibromyalgia, diagnosis, pathophysiology e treatment*. Foram incluídos nesta revisão apenas os artigos publicados entre 1990 (ano de publicação dos critérios para o diagnóstico da FM) e 2014, sendo dada a preferência para os artigos mais recentes.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 Diagnóstico

No ano de 1990, 16 especialistas integrantes do Colégio Americano de Reumatologia estabeleceram os critérios de diagnóstico da FM (WOLFE et al., 1990). Desde então, para que um indivíduo fosse diagnosticado com FM, o mesmo deveria apresentar: dor crônica (há mais de três meses), dor generalizada (acima e abaixo da linha de cintura, do lado direito e esquerdo do corpo e em pelo menos um componente do esqueleto axial), além de dor à palpação com pressão de quatro quilogramas em pelo menos 11 dos 18 *tender points* preestabelecidos. Segundo os critérios de 1990, caso o paciente apresente outra condição clínica associada, o diagnóstico de FM não poderia ser excluído (WOLFE et al., 1990).

Com o passar dos anos, muitas críticas foram levantadas pela comunidade médico-científica em relação aos critérios de diagnóstico de 1990 (FITZCHARLES; BOULOS, 2003). Dentre as principais críticas levantadas, estava o fato de que os critérios de 1990 não atribuíam a importância devida aos demais sintomas que frequentemente acompanham a dor na FM, como: distúrbios do sono, ansiedade, depressão, fadiga. Tais críticas levaram o Colégio Americano de Reumatologia a propor, em 2010, novos critérios de diagnóstico preliminares que, depois de avaliados e testados foram publicados definitivamente em 2011 (WOLFE; HAUSER, 2011). Os novos critérios de diagnóstico se baseiam em um índice de dor generalizada (IDG), onde existe a possibilidade de se assinalar a presença de dor em 19 áreas corporais e de uma escala de gravidade dos sintomas (EGS) que engloba: sono não restaurador, fadiga, sintomas cognitivos e sintomas viscerais. Segundo os novos critérios, o diagnóstico da FM deve ser confirmado quando, IDG for maior ou igual a sete pontos e EGS maior ou igual a cinco, ou quando a pontuação do IDG estiver entre três e seis e a da EGS for maior ou igual a nove (WOLFE; HAUSER, 2011).

Com a publicação dos novos critérios, a FM deixou de ser uma condição clínica caracterizada apenas pela dor e passou a ser uma condição de dor associada a outros sintomas relevantes (WOLFE; HAUSER, 2011). Os novos critérios, além de permitir o diagnóstico, também funcionam como um instrumento de acompanhamento da evolução clínica de pacientes com FM (WOLFE; HAUSER, 2011). Os estudos relacionados à FM, iniciados a partir de 2011, já adotam os novos critérios de diagnóstico no momento da seleção dos pacientes (JIAO et al., 2014).

Torna-se importante destacar que, até o momento, não existe qualquer exame laboratorial capaz de detectar a FM e, que, apesar dos esforços nenhum biomarcador para essa condição foi identificado (DADABHOY et al., 2008).

3.2 Fisiopatologia

A FM é a condição clínica reumatológica mais estudada ao redor do mundo, porém é ainda a menos compreendida (SARZI-PUTTINI et al., 2012). Diversas hipóteses tentam elucidar os mecanismos envolvidos na gênese e evolução da FM, entretanto, as evidências que confirmam ou refutam essas hipóteses são contraditórias (CLAUW, 2014; SARZI-PUTTINI et al., 2012). Dentre as principais hipóteses que tentam explicar a fisiopatologia da FM estão: os distúrbios do processamento da dor; as disfunções neuroendócrinas; as alterações imunológicas e as causas psicoemocionais. Contudo, as alterações em apenas um desses

fatores, não explicaria a diversidade de sintomas presentes na FM. Desse modo, acredita-se que a manifestação e evolução dessa condição são dependentes da interação entre os múltiplos fatores mencionados (CARVALHO et al., 2008).

Uma das principais hipóteses investigadas refere-se às alterações dos mecanismos nociceptivos, relacionados à percepção, transmissão e controle central da dor que resultaria em hiperalgesia e ou alodínia em pacientes com FM (LOGGIA et al., 2014). Essa distorção sensorial estaria associada às alterações na percepção global do ambiente, causadas por disfunções localizadas em regiões sensoriais do córtex cerebral. Essas alterações resultariam na má percepção de estímulos como os térmicos, táteis e proprioceptivos, resultando na interpretação errônea dos mesmos como sendo estímulos álgicos (LOGGIA et al., 2014; POLLOK et al., 2010). Também já foram descritas em pacientes com FM, alterações nos níveis de neurotransmissores envolvidos na modulação da dor, como por exemplo: aumento nos níveis de substância P (sistema excitatório), diminuição nos níveis de serotonina (sistema inibitório), redução nos níveis de endorfinas, noradrenalina, dopamina e de fator de crescimento de neurônios (NGF). Todas essas evidências sugerem um comprometimento do sistema nervoso central e periférico (BENDTSEN et al., 1997; BURGMER et al., 2009; CORDERO et al., 2010; LOGGIA et al., 2014; STAUD; SPAETH, 2008).

Distúrbios neuroendócrinos como alterações nos níveis de cortisol e/ou de melatonina, parecem estar envolvidos na fisiopatologia da FM (CARVALHO et al., 2008; PERNAMBUCO et al., 2014). Dentre essas hipóteses, se destacam as que apontam para níveis reduzidos de cortisol entre pacientes com FM (CARVALHO et al., 2008). Essa alteração estaria relacionada a uma disfunção do eixo hipotálamo – pituitária – adrenal (HPA), também conhecido como eixo de resposta ao estresse. Esse eixo neuroendócrino participa da manutenção da homeostase corporal, mas sempre que o organismo se depara com um agente estressor de qualquer natureza (físico ou psicoemocional), o eixo HPA entra em hiperatividade o que resulta em níveis elevados de liberação de cortisol (CROFFORD et al., 2004). A resposta ao estresse deve ser rápida e durar de segundos a poucas horas, mas no caso de permanência do estímulo estressor por vários dias, meses ou anos, o eixo HPA entra em exaustão o que poderia explicar os baixos níveis de cortisol presentes em pacientes com FM (CARVALHO et al., 2008; TAK et al., 2011). O cortisol possui diversas ações, como a mobilização de energia estocada em depósitos corporais para ser utilizada pelas células e a ativação de osteoclastos. Contudo, uma de suas mais conhecidas ações é a anti-inflamatória. Desse modo, a baixa produção de cortisol poderia explicar a ocorrência da fadiga e da dor presente nessa condição (MUTSUURA et al., 2009), já que diante de um processo

inflamatório sistêmico, os níveis elevados de citocinas inflamatórias como, Interleucina (IL) - 1, IL-6, e IL-8, poderiam alterar as propriedades axonais resultando em hiperalgesia e alodínia (SOMMER; KRESS, 2004).

No que se refere à produção de melatonina, os estudos são contraditórios, ora apontando para alterações nos níveis desse hormônio e ou de seus precursores, ora descartando tais alterações (PERNAMBUCO et al., 2014; SENEL et al., 2011). A realização de estudos que buscam compreender o papel da melatonina na fisiopatologia da FM se justifica pelas propriedades desse hormônio. A melatonina é sintetizada pela glândula pineal a partir do L-triptofano e da serotonina, possui propriedades promotoras do sono, antioxidantes, analgésicas, ansiolíticas e anti-inflamatórias (HUSSAIN et al., 2011; REITER et al., 2007). Desse modo, uma queda na produção de melatonina poderia estar associada com a manifestação de vários sintomas da FM como: dor, distúrbios do sono, fadiga e ansiedade (AMBRIZ-TUTUTI et al., 2009; MASRUHA et al., 2010). Estudos já demonstraram que a melatonina é capaz de modular a dor, tanto em nível medular quanto no nível de centros superiores (NOSEDA et al., 2004).

Alguns trabalhos avaliaram a hipótese da participação de mecanismos imunológicos na gênese e evolução da FM, mas os resultados encontrados também são contraditórios e até o momento não permitem confirmar (KOTTER et al., 2007; TOGO et al., 2009) ou descartar essa hipótese (BAZZICHI et al., 2007; PERNAMBUCO et al., 2013). Alguns parâmetros imunológicos, como: concentração plasmática de autoanticorpos, de citocinas inflamatórias e de subpopulações linfocitárias são alvos frequentes de estudos em pacientes com FM (KAUFMANN et al., 2007). Alterações nesses biomarcadores podem sugerir o envolvimento de mecanismos imunomodulatórios na fisiopatologia da FM. Em 2001, dois autoanticorpos foram descritos como possíveis biomarcadores da FM, anti~68/48 KD e anti~45 KD, o primeiro estaria relacionado a subgrupos de fibromiálgicos que apresentam hipersonolência e o segundo aos pacientes com sintomas cognitivos como amnésia de curta duração e ou dificuldades de concentração (NISHIKAI et al., 2001).

Por sua vez, as citocinas (do grego: *cyto* = célula e *kinos* = movimento) que podem possuir características pró-inflamatórias, como por exemplo: IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, fator de necrose tumoral (TNF), interferon gama (IFN γ) e IL-17 ou anti-inflamatórias, como por exemplo: IL-4, IL-10 e IL-13 são frequentemente usadas como indicadoras da atividade imunológica e, tornaram-se alvos de estudos que buscam compreender os mecanismos envolvidos na fisiopatologia da FM (PERNAMBUCO et al., 2013). É importante destacar que níveis aumentados de citocinas pró-inflamatórias e ou redução nos níveis de citocinas anti-

inflamatórias já foram descritas em pacientes com FM (WALLACE, 2006; BAZZICHI et al., 2007). Uma revisão sistemática da literatura realizada em 2011 avaliou por meio de meta-análise 25 artigos que abordaram a questão dos níveis de citocinas em pacientes com FM e concluiu que os níveis de IL-1, IL-6 e IL-8 encontram-se significativamente aumentados nesses pacientes (UCEYLER et al., 2011). Tal fato poderia estar induzindo uma inflamação sistêmica nos indivíduos com FM e estaria relacionado à ocorrência de sintomas, como: dor, rigidez articular, fadiga e depressão (UCEYLER et al., 2011).

Assim como os níveis de citocinas e de anticorpos, outro biomarcador da atividade imunológica, as subpopulações de linfócitos ativados, parecem desempenhar importante papel na indução e ou perpetuação dos sintomas da FM. Já foram demonstrados níveis elevados de linfócitos B, linfócitos B CD19^{high}, linfócitos B CD19^{low} e de células *natural killer* CD56⁺ CD3⁻ e CD16⁺ CD56⁺ CD3⁻ o que pode sugerir uma desregulação dos mecanismos imunomodulatórios em pacientes com FM (CARVALHO et al., 2008). Além de todas essas evidências, outros estudos corroboram com essa hipótese, ao demonstrarem níveis elevados de fator antinuclear (FAN) em pacientes com FM. No estudo em questão, os níveis de FAN estariam tão elevados que seriam semelhantes aos encontrados em portadores de artrite reumatoide (AL-ALLAF et al., 2002).

No que concerne ao aspecto psicoemocional envolvido na fisiopatologia da FM, Carvalho e Rego (2001) afirmam que a FM é dentre as doenças caracterizadas por dor crônica, a que mais se assemelha à depressão. Ambas apresentam fadiga, alterações do sono, piora pela madrugada, predomínio nas mulheres, boa resposta aos antidepressivos e associação com personalidades pré-mórbidas (CARVALHO, 2001). Pacientes fibromiálgicos têm características da personalidade pré-depressiva: afã de ordem (que começa já na vida escolar), escrupulosidade, preocupação excessiva com o dever, sobriedade, limpeza, perfeição, fidelidade, autoridade, hierarquia, entre outras (CARVALHO, 2001). Contudo, nem todos os pacientes com FM apresentam depressão e tampouco todo deprimido é fibromiálgico. Apesar das similaridades entre ambas, as duas enfermidades são entidades nosológicas distintas que têm em comum um provável agente etiológico: o estresse (CARVALHO et al., 2008). Ao que parece, as pessoas que apresentam estas características são psicoemocionalmente mais propensas a desenvolverem a FM após passarem por algum tipo de evento estressor traumático ou de longa duração (CARVALHO, 2001).

Como se percebe, os resultados dos estudos sobre a fisiopatologia da FM são bastante contraditórios e apontam para diversos elementos. Sendo assim, acredita-se que as alterações imunológicas, neuroendócrinas e comportamentais, mencionadas acima, quando associadas,

contribuem para o surgimento e perpetuação dos sintomas da FM, apoiando a hipótese da desregulação de mecanismos neuroimunocomportamentais na fisiopatologia da FM. Segundo essa percepção, a FM seria desencadeada, sobretudo, em pessoas mais susceptíveis aos estímulos estressores. Essas pessoas, após passarem por experiências traumáticas, desenvolveriam um quadro de hipocortisolemismo, resultante da exaustão do sistema de resposta ao estresse. Diante do hipocortisolemismo a modulação da resposta inflamatória ficaria comprometida e o quadro inflamatório se estabeleceria de forma crônica, favorecendo a manifestação de sintomas como dor, fadiga e depressão. Esses sintomas atuam novamente como estímulos estressores que retroalimentariam o sistema de forma incessante (PERNAMBUCO, 2014).

3.3 Tratamento farmacológico

Atualmente diversas alternativas para o tratamento da FM estão sendo utilizadas, e, dentre elas, pode-se destacar o uso de medicamentos (BELLATO et al., 2012). As classes de medicamentos mais comumente utilizadas para o manejo dessa condição são: os antidepressivos tricíclicos, os inibidores da recaptção de serotonina, os benzodiazepínicos, os anti-inflamatórios esteroidais e não esteroidais, os analgésicos, os neuromoduladores, os miorrelaxantes e os anticonvulsivantes (MEASE et al., 2011).

Drogas antidepressivas são largamente prescritas para o controle da dor e da fadiga, além do mais, agem sobre um dos principais sintomas que frequentemente acompanham o quadro doloroso, a depressão (BAZZICHI et al., 2011). Os antidepressivos tricíclicos possuem ação analgésica indireta e promovem aumento da quantidade de neurotransmissores como serotonina, dopamina e noradrenalina. Os representantes mais utilizados dentro dessa classe de medicamentos são: a amitriptilina de 12,5 – 50 mg, ministrada normalmente de duas a quatro horas antes de dormir, esse fármaco proporciona melhora na fadiga, no quadro doloroso e no sono dos pacientes. A ciclobenzaprina, agente tricíclico com estrutura similar à da amitriptilina, que é uma droga que apresenta pequenos efeitos antidepressivos, sendo mais utilizada como miorrelaxante, sua dosagem varia de 10 a 30 mg, e a ingestão também deve ocorrer de duas a quatro horas antes de dormir. A imipramina e nortriptilina são outros exemplos de antidepressivos tricíclicos comumente utilizados na terapêutica da FM (MEASE et al., 2011).

Entre os inibidores de recaptção de serotonina, a fluoxetina se destaca como a droga mais utilizada para o combate à sintomatologia da FM. Esse medicamento auxilia na redução

da dor e frequentemente contribui para a melhora da capacidade funcional. Quando combinada com um derivado tricíclico, pode amplificar sua ação no alívio da dor, do sono e no bem-estar global (MEASE et al., 2011). Entretanto, atualmente, o uso de medicamentos inibidores seletivos de recaptção de neurotransmissores com a capacidade de manter elevados, simultaneamente, os níveis de serotonina e noradrenalina (SNRI) no sistema nervoso central (SNC), são considerados mais eficazes para o tratamento da dor crônica do que os inibidores puros ou inibidores seletivos de recaptção de serotonina (SSRIs). Dentre os SNRI existentes, dois inibidores ganharam aprovação do FDA (Food and Drug Administration) a duloxetina (eficaz em pacientes que sofrem com depressão) e o milnacipran (em uma dose de magnésio 100-200mg por dia, pode melhorar significativamente a dor, fadiga e o bem-estar geral) (ABLIN; BUSKILA, 2013).

Uma alternativa farmacológica frequentemente utilizada são os benzodiazepínicos. A maioria dos benzodiazepínicos altera a estrutura do sono e diminui a duração de ondas delta durante o sono (LITTLEJOHN, 2004). O clonazepam e alprazolam são os benzodiazepínicos mais empregados no tratamento da FM. No entanto, esses fármacos não devem ser utilizados de maneira rotineira, já que podem induzir dependência química nos usuários (BELLATO et al., 2012; BENNETT et al., 2007). Também é importante ressaltar, que a associação de anti-inflamatórios e analgésicos para alívio das queixas de pacientes com FM é constantemente utilizada na prática clínica. Contudo, os resultados desse tipo de associação nem sempre são eficazes, além de não possuírem evidências científicas que sustentem sua utilização (BAZZICHI et al., 2011). Normalmente se utilizam analgésicos simples, assim como os opiáceos leves, já o uso de opiáceos potentes não é recomendado. O paracetamol e a dipirona estão entre os analgésicos mais prescritos para o tratamento da FM (BELLATO et al., 2012). O tramadol associado ao paracetamol também é considerado efetivo no tratamento da FM, assim como, os anti-inflamatórios não esteroides (AINES), ibuprofeno e naproxeno, que devem ser combinados a outros medicamentos para garantir melhores resultados clínicos (MEASE et al., 2011).

Dentre os neuromoduladores, os mais utilizados são a gabapentina e a pregabalina (apresentam ação analgésica, ansiolítica e anticonvulsivante, mostrando-se eficaz na terapia de dor aguda e fobia social). A venlafaxina, que inibe a recaptção neuronal de serotonina e noradrenalina, a zopiclona e o zolpidem que atuam sobre os distúrbios do sono, o tropisetron, administrado por via intravenosa ou oral, solução transitória em crises muito agudas de FM, o bacoflen, atuando como antiespástico e também usado para promover relaxamento muscular e o S adenosil metinina, um sal com poder antidepressivo, analgésico e anti-inflamatório, são

outros exemplos de fármacos neuromoduladores que são utilizados na terapêutica da FM (BELLATO et al., 2012; LITTLEJOHN, 2004).

Um tratamento que vem também sendo considerado é a melatonina. A melatonina é um hormônio secretado pela glândula pineal com propriedades reguladoras do sono. Além dessa propriedade, a melatonina parece possuir propriedades analgésicas, anti-inflamatórias, antioxidantes, ansiolíticas e antidepressivas. Todo esse potencial estimulou as pesquisas referentes à utilização da melatonina para o tratamento dos diversos sintomas que compõe o quadro clínico da FM (HUSSAIN et al., 2011; REITER et al., 2007). No entanto, a utilização de melatonina para o tratamento dessa condição precisa ser melhor investigado, assim como seus mecanismos de ação e dosagem.

Devido ao grande número de classes medicamentosas frequentemente recomendadas para o tratamento da FM, se faz necessário um acompanhamento médico rigoroso. Afinal, a automedicação e a associação de diferentes classes de medicamentos podem ocasionar danos graves à saúde. Por fim, é válido ressaltar que até o momento não existe um medicamento totalmente eficaz para a gama de sintomas apresentados por portadores de FM e que a associação de diversas classes de medicamento, apesar de parecer benéfica aos pacientes, não encontra respaldo na literatura científica (MEASE et al., 2011).

3.4 Tratamento não farmacológico

Para o tratamento da FM existe um arsenal de modalidades terapêuticas não farmacológicas. Esses tratamentos apresentam boa relação custo benefício se comparados aos tratamentos farmacológicos, são considerados seguros e capazes de proporcionar benefícios aos pacientes, tanto no que se refere à prevenção, como na promoção e até mesmo na recuperação da saúde (ABLIN; BUSKILA, 2013).

Dentre os tratamentos não farmacológicos pode-se citar: massagem terapêutica, acupuntura, eletroacupuntura (EA), nutrição e dietas, hidroterapia, eletro estimulação transcutânea (TENS), yoga, exercício físico, programas de educação em saúde, hidrocinisioterapia, entre outros (BRAZ et al., 2011).

A massagem terapêutica é uma técnica muito utilizada pelos pacientes com FM e, estudos demonstraram que ela pode trazer resultados benéficos para os pacientes com FM, principalmente, quando associada ao TENS. Os principais benefícios já descritos foram o relaxamento, a melhora da dor, a melhora no sono, bem estar geral, entretanto, tais benefícios parecem não perdurar por longos períodos (TERRY et al., 2012).

Além da massagem, a acupuntura também vem se destacando como tratamento alternativo da FM e, certamente é um dos tratamentos mais aceitos e utilizados dentro das terapias não farmacológicas para o manejo da FM (SAAD; MEDEIROS, 2013). Langhorst et al. (2010) observaram que a acupuntura é capaz de influenciar na percepção da dor através da modulação de mecanismos fisiológicos como, por exemplo, a liberação de endorfinas. Contudo, no estudo mencionado a acupuntura só foi significativamente eficiente em casos de dor moderada. Em casos de dores graves e brandas o mesmo sucesso não pôde ser comprovado (LANGHORST et al., 2010). Uma desvantagem da acupuntura é que só foram demonstrados efeitos sobre a dor, já em relação aos demais sintomas da FM, existem poucas evidências disponíveis (TERRY et al., 2012).

A eletroacupuntura (EA) é uma modificação da acupuntura tradicional que, por sua vez, consiste no emprego de agulhas acopladas a um estimulador elétrico, com intensidade máxima de 10 mA (DEARE et al., 2013). Deluze et al. (1992) realizaram um trabalho para comparar a eficácia entre a técnica de acupuntura convencional e a EA. Ao analisarem seus resultados puderam observar que EA foi significativamente mais eficiente que a acupuntura convencional. Os pacientes tratados com EA obtiveram melhora no limiar de dor, escalas de dor e qualidade do sono. No entanto, a rigidez matinal e a dor regional não sofreram alterações significativas (DELUZE et al., 1992).

Outra forma de intervenção não farmacológica usualmente testada em pacientes com FM diz respeito à adoção de dietas e alterações nos hábitos alimentares (SUEIRO BLANCO et al., 2008). Em um estudo realizado em 2001 por Donaldson et al., 30 participantes seguiram uma dieta vegetariana à base de produtos crus, como frutas frescas, saladas, legumes, suco de cenoura, nozes, sementes, grãos integrais, tubérculos, linho, óleo de semente e azeite virgem por sete meses. Os resultados sobre a saúde dos pacientes foram considerados positivos, devido à existência na dieta de antioxidantes, baixo teor de gordura e proteína, altos níveis de fibras, vitaminas (C e beta - caroteno) e minerais (magnésio, potássio, zinco, selênio). Esses alimentos, em tese, poderiam atenuar alguns sintomas da FM (DONALDSON et al., 2001). Kaartinen et al. (2000) também realizaram um estudo com três meses de duração, em 18 pacientes com FM. Uma dieta vegetariana, com alimentos crus e de baixo teor de sódio foi oferecida. Os pesquisadores evidenciaram ganhos significativos em relação à dor, rigidez matinal, sono e percepção subjetiva da saúde (KAARTINEN et al., 2000).

A hidroterapia também é tida como um tratamento eficaz no combate à dor FM, devido às propriedades físicas da água, teor mineral e temperatura. Essas propriedades podem agir diretamente na mobilidade articular, intensidade da dor e espasmos musculares. Além do

mais, os componentes mineirais presentes na água, como: dióxido de carbono, cálcio, magnésio, lítio e sulfato, também podem ser absorvidos pela pele, proporcionando efeitos benéficos, como: o aumento da mobilidade articular e da circulação periférica (SUEIRO BLANCO et al., 2008). Em estudo recente, realizado por Letieri et al. (2014), demonstrou-se que a hidrocinesioterapia, uma das técnicas mais comumente utilizadas na hidroterapia foi eficaz no tratamento de pacientes com FM, incrementando os resultados de todos os domínios avaliados no estudo, como: os aspectos relacionados a saúde física e, ainda, as percepções individuais do estado psicológico relacionadas à FM (LETIERI et al., 2013).

Assim como a hidroterapia, uma alternativa de tratamento não farmacológico que possui boa aceitação da comunidade médico-científica é a utilização da estimulação elétrica nervosa transcutânea (TENS). Essa modalidade terapêutica consiste da estimulação de nervos sensoriais e atua provocando analgesia, por meio da teoria das comportas e pela liberação de endorfinas pelo bulbo. Alguns estudos, como no trabalho de Silva et al. (2008), já demonstraram que o TENS é capaz de amenizar a dor em pacientes com FM e, que esse efeito pode beneficiar a vitalidade e a saúde mental desses pacientes (SILVA et al., 2008). Além do TENS, outros recursos eletrotermofototerapêuticos como o ultrassom, o laser e o ondas curtas tem sido de grande auxílio no tratamento da FM, sobretudo, em clínicas de fisioterapia. Entretanto, se fazem necessários mais estudos, com o objetivo de se estabelecer a dose ideal e de se compreender melhor os efeitos fisiológicos proporcionados, os benefícios, além dos efeitos adversos advindos da utilização desses recursos (FERREIRA et al., 2011).

Os efeitos proporcionados pela prática da yoga sobre o quadro algico de condições musculoesqueléticas crônicas vêm sendo demonstrado em vários estudos, como o de Silva et al. (2006). Os autores demonstraram que a prática da yoga interferiu positivamente e significativamente na dor percebida em casos de síndrome do túnel do carpo, lombalgias inespecíficas e osteoartrite, entre outros. Em um estudo realizado em pacientes com FM, observou-se que após três meses de prática, os pacientes perceberam um alívio na intensidade da dor. Acredita-se que esse efeito esteja associado aos múltiplos efeitos fisiológicos gerados pela yoga, dentre eles: o estado hipometabólico em vigília (redução do consumo de O₂ e da produção de CO₂), a redução da pressão arterial, aumento da flexibilidade muscular, da resistência aeróbia, melhora do controle do equilíbrio e alterações nos níveis de hormônios e neurotransmissores, entre outros (SILVA, 2006).

O exercício físico, além de ser uma prática amplamente difundida é uma das intervenções que apresenta um dos melhores custos-benefícios sobre a saúde e os aspectos relacionados à saúde de pacientes com FM. Estudos como o de Valim et al. (2006),

evidenciaram que o exercício aeróbico supervisionado, de baixa e moderada intensidade é eficaz na redução do número de *tender points*, além de potencializar a qualidade de vida e reduzir a depressão em pacientes com FM (VALIM, 2006).

Ainda dentro das terapias não farmacológicas, os programas de educação em saúde se destacam. Em 2008, Souza et al., elaboraram e validaram um programa de educação em saúde específico para pacientes com FM (SOUZA et al., 2008). O programa denominado Escola Inter-relacional de Fibromialgia (EIF) tem a meta de ensinar técnicas de autotratamento e estratégias de coping aos pacientes com FM. Esse programa tem duração de nove sessões que ocorrem durante onze semanas. A participação na EIF proporcionou alívio de vários dos sintomas da FM, como por exemplo, a dor e a fadiga (SOUZA et al., 2008). Além do mais, resultados de nosso grupo de pesquisa demonstraram que a EIF também é eficaz na melhora de parâmetros neuroendócrinos e imunológicos de pacientes com FM (dados ainda não publicados).

Outro tipo de tratamento não farmacológico que vem apresentando resultados promissores é a vibração de corpo inteiro. Essa modalidade se utiliza de uma plataforma de vibração na qual o paciente realiza exercícios físicos ou apenas fica estático, enquanto a plataforma vibra em alta frequência. Os estudos demonstraram melhora na produção de óxido nítrico, função muscular, fadiga e na intolerância ao exercício, o que favoreceu a saúde e os aspectos relacionados à saúde de pacientes com FM (ARNOLD et al., 2012).

Torna-se importante frisar que os pesquisadores e médicos concordam em afirmar que a associação dos tratamentos medicamentosos e não medicamentosos é a melhor alternativa terapêutica disponível atualmente para o manejo da FM (BELLATO et al., 2012).

4 CONCLUSÃO

A FM é uma condição clínica complexa e crônica que apresenta grande variabilidade clínica. Sua fisiopatologia parece ser o resultado da interação de múltiplos componentes imunológicos, neuroendócrinos e psicoemocionais e comportamentais. Até o momento, não existem testes laboratoriais eficazes na detecção da FM e por isso o diagnóstico continua sendo essencialmente clínico. Para o tratamento dessa condição, existe uma série de alternativas farmacológicas e não farmacológicas, entretanto, os melhores resultados terapêuticos são obtidos com a associação da medicação e do tratamento não medicamentoso. Essa associação, apesar de não promover a cura da FM, contribui significativamente para a melhora do quadro clínico e da qualidade de vida dos pacientes.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos às agências de fomento FAPEMIG e CNPq pela concessão das bolsas de iniciação científica.

REFERÊNCIAS

ABLIN, J. N.; BUSKILA, D. Fibromyalgia syndrome-novel therapeutic targets. **Maturitas**, v. 75, n. 4, p. 335-40, Aug. 2013.

AL-ALLAF, A. W.; OTTEWELL, L.; PULLAR, T. The prevalence and significance of positive antinuclear antibodies in patients with fibromyalgia syndrome: 2-4 years' follow-up. **Clinical Rheumatology**, v. 21, n. 6, p. 472-7, Nov. 2002.

AMBRIZ-TUTUTI, M.; ROCHA-GONZALEZ, H. I.; CRUZ, S. L.; GRANADOS-SOTO, V. Melatonin: a hormone that modulates pain. **Life Sciences**, v. 84, n. 15-16, p. 489-98, Apr. 2009.

ARNOLD, L. M.; STANFORD, S. B.; WELGE, J. A.; CROFFORD, L. J. Development and testing of the fibromyalgia diagnostic screen for primary care. **Journal of Women's Health (Larchmt)**, v. 21, n. 2, p. 231-9, Feb. 2012.

BAZZICHI, L.; ROSSI, A.; MASSIMETTI, G.; GIANNACCINI, G.; GIULIANO, T.; DE FEO, F.; CIAPPARELLI, A.; DELL'OSSO, L.; BOMBARDIERI, S. Cytokine patterns in fibromyalgia and their correlation with clinical manifestations. **Clinical and Experimental Rheumatology**, v. 25, n. 2, p. 225-30, Mar./Apr. 2007.

BAZZICHI, L.; SERNISSI, F.; CONSENSI, A.; GIACOMELLI, C.; SARZI-PUTTINI, P. Fibromyalgia: a critical digest of the recent literature. **Clinical and Experimental Rheumatology**, v. 29, n. 6, Suppl. 69, p. S1-11, Nov./Dec. 2011.

BELLATO, E.; MARINI, E.; CASTOLDI, F.; BARBASETTI, N.; MATTEI, L.; BONASIA, D. E.; BLONNA, D. Fibromyalgia syndrome: etiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. **Pain Research and Treatment**, v. 2012, Nov. 2012.

BENDTSEN, L.; NORREGAARD, J.; JENSEN, R.; OLESEN, J. Evidence of qualitatively altered nociception in patients with fibromyalgia. **Arthritis & Rheumatology**, v. 40, n. 1, p. 98-102, Jan. 1997.

BENNETT, R. M.; JONES, J.; TURK, D. C.; RUSSELL, I. J.; MATAALLANA, L. An internet survey of 2,596 people with fibromyalgia. **BMC Musculoskeletal Disorders**, v. 8, p. 27, 2007.

BERBER, J. D. S. S. Prevalência de depressão e sua relação com a qualidade de vida em pacientes com síndrome da fibromialgia. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 45, mar./abr. 2005.

BRANCO, J. C.; BANNWARTH, B.; FAILDE, I.; ABELLO CARBONELL, J.; BLOTMAN, F.; SPAETH, M.; SARAIVA, F.; NACCI, F.; THOMAS, E.; CAUBERE, J. P.; LE LAY, K.; TAIEB, C.; MATUCCI-CERINIC, M. Prevalence of fibromyalgia: a survey in five European countries. **Seminars in Arthritis Rheumatology**, v. 39, p. 448-53, June 2010.

BRAZ, A. S.; PAULA, A. P.; DINIZ, M. F. M.; ALMEIDA, R. N. Non-pharmacological therapy and complementary and alternative medicine in fibromyalgia. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 51, n. 3, p. 269-82, maio/jun. 2011.

BURGMER, M.; POGATZKI-ZAHN, E.; GAUBITZ, M.; WESSOLECK, E.; HEUFT, G.; PFLEIDERER, B. Altered brain activity during pain processing in fibromyalgia. **Neuroimage**, v. 44, n. 2, p. 502-8, Jan. 2009.

CAMARGO, R. S.; MOSER, A. D. L.; BASTOS, L. C. Abordagem dos métodos avaliativos em fibromialgia e dor crônica aplicada à tecnologia da informação: revisão da literatura em periódicos, entre 1998 e 2008. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 49, n. 4, p. 431-46, maio 2009.

CARVALHO, L. S.; CORREA, H.; SILVA, G. C.; CAMPOS, F. S.; BAIÃO, F. R.; RIBEIRO, L. S.; FARIA, A. M.; D'AVILA REIS, D. May genetic factors in fibromyalgia help to identify patients with differentially altered frequencies of immune cells? **Clinical and Experimental Immunology**, v. 154, n. 3, p. 346-52, Dec. 2008.

CARVALHO, M. A. P. R. **Reumatologia: diagnóstico e tratamento**. São Paulo: Medsi, 2001.

CLAUW, D. J. Fibromyalgia: a clinical review. **JAMA**, v. 311, n. 15, p. 1547-55, Apr. 2014.

CORDERO, M. D.; ALCOCER-GOMEZ, E.; CANO-GARCIA, F. J.; DE MIGUEL, M.; SANCHEZ-ALCAZAR, J. A.; MORENO FERNANDEZ, A. M. Low levels of serotonin in serum correlates with severity of fibromyalgia. **Medicina Clínica (Barcelona)**, v. 135, n. 14, p. 644-6, nov. 2010.

CÔRTEZ, L. S. C. M.; GARDENGHI, G. Qualidade de vida em portadores de síndrome da fibromialgia. **Saúde e Biológicas**, v. 8, 2013.

CROFFORD, L. J.; YOUNG, E. A.; ENGLEBERG, N. C.; KORSZUN, A.; BRUCKSCH, C. B.; MCCLURE, L. A.; BROWN, M. B.; DEMITRACK, M. A. Basal circadian and pulsatile ACTH and cortisol secretion in patients with fibromyalgia and/or chronic fatigue syndrome. **Brain, Behavior and Immunity**, v. 18, n. 4, p. 314-25, July 2004.

DADABHOY, D.; CROFFORD, L. J.; SPAETH, M.; RUSSELL, I. J.; CLAUW, D. J. Biology and therapy of fibromyalgia. Evidence-based biomarkers for fibromyalgia syndrome. **Arthritis Research and Therapy**, v. 10, n. 211, 2008.

DEARE, J. C.; ZHENG, Z.; XUE, C. C.; LIU, J. P.; SHANG, J.; SCOTT, S. W.; LITTLEJOHN, G. Acupuncture for treating fibromyalgia. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, v. 5, May 2013.

DELUZE, C.; BOSIA, L.; ZIRBS, A.; CHANTRAINE, A.; VISCHER, T. L. Electroacupuncture in fibromyalgia: results of a controlled trial. **BMJ-British Medical Journal**, v. 305, n. 6864, p. 1249-52, Nov. 1992.

DI FRANCO, M.; IANNUCELLI, C.; VALESINI, G. Neuroendocrine immunology of fibromyalgia. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 1193, p. 84-90, Apr. 2010.

DONALDSON, M. S.; SPEIGHT, N.; LOOMIS, S. Fibromyalgia syndrome improved using a mostly raw vegetarian diet: an observational study. **BMC Complementary and Alternative Medicine**, v. 1, p. 7, 2001.

FERREIRA, L. L.; MARINO, L. H. C.; CAVENAGHI, S. Electrothermal and phototherapeutic resources to treat fibromyalgia. **Revista Dor**, v. 12, p. 256-60, jul./set. 2011.

FITZCHARLES, M. A.; BOULOS, P. Inaccuracy in the diagnosis of fibromyalgia syndrome: analysis of referrals. **Rheumatology (Oxford)**, v. 42, n. 2, p. 263-7, Feb. 2003.

HAUSER, W.; WOLFE, F.; TOLLE, T.; UCEYLER, N.; SOMMER, C. The role of antidepressants in the management of fibromyalgia syndrome: a systematic review and meta-analysis. **CNS Drugs**, v. 26, p. 297-307, 2012.

HUSSAIN, S. A.; AL-KALIFA, I. I.; JASIM, N. A.; GORIAL, F. I. Adjuvant use of melatonin for treatment of fibromyalgia. **Journal of Pineal Research**, v. 50, n. 3, p. 267-71, Apr. 2011.

JIAO, J.; VINCENT, A.; CHA, S. S.; LUEDTKE, C. A.; OH, T. H. Relation of age with symptom severity and quality of life in patients with fibromyalgia. **Mayo Clinic Proceedings**, v. 89, n. 2, p. 199-206, Feb. 2014.

KAARTINEN, K.; LAMMI, K.; HYPEN, M.; NENONEN, M.; HANNINEN, O.; RAUMA, A. L. Vegan diet alleviates fibromyalgia symptoms. **Scandinavian Journal of Rheumatology**, v. 29, n. 5, p. 308-13, 2000.

KAUFMANN, I.; EISNER, C.; RICHTER, P.; HUGE, V.; BEYER, A.; CHOUKER, A.; SCHELLING, G.; THIEL, M. Lymphocyte subsets and the role of TH1/TH2 balance in stressed chronic pain patients. **Neuroimmunomodulation**, v. 14, n. 5, p. 272-80, 2007.

KOTTER, I.; NEUSCHELER, D.; GUNAYDIN, I.; WERNET, D.; KLEIN, R. Is there a predisposition for the development of autoimmune diseases in patients with fibromyalgia? Retrospective analysis with long term follow-up. **Rheumatology International**, v. 27, n. 11, p. 1031-9, Sept. 2007.

LANGHORST, J.; KLOSE, P.; MUSIAL, F.; IRNICH, D.; HAUSER, W. Efficacy of acupuncture in fibromyalgia syndrome--a systematic review with a meta-analysis of controlled clinical trials. **Rheumatology (Oxford)**, v. 49, n. 4, p. 778-88, Apr. 2010.

LETIERI, R. V.; FURTADO, G. E.; LETIERI, M.; GOES, S. M.; PINHEIRO, C. J.; VERONEZ, S. O.; MAGRI, A. M.; DANTAS, E. M. Pain, quality of life, self perception of health and depression in patients with fibromyalgia, submitted to hydrocinesiotherapy. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 53, n. 6, p. 494-500, Nov./Dec. 2013.

LITTLEJOHN, G. O. Balanced treatments for fibromyalgia. **Arthritis & Rheumatology**, v. 50, n. 9, p. 2725-9, Sept. 2004.

LOGGIA, M. L.; BERNA, C.; KIM, J.; CAHALAN, C. M.; GOLLUB, R. L.; WASAN, A. D.; HARRIS, R. E.; EDWARDS, R. R.; NAPADOW, V. Disrupted brain circuitry for pain-related reward/punishment in fibromyalgia. **Arthritis & Rheumatology**, v. 66, n. 1, p. 203-12, Jan. 2014.

MARQUES, A. P.; MATSUTANI, A.; FERREIRA, G. E. A fisioterapia no tratamento de pacientes com fibromialgia: uma revisão de literatura. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 42, jan./fev. 2002.

MARQUES, A. P.; SANTOS, A. M.; ASSUMPTÇÃO, A.; MATSUTANI, L. A.; LAGE, L. V.; PEREIRA, C. A. Validação da versão brasileira do Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ). **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 46, p. 24-31, 2006.

MASRUHA, M. R.; LIN, J.; DE SOUZA VIEIRA, D. S.; MINETT, T. S.; CIPOLLA-NETO, J.; ZUKERMAN, E.; VILANOVA, L. C.; PERES, M. F. Urinary 6-sulphatoxymelatonin levels are depressed in chronic migraine and several comorbidities. **Headache**, v. 50, n. 3, p. 413-9, Mar. 2010.

MEASE, P. J.; DUNDON, K.; SARZI-PUTTINI, P. Pharmacotherapy of fibromyalgia. **Best Practice & Research Clinical Rheumatology**, v. 25, n. 2, p. 285-97, Apr. 2011.

MUTSUURA, H.; KANBARA, K.; FUKUNAGA, M.; YAMAMOTO, K.; BAN, I.; KITAMURA, K.; NAKAI, Y. Depression and anxiety correlate differently with salivary free cortisol in the morning in patients with functional somatic syndrome. **Applied Psychophysiology and Biofeedback**, v. 34, n. 4, p. 291-8, Dec. 2009.

NISHIKAI, M.; TOMOMATSU, S.; HANKINS, R. W.; TAKAGI, S.; MIYACHI, K.; KOSAKA, S.; AKIYA, K. Autoantibodies to a 68/48 kDa protein in chronic fatigue syndrome and primary fibromyalgia: a possible marker for hypersomnia and cognitive disorders. **Rheumatology (Oxford)**, v. 40, n. 7, p. 806-10, July 2001.

NOSEDA, R.; HERNANDEZ, A.; VALLADARES, L.; MONDACA, M.; LAURIDO, C.; SOTO-MOYANO, R. Melatonin-induced inhibition of spinal cord synaptic potentiation in rats is MT2 receptor-dependent. **Neuroscience Letters**, v. 360, n. 1-2, p. 41-4, Apr. 2004.

PERNAMBUCO, A. P. **Impacto de um programa de educação em saúde sobre aspectos neuroimunocomportamentais de pacientes com diagnóstico de fibromialgia**. 2014. 126 f. Tese (Doutorado em Biologia Celular)-Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2014.

PERNAMBUCO, A. P.; SCHETINO, L. P.; ALVIM, C. C.; MURAD, C. M.; VIANA, R. S.; CARVALHO, L. S.; REIS, D. A. Increased levels of IL-17A in patients with fibromyalgia. **Clinical and Experimental Rheumatology**, Sept. 2013.

PERNAMBUCO, A. P.; SCHETINO, L. P.; VIANA, R. S.; CARVALHO, L. S.; D'AVILA REIS, D. The involvement of melatonin in the clinical status of patients with fibromyalgia syndrome. **Clinical and Experimental Rheumatology**, Feb. 2014.

POLLOK, B.; KRAUSE, V.; LEGRAIN, V.; PLONER, M.; FREYNHAGEN, R.; MELCHIOR, I.; SCHNITZLER, A. Differential effects of painful and non-painful stimulation on tactile processing in fibromyalgia syndrome and subjects with masochistic behaviour. **PLOS ONE**, v. 5, n. 12, p. e15804, 2010.

REITER, R. J.; ACUNA-CASTROVIEJO, D.; TAN, D. X. Melatonin therapy in fibromyalgia. **Current Pain and Headache Reports**, v. 11, n. 5, p. 339-42, Oct. 2007.

SAAD, M.; MEDEIROS, R. Complementary therapies for fibromyalgia syndrome - a rational approach. **Current Pain and Headache Reports**, v. 17, n. 8, p. 354, Aug. 2013.

SARZI-PUTTINI, P.; ATZENI, F.; DI FRANCO, M.; BUSKILA, D.; ALCIATI, A.; GIACOMELLI, C.; ROSSI, A.; BAZZICHI, L. Dysfunctional syndromes and fibromyalgia: a 2012 critical digest. **Clinical and Experimental Rheumatology**, v. 30, n. 6, Suppl. 74, p. 143-51, Nov./Dec. 2012.

SENEL, K.; BAYGUTALP, F.; BAYKAL, T.; ERDAL, A.; UGUR, M. Melatonin levels in premenopausal women with fibromyalgia syndrome. **Rheumatology International**, v. 33, n. 6, p. 1609-10, Dec. 2011.

SENN, E. R.; DE BARROS, A. L. P.; SILVA, E. O.; COSTA, I. F.; PEREIRA, L. V. B.; CICONELLI, R. M.; FERRAZ, M. B. Prevalence of Rheumatic Diseases in Brazil: A Study Using the COPCORD Approach. **The Journal of Rheumatology**, v. 31, p. 594-597, 2004.

SILVA, G. D.; LAGE, L. V. Yoga e fibromialgia. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 46, p. 37-39, jan./fev. 2006.

SILVA, T. F. G.; SUDA, E. Y.; MARÇULO, C. A.; PAES, F. H.; PINHEIRO, G. T. Comparison of transcutaneous electrical nerve stimulation and hydrotherapy effects on pain, flexibility and quality of life in patients with fibromyalgia. **Fisioterapia e Pesquisa**, v. 15, p. 118-24, abr./jun. 2008.

SOMMER, C.; KRESS, M. Recent findings on how proinflammatory cytokines cause pain: peripheral mechanisms in inflammatory and neuropathic hyperalgesia. **Neuroscience Letters**, v. 361, n. 1-3, p. 184-7, May 2004.

SOUZA, J. B.; BOURGAULT, P.; CHAREST, J.; MARCHAND, S. Interactional school of fibromyalgia: learning to cope with pain – a randomized controlled study. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 48, n. 4, p. 218-225, jul./ago. 2008.

SPAETH, M. Epidemiology, costs, and the economic burden of fibromyalgia. **Arthritis Research and Therapy**, v. 11, p. 117, 2009.

STAUD, R.; SPAETH, M. Psychophysical and neurochemical abnormalities of pain processing in fibromyalgia. **CNS Spectrums**, v. 13, n. 3, Suppl. 5, p. 12-7, Mar. 2008.

SUEIRO BLANCO, F.; ESTEVEZ SCHWARZ, I.; AYAN, C.; CANCELA, J.; MARTIN, V. Potential benefits of non-pharmacological therapies in fibromyalgia. **The Open Rheumatology Journal**, v. 2, p. 1-6, 2008.

FARIA, P. C.; SILVA, L. R. T. da; FONSECA, A. C. S.; SILVA, R. V.; MEIRELES, C.; PERNAMBUCO, A. P. Fibromialgia: diagnóstico, fisiopatologia e tratamentos

TAK, L. M.; CLEARE, A. J.; ORMEL, J.; MANOHARAN, A.; KOK, I. C.; WESSELY, S.; ROSMALEN, J. G. Meta-analysis and meta-regression of hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity in functional somatic disorders. **Biological Psychology**, v. 87, n. 2, p. 183-94, May 2011.

TERRY, R.; PERRY, R.; ERNST, E. An overview of systematic reviews of complementary and alternative medicine for fibromyalgia. **Clinical Rheumatology**, v. 31, n. 1, p. 55-66, Jan. 2012.

TOGO, F.; NATELSON, B. H.; ADLER, G. K.; OTTENWELLER, J. E.; GOLDENBERG, D. L.; STRUZIK, Z. R.; YAMAMOTO, Y. Plasma cytokine fluctuations over time in healthy controls and patients with fibromyalgia. **Experimental Biology and Medicine (Maywood)**, v. 234, n. 2, p. 232-40, Feb. 2009.

UCEYLER, N.; HAUSER, W.; SOMMER, C. Systematic review with meta-analysis: cytokines in fibromyalgia syndrome. **BMC Musculoskeletal Disorders**, v. 12, p. 245, 2011.

VALIM, V. Benefits of exercise in the fibromyalgia. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 48, p. 49-55, jan./fev. 2006.

WALLACE, D. J. Is there a role for cytokine based therapies in fibromyalgia. **Current Pharmaceutical Design**, v. 12, n. 1, p. 17-22, 2006.

WIERWILLE, L. Fibromyalgia: diagnosing and managing a complex syndrome. **Journal of the American Academy of Nurse Practitioners**, v. 24, p. 184-92, Apr. 2012.

WOLFE, F.; HAUSER, W. Fibromyalgia diagnosis and diagnostic criteria. **Annals of Medicine**, v. 43, n. 7, p. 495-502, Nov. 2011.

WOLFE, F.; SMYTHE, H. A.; YUNUS, M. B.; BENNETT, R. M.; BOMBARDIER, C.; GOLDENBERG, D. L.; TUGWELL, P.; CAMPBELL, S. M.; ABELES, M.; CLARK, P. The American College of Rheumatology: criteria for the classification of fibromyalgia. Report of the Multicenter Criteria Committee. **Arthritis & Rheumatology**, v. 33, n. 2, p. 160-72, Feb. 1990.