

FIBROMIALGIA E DISFUNÇÃO TEMPOROMANDIBULAR: UMA REVISÃO DE ESCOPO

FIBROMYALGIA AND TEMPOROMANDIBULAR DISORDER: A SCOPING REVIEW

Tenille Dal Bosco^{1,2} , Iraci L. S. Torres^{1,2} , Dirson João Stein^{1,2} ,
Fabrício Finamor de Oliveira³ 

RESUMO

A fibromialgia é uma síndrome complexa com alterações nociplásticas, caracterizadas por hiperalgesia e alodinia, frequentemente acompanhada pela presença de dor orofacial. Estudos têm demonstrado alta prevalência de disfunção temporomandibular (DTM) em pacientes fibromiálgicos, como fator etiológico ou agravante. O objetivo desta revisão de literatura foi identificar os mecanismos modulatórios comuns à fibromialgia e à DTM, e identificar diferentes modalidades de tratamento para os pacientes fibromiálgicos. Foram utilizados 69 artigos dos últimos 5 anos, além de 4 artigos conceituais anteriores a este período. Identificou-se que os principais fármacos utilizados para os sintomas de fibromialgia são pregabalina, amitriptilina, antidepressivos duais, tramadol, baixas doses de naltrexona e canabinoides. A associação de fármacos pode ser útil para aumentar a eficácia do tratamento e reduzir as doses dos mesmos. Por outro lado, novas terapias não farmacológicas, como as técnicas modulatórias não-invasivas, surgem como opções promissoras, promovendo alterações neurológicas importantes no tratamento. Conclusão: Há diversas opções terapêuticas farmacológicas e não-farmacológicas disponíveis no tratamento do paciente fibromiálgico para o especialista em DTM. Portanto, a combinação de diferentes abordagens pode auxiliar na obtenção de um protocolo individualizado, adequado às necessidades do paciente.

Palavras-chave: *Fibromialgia; Disfunção temporomandibular; Dor Orofacial; Dor nociplástica; Tratamento da fibromialgia*

ABSTRACT

Fibromyalgia is a complex syndrome with nociplastic changes, characterized by hyperalgesia and allodynia, often accompanied by the presence of orofacial pain. Studies have shown a high prevalence of temporomandibular disorders (TMD) in fibromyalgia patients, as an etiological or aggravating factor. The aim of this review was to identify the modulatory mechanisms common to fibromyalgia and TMD, and to identify different treatment modalities for fibromyalgia patients. 69 articles from the last five years were included, in addition to 4 conceptual articles prior to this date. The main drugs used for fibromyalgia symptoms are pregabalin, amitriptyline, dual antidepressants, tramadol, low-dose naltrexone and cannabinoids. The combination of drugs may be useful in improving treatment efficacy and for reducing the drug's dose. On the other hand, new non-pharmacological therapies, such as non-invasive modulatory techniques, appear as promising options for treatment, promoting important neuroplastic alterations. Conclusion: Several pharmacological and non-pharmacological therapeutic alternatives are available for specialists in TMD. Therefore, combining therapy approaches can help create individualized protocols that are more effective at meeting the demands of fibromyalgia patients.

Keywords: *Fibromyalgia; Temporomandibular disorders; Orofacial pain; Nociplastic pain; fibromyalgia treatment*

Clin Biomed Res. 2023;43(1):47-57

1 Laboratório de Farmacologia da Dor e Neuromodulação: Investigações Pré-Clinicas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Porto Alegre, RS, Brasil.

2 Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Porto Alegre, RS, Brasil.

3 Associação Brasileira de Odontologia – Seção Rio Grande do Sul. Porto Alegre, RS, Brasil.

Autor correspondente:

Tenille Dal Bosco
tedalbosco@yahoo.com.br
Laboratório de Farmacologia da Dor e Neuromodulação: Investigações Pré-Clinicas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Rua Ramiro Barcelos, 2350
90035-903, Porto Alegre, RS, Brasil.

INTRODUÇÃO

A fibromialgia é uma doença reumatológica com uma prevalência que varia entre 2% e 8%, dependendo dos critérios utilizados, e acomete principalmente mulheres, em uma proporção de 3:1 (similar a outras doenças crônicas), podendo se manifestar em qualquer idade¹. É uma condição complexa, envolvendo alterações no processamento neural e fatores neurobiológicos que a correlacionam com dor nociplástica, apresentando amplificação dos estímulos nociceptivos, diferente de dor nociceptiva e de dor neuropática. Esta condição é decorrente de um desequilíbrio nas vias excitatórias e inibitórias, resultando em uma hipersensibilidade decorrente do aumento de neurotransmissores excitatórios em áreas importantes para a modulação da dor². Em contraste, a dor nociceptiva é decorrente da ativação de nociceptores periféricos em resposta a um estímulo nocivo, enquanto a dor neuropática é causada por uma lesão ou doença do sistema nervoso somatossensorial³.

É importante salientar que a dor, definida pela Associação Internacional para Estudo da Dor como uma experiência sensorial e emocional desagradável associada, ou semelhante àquela associada, com dano tecidual real ou potencial, é um fenômeno multidimensional e uma experiência individual⁴. As dores crônicas são caracterizadas pela presença de hiperalgesia ou alodinia, e também por interações entre fatores neurobiológicos e psicossociais, com potencial de reversão⁵. Hiperalgesia é caracterizada por uma resposta exacerbada a um estímulo doloroso, onde acontece um aumento difuso da sensibilidade nos pacientes, não só no local da lesão, mas também em áreas adjacentes. Já na alodinia ocorre a percepção de dor a um estímulo não doloroso. Um paciente com dor nociplástica pode apresentar, conjuntamente, dor neuropática e nociceptiva, contribuindo para as características clínicas da fibromialgia³.

Fibromialgia e disfunção temporomandibular (DTM) geralmente coexistem nos sintomas clínicos e, semelhante a outras dores crônicas, são mais comuns em mulheres e possuem alta relação de comorbidade como insônia, síndrome do intestino irritável, sintomas somáticos e alterações psicológicas⁶. A DTM é a mais frequente dor crônica que acomete a região orofacial, afetando de 5 a 12% da população⁷. O paciente com fibromialgia pode apresentar DTM como um sintoma inicial da doença, tornando de extrema importância que o dentista esteja atento às implicações da síndrome em face, uma vez que o tratamento precisa ser multimodal e integrativo⁷. Desta forma, o objetivo desta revisão de literatura foi identificar os mecanismos modulatórios comuns à fibromialgia

e à DTM, e identificar diferentes modalidades de tratamento para os pacientes fibromiálgicos.

ESTRATÉGIAS PARA LOCALIZAR E SELECIONAR INFORMAÇÕES

A busca foi realizada nas bases de dados SciELO e PubMed em julho de 2022. Além de artigos encontrados diretamente nas bases de dados, as referências dos artigos selecionados foram revisadas para localizar outros estudos não contemplados na busca. Foi realizada uma revisão de escopo e foram selecionados artigos completos e em inglês, relacionando fibromialgia e DTM, suas manifestações de dor nociplástica, além de características e tratamentos da síndrome fibromiálgica. Foram selecionados 190 artigos, e destes, foram utilizados na revisão 69 artigos publicados nos últimos 5 anos (2017-2022), contemplando os tratamentos recentes. Além disso, para demonstrar a evolução da classificação dos critérios diagnósticos da fibromialgia, foram incluídos 4 artigos de anos anteriores⁸⁻¹¹. Os descritores utilizados para a busca foram: fibromialgia, desordem temporomandibular, dor nociplástica e tratamento da fibromialgia.

RESULTADOS

Nesta revisão foram utilizados 69 artigos dos últimos 5 anos, além de 4 artigos conceituais anteriores a este período. Estudos têm demonstrado alta prevalência de DTM em pacientes fibromiálgicos, como fator etiológico ou agravante. Também foi verificado que DTM e fibromialgia apresentam um mecanismo central e fatores predisponentes em comum. Os principais fármacos utilizados para os sintomas de fibromialgia são pregabalina, amitriptilina, antidepressivos duais, tramadol, baixas doses de naltrexona e canabinoides. A associação de fármacos pode ser útil para aumentar a eficácia do tratamento e reduzir as doses dos mesmos. Por outro lado, novas terapias não farmacológicas, como as técnicas modulatórias não-invasivas, surgem como opções promissoras, promovendo alterações neuroplásticas importantes no tratamento.

Fibromialgia

Fibromialgia é uma síndrome caracterizada por um grupo de sintomas característicos, como dor crônica difusa, fadiga física e mental, transtornos de sono e alterações funcionais, envolvendo primariamente, mas não unicamente, o sistema musculoesquelético¹². Esta síndrome afeta pelo menos 3 quadrantes corporais mais o esqueleto axial, variando o local e a severidade. É melhor compreendida como uma condição biopsicossocial, com uma improvável única fisiopatologia⁵. A fibromialgia parece ser mais comum

em mulheres do que em homens pelas seguintes razões: maiores níveis de ansiedade e depressão, comportamento diferenciado em resposta à dor, vias ascendentes hiper-responsivas e efeitos hormonais relacionados ao ciclo menstrual¹³. Adicionalmente à hipersensibilidade dolorosa, os indivíduos fibromiálgicos podem ter hipersensibilidade a todas as modalidades sensoriais (como luz, som, odor e paladar) com sintomatologia relativa à maioria dos órgãos e sistemas. Também podem apresentar alteração na resposta opioidérgica endógena, contribuindo para o processo de sensibilização central¹⁴.

A fibromialgia não se enquadra na definição mecanicista de doença, sendo seu diagnóstico essencialmente clínico, pois não há exames laboratoriais que a identifiquem. O diagnóstico é obtido por meio do relato dos sintomas pelos pacientes, exame físico (identificação dos pontos de dor característicos) e por exclusão de outras doenças. O critério de diagnóstico, estabelecido inicialmente em 1990⁸, foi baseado na dor generalizada em pontos sensíveis, por pelo menos 3 meses (11 de 18). Em 2010 os critérios foram alterados⁹ e a fibromialgia passou a ser considerada uma doença com múltiplos sintomas, eliminando o exame de pontos sensíveis para o diagnóstico. O critério foi simplificado em 2011¹⁰, reduzindo a lista de sintomas associados. Em 2016¹¹, foi realizada uma nova revisão do critério diagnóstico incluindo presença, por pelo menos 3 meses, de dor em 4 de 5 regiões (4 quadrantes + esqueleto axial); WPI (widespread index – índice de dor generalizada) ≥ 7 e SSS (severity symptoms scale escala de severidade dos sintomas) ≥ 5 ou WPI de 4-6 e SSS ≥ 9 , sendo válido independentemente de outros diagnósticos concomitantes. Também foram considerados no diagnóstico, sono não restaurador, fadiga, dor abdominal, alterações cognitivas e transtornos de humor. Em um estudo recente¹⁵, os autores sugerem que o paciente seja primeiro examinado para dor crônica difusa e, na confirmação desta, sejam avaliados outros sintomas de fibromialgia.

Recentemente, a fibromialgia foi classificada em primária, uma desordem dominante que ocorre na ausência de outra doença dolorosa importante, e secundária, que ocorre na presença de outra doença dolorosa importante ou dominante. No entanto, não é sabido se a severidade é a mesma em ambos os tipos de fibromialgia¹⁶. É comum, nos pacientes com fibromialgia, a presença de outras comorbidades como cefaleia, dismenorrea, síndrome de uretra irritável, síndrome do intestino irritável, cervicálgia, lombalgia e DTM¹². Estresse crônico e doenças crônicas que cursam com a dor, como artrite reumatoide, podem ser o gatilho para o início dos sintomas da fibromialgia em indivíduos predispostos. Além disso, existe uma relação bidirecional entre fibromialgia e alterações de sono, ansiedade ou depressão.

Alteração na qualidade do sono está relacionada com a severidade da dor e com a fadiga, influenciando na sintomatologia da fibromialgia. É importante salientar que pacientes com dor crônica apresentam eixos simpático-adrenal e hipotálamo-hipófise-adrenal ativados e, conseqüentemente, alto nível de estresse resultando em alterações de sono e baixa qualidade de vida.

Como um quadro de dor crônica, a fibromialgia tem sua origem em mecanismos bottom-up, da periferia até o sistema nervoso central (SNC), e top-down, do SNC para a periferia, contribuindo para a ocorrência de transtornos psicológicos. Fibromialgia altera a qualidade de vida dos indivíduos, implicando em problemas físicos, psicológicos e sociais, impactando nas relações interpessoais, trabalho, atividades diárias, saúde mental e cognição dos pacientes¹⁷. Diversos estudos mostram a associação entre fibromialgia e estresse físico e mental^{17,18}, geralmente os pacientes apresentam estados emocionais negativos e sofrimento, culminando em pensamento catastrófico. Estresse crônico e emoções negativas são considerados ativadores de inflamação neurogênica na fibromialgia¹⁹, que pode ser resultante da ativação das células gliais por sinapses excitatórias, sendo um importante fator no processo de sensibilização central²⁰. A patofisiologia da fibromialgia é relacionada com: a. alterações no processo nociceptivo; b. desequilíbrio entre os níveis de citocinas pró-inflamatórias [ex. fator de necrose tumoral alfa, interleucinas (IL-1, IL-6)] e anti-inflamatórias (ex. IL-4, IL-10); c. alterações em sistemas dopaminérgico e serotoninérgico; d. aumento da substância P¹⁸. A liberação de agentes biologicamente ativos leva à ativação de nociceptores e conseqüentemente do sistema imunológico, promovendo vários sintomas reportados por pacientes fibromiálgicos, como edema, hiperalgesia, disestesia, prejuízo cognitivo e fadiga²¹.

A hipervigilância e a catastrofização podem alterar a modulação da dor e afetar a intensidade da dor subjetiva, por diminuição do sistema inibitório descendente, assim como da ativação de áreas cerebrais relacionadas ao controle da dor²². Neste processo, a diminuição global das vias inibitórias relacionadas à dor permite que estímulos de baixa intensidade, ou não-nociceptivos, sejam processadas em estruturas pré-corticais e corticais envolvidas no processo afetivo e cognitivo da dor, resultando em um aumento da percepção dolorosa²³. Isto resulta em um aumento da excitabilidade neuronal e diminuição da inibição descendente aumentando os inputs (entradas) nociceptivos no corno dorsal da medula espinhal e na ponte, modificando o processamento sensorial central e amplificando a resposta nociceptiva. Esse fenômeno tem sido confirmado em estudos clínicos que utilizam neuroimagem

ou medidas de níveis de neurotransmissores que influenciam na transmissão sensorial e na resposta à dor². Desta forma, a fibromialgia é associada a alterações nociplásticas como hiperalgesia e alodinia, características de sensibilização central. Há ainda, evidência de envolvimento do sistema nervoso periférico, com alterações estruturais e funcionais em pequenas fibras, resultando em prejuízo seletivo de fibras C não-mielinizadas e fibras finas mielinizadas A que mediam a dor e as variações de temperatura. A prevalência de neuropatia de pequenas fibras em pacientes com fibromialgia é de 49%, com diminuição do limiar nociceptivo em tecido cutâneo, subcutâneo e muscular²⁴.

Fibromialgia e DTM

Fibromialgia e DTM têm características clínicas em comum, como a evolução crônica, patofisiologia não completamente esclarecida, graves impactos físicos e psicológicos, e fatores predisponentes²⁵. Há um crescente aumento no número de estudos buscando a relação entre estes dois quadros de dor crônica, nos quais tem sido demonstrado um maior envolvimento do sistema estomatognático na fibromialgia^{15,26}. Foi encontrada uma maior prevalência de DTM em pacientes com fibromialgia comparado com pacientes com outras doenças que também podem estar associadas à DTM (migrânea, neuralgia trigeminal, entre outros)²⁵. Alterações musculares do sistema mastigatório são os sintomas mais comuns encontrados em pacientes fibromiálgicos²⁵.

Estudos epidemiológicos demonstram uma incidência de DTM muscular entre 71% e 94% em pacientes com fibromialgia. No entanto, em DTM articular, esta incidência diminui para aproximadamente 19%. Por outro lado, a prevalência de fibromialgia em pacientes com DTM varia entre 10% e 18,4%, apresentando menor limiar nociceptivo e maiores problemas funcionais⁶. A origem de mais de uma condição dolorosa no mesmo paciente pode ter a mesma etiologia ou resultar de predisposição à manifestação de fatores físicos e/ou psicológicos, envolvendo interações de sintomas e aumento da dor. A sequência temporal de aparecimento das diferentes condições é difícil de ser estabelecida e não possibilita evidenciar causalidade²⁶.

Fibromialgia e DTM compartilham uma etiologia neuroinflamatória, embora com alguns diferenciais, com possível envolvimento da via serotoninérgica na alteração da percepção da dor⁶. Também tem sido sugerido o envolvimento de disfunção mitocondrial, produzindo estresse oxidativo e, conseqüentemente, sensibilização periférica e central, promovendo diminuição no limiar de dor nestes pacientes⁶. A dor orofacial muscular e articular impacta nos sintomas da fibromialgia devido ao estímulo periférico constante. Tem sido sugerido que a hipersensibilidade na dor

orofacial é resultante de alterações plásticas em neurônios trigeminiais, células da glia (células satélite, microglia e astrócitos) e células do sistema imunológico (macrófagos e neutrófilos), o que promove a desinibição de neurônios em nível central e periférico²⁷.

De acordo com a literatura, a fibromialgia pode levar aos sintomas de DTM, ou pelo menos pode ser um fator etiológico ou agravante. Desta forma, é muito importante enfatizar a necessidade de considerar os sintomas de DTM no diagnóstico de fibromialgia⁶. Também é essencial tratar suas implicações sistêmicas nos pacientes com DTM, e reduzir os sintomas das outras comorbidades que cursam com dor, diminuindo a sinalização nociceptiva ao SNC. Tem sido demonstrado que o tratamento de fontes periféricas musculares, miofasciais e viscerais melhoram os sintomas da fibromialgia²⁸. Procedimentos como agulhamento seco e bloqueio anestésico ao reduzir a dor local reduzem o input de estímulos dolorosos nas áreas do SNC²⁹.

Manejo clínico da fibromialgia

A complexidade dos mecanismos centrais na fibromialgia torna seu tratamento também complexo, necessitando de abordagens multidisciplinares para melhorar a qualidade de vida do paciente, já que esta síndrome não tem cura. É importante conscientizar os pacientes que, embora debilitante, a fibromialgia é uma condição não progressiva e que não induz dano tecidual periférico sem, no entanto, subestimar seu sofrimento¹². Quanto mais os pacientes estejam informados sobre suas condições, maior será a adaptação e melhor será o prognóstico. Incluir o paciente como protagonista do seu tratamento e construir uma rede de apoio são fundamentais para o enfrentamento da doença. Além disso, o comprometimento do paciente em seu tratamento tem papel predominante, assim como o desenvolvimento de técnicas individuais e de novas abordagens para aumentar a qualidade de vida³⁰.

Os protocolos terapêuticos devem ser diferenciados e individualizados, tanto no planejamento, desenvolvimento e na priorização de alternativas de tratamento. Para tanto, é necessário classificar os pacientes quanto à sua queixa principal, se dor ou acentuado componente psicológico (principalmente sintomas de ansiedade e depressão). Nesse caso, os pacientes com sensibilização central mediada por mecanismo top-down se beneficiam de terapias cujo alvo é o SNC. Já os pacientes nos quais a mediação ocorre por mecanismo bottom-up, têm maiores benefícios com tratamentos que agem em mediadores periféricos¹⁴.

Tratamentos não-farmacológicos

A abordagem terapêutica é multimodal e multidisciplinar, onde tratamentos não-farmacológicos e farmacológicos têm um papel sinérgico no manejo

do paciente. Existem diversas alternativas de tratamentos, algumas com comprovação científica, outras que demandam mais estudos para obter validação. Nesta revisão são abordadas as modalidades com maiores graus de evidência científica, comprovadas por ensaios clínicos. O diagnóstico precoce favorece a eficácia dos tratamentos não-farmacológicos como a psicoterapia, especialmente terapia cognitiva comportamental (TCC), e condicionamento físico¹². Exercícios físicos melhoram a dor, a qualidade do sono, os sintomas depressivos e a qualidade de vida¹⁸. Perda de peso, exercícios aeróbicos e de força, assim como modificações na dieta são fatores importantes modificadores do curso da doença³¹. Embora o consumo de uma dieta saudável e de vitaminas possa ser uma tática promissora para tratar a fibromialgia, não existem dados suficientes para o desenvolvimento de protocolos eficazes³². Como terapias não-farmacológicas podem ser citadas também a higiene do sono, atividades de lazer e uma vida social ativa¹².

A última recomendação da European League Against Rheumatism para a fibromialgia corrobora a importância do exercício físico nesses pacientes. Ela recomenda que a terapia não-farmacológica deve ser a primeira linha de tratamento da síndrome, iniciando com educação e informação ao paciente. Caso estas não sejam suficientes, deve-se indicar o exercício físico graduado, que pode ser associado a outras terapias não-farmacológicas, como hidroterapia e acupuntura. Na observação de resultados ainda insatisfatórios, deve-se adequar o tratamento de forma individualizada. Em casos de dor relacionada à depressão e ansiedade, recomenda-se o emprego de psicoterapias, como a TCC, bem como tratamento psicofarmacológico em pacientes mais graves. Já a dor severa e alterações de sono devem ser tratados com terapia farmacológica. Além disso, indivíduos com incapacidade grave devem ser acompanhados em programas de reabilitação multimodal³¹.

Recente revisão indica resultados controversos, uma vez que há estudos demonstrando que a acupuntura induziu um efeito de leve a moderado na melhora da dor e da fadiga, e outros que não encontraram diferença entre acupuntura e sham acupuntura na melhora do sono, bem-estar global, redução da dor ou da fadiga em pacientes com fibromialgia³³. O efeito analgésico da acupuntura na fibromialgia parece estar relacionado a mudanças nos níveis de serotonina plasmática³⁴. Apesar de se mostrar segura para pacientes fibromiálgicos, há uma carência de evidências clínicas sobre a acupuntura na melhora da qualidade de vida em curto e longo prazo³⁵.

Mais recentemente, estão sendo testados outros tratamentos não farmacológicos nesta área. A oxigenoterapia hiperbárica, por exemplo, facilita a

entrega de oxigênio para os tecidos periféricos pelo aumento da pressão de oxigênio no sistema arterial, diminuindo a liberação de mediadores inflamatórios. Esta terapia pode ser adjuvante no tratamento da fibromialgia, visto que existe a hipótese de que a hipóxia causa degeneração muscular, redução de ATP (adenosina trifosfato) e aumento de ácido lático, colaborando com o desenvolvimento de dor crônica³⁶. Esta terapia induz significativo efeito anti-inflamatório, reduzindo a produção de células gliais e mediadores inflamatórios, responsável pelo alívio da dor em condições crônicas. Concomitantemente, ocorre liberação de óxido nítrico e de opioides endógenos também envolvidos na antinocicepção³⁷.

Dentre os métodos não-farmacológicos empregados encontram-se as técnicas de neuromodulação, com destaque para a estimulação cerebral não invasiva (NIBS), muito estudada nos últimos 30 anos para o controle da dor crônica. São exemplos de NIBS, a Estimulação Magnética Transcraniana (EMT) e a Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua (ETCC). Essas técnicas são conhecidas, respectivamente, por induzir despolarização/hiperpolarização de membrana e por alterar o potencial da membrana celular. Ambas podem modular regiões de processamento de dor, promovendo mudanças plásticas que auxiliam no controle da dor, sendo indicadas no tratamento da fibromialgia³⁸.

Com a evolução de técnicas eletrofisiológicas e de neuroimagem, avanços importantes estão sendo obtidos em relação às alterações funcionais de áreas cerebrais relacionadas às manifestações clínicas da fibromialgia. A ênfase tem sido dada à busca de novos tratamentos relacionados com as áreas cerebrais envolvidas no processamento e no controle da dor (córtices pré-frontal, insular e região do cíngulo posterior), que podem estar alteradas em pacientes fibromiálgicos. Utilizando correntes elétricas fracas, a funcionalidade destas áreas pode ser acessada diretamente, ou através de áreas conectadas, como o córtex motor ou córtex pré-frontal dorsolateral³⁹.

Tem sido demonstrado que a ETCC, uma técnica de neuromodulação não invasiva, é efetiva principalmente na modulação da dor em pacientes com fibromialgia e alguns efeitos positivos em sintomas cognitivos e afetivos³⁹. Prévio estudo sugere que a estimulação do campo neural occipital pode ser responsável pelo recrutamento do sistema inibitório descendente, contribuindo com a modulação da dor⁴⁰. Além disso, uma meta-análise indica que a aplicação de ETCC em 10 sessões foi capaz de reduzir a intensidade da dor na fibromialgia⁴¹.

Tratamentos farmacológicos

A literatura sugere que uma terapêutica multidisciplinar, baseada na combinação de terapias farmacológicas

e não-farmacológicas, melhora a qualidade de vida e reduz a dor e outros sintomas relacionados à fibromialgia¹⁸. Entretanto, a aderência dos pacientes fibromiálgicos às terapias não-farmacológicas pode ser dificultada pela dor intensa, fadiga, prejuízo no sono e na cognição. Desta forma, o tratamento farmacológico prévio à realização de terapias não-farmacológicas pode auxiliar na refratariedade destes pacientes³⁸.

Anti-inflamatórios não-esteroidais (AINES) e opioides

Considerando que, até o momento, a fibromialgia é uma síndrome dolorosa crônica idiopática, o tratamento é baseado na remissão/redução dos sintomas³³. Analgésicos clássicos, anti-inflamatórios e corticoides podem ser utilizados na fase aguda da doença, em associação a outros fármacos, porém não são efetivos cronicamente e são relacionados a efeitos adversos que limitam seu uso²⁶. A ciclobenzaprina, um relaxante muscular, é indicada para diminuir a dor muscular e melhorar o padrão de sono, mas não atua sobre a fadiga¹². O uso de opioides no tratamento da fibromialgia é limitado, devido à dependência e à tolerância farmacológica. O sistema opioide endógeno de pacientes fibromiálgicos apresenta-se hiporresponsivo, com regulação negativa de seus receptores em regiões do SNC envolvidas na modulação da dor (incluindo núcleo accumbens, amígdala e cingulado dorsal)¹². Entre os fármacos opioides mais utilizados no tratamento da fibromialgia está o tramadol, um agonista de receptor opioide e inibidor fraco da recaptção de serotonina e norepinefrina³¹. Além do uso isolado, o tramadol pode ser associado ao paracetamol, mostrando uma melhora na qualidade de vida dos pacientes fibromiálgicos em relação ao placebo³¹. No entanto, esta associação não afeta significativamente a qualidade de sono e os sintomas depressivos⁴², o mesmo ocorrendo quando associado a um antidepressivo.

Por outro lado, a naltrexona em doses baixas (BDN, 1 a 5 mg/dia), um antagonista opioide, tem se mostrado uma alternativa de tratamento com efeito neuroprotetor na fibromialgia⁴³. Sua ação na dor ocorre por meio de bloqueio de receptor opioide, levando a um aumento da expressão destes receptores no SNC, aumentando a ação de opioides endógenos e pelo efeito anti-inflamatório, mediado pela inibição do receptor TLR4 nos astrócitos e nas células da microglia, inibindo a cascata de citocinas inflamatórias envolvida no desenvolvimento e na manutenção da dor crônica⁴⁴. Prévio estudo⁴⁵ demonstrou 15% de redução da dor relacionada à fibromialgia e 18% de redução dos sintomas em geral, após um período de 8 semanas de uso de BDN, com redução dos níveis de várias citocinas pró-inflamatórias. Em outro artigo foi relatado que dois ensaios clínicos

pequenos demonstraram que BDN de 4,5 mg diárias apresentou melhora na dor significativamente maior do que o placebo⁴⁶.

Soin et al.⁴⁷, em uma revisão sistemática, concluíram que a dor foi aliviada pelo menos parcialmente pelo tratamento com naltrexona, e que houve melhora na fadiga, na disfunção do sono e no humor.

Fármacos adjuvantes

Fármacos de ação central, como antidepressivos e anticonvulsivantes inibem a liberação de neurotransmissores excitatórios e/ou ativam vias inibitórias descendentes promovendo uma diminuição na hiperexcitabilidade neuronal, modulando a resposta nociceptiva exacerbada, características da síndrome fibromiálgica. Até o momento, somente dois fármacos estão aprovados pela ANVISA para o seu tratamento: pregabalina e duloxetine. A Food and Drug Administration, uma agência federal do Departamento de Saúde e Serviços Humanos dos Estados Unidos, acrescenta o milnaciprano nesta lista¹².

Antidepressivos

Os antidepressivos constituem um tratamento efetivo para transtornos de humor e ansiedade, os quais são comuns em pacientes com fibromialgia e impactam negativamente na qualidade de vida. Fibromialgia e transtornos de humor compartilham alterações patofisiológicas e podem responder a tratamentos similares. Por exemplo, a disfunção de neurotransmissão monoaminérgica central pode ser um dos fatores etiológicos compartilhados entre as duas doenças. Além disso, alguns antidepressivos têm outros mecanismos de ação, incluindo antagonismo do receptor NMDA e bloqueio de canais iônicos, como canais de sódio e cálcio, relacionados a alterações nociceptivas. Antidepressivos tricíclicos, como a amitriptilina e nortriptilina, tem largo uso no tratamento da fibromialgia, visto que agem em múltiplos alvos nociceptivos e sensoriais, em níveis periférico e central. São recomendados para melhorar a dor, o sono e a fadiga, com um impacto positivo na qualidade de vida⁴⁸.

Modelos animais de dor crônica, desenvolvidos para simular a sensibilização central, demonstraram que a inibição da recaptção de serotonina e da norepinefrina tem melhores efeitos analgésicos do que a inibição de um deles⁴⁸. Além disso, estudos clínicos têm demonstrado que os antidepressivos duais, como duloxetine e milnaciprano, e antidepressivos tricíclicos, como a amitriptilina, são efetivos no tratamento da dor na fibromialgia. A duloxetine atua no funcionamento serotoninérgico e noradrenérgico aumentando os níveis de serotonina e norepinefrina no SNC. A dosagem inicial recomendada é de 30 mg/dia, que pode chegar a até 120 mg diários. Em uma revisão com meta-análise conduzida por Lian et al.⁴⁹,

foi demonstrado que a duloxetina é mais efetiva do que o placebo no alívio da dor dos pacientes. Porém, seu benefício foi contrastado pelos frequentes efeitos adversos, como náusea, constipação e cefaleia, mas raramente com severidade (menos de 1 em 5 participantes). Uma revisão sistemática recente encontrou que 17% dos pacientes com fibromialgia em uso de duloxetina apresentaram efeitos colaterais⁵⁰. Outro estudo demonstrou que a duloxetina é mais indicada para pacientes com transtorno de humor e para idosos⁴⁸, mostrando-se mais efetiva do que a pregabalina nos sintomas físicos, como dor, mas com efeito similar nos transtornos mentais⁵¹. Foi também demonstrado que apenas uma minoria de pacientes parece ter benefícios com duloxetina e milnaciprano e não existe evidência suficiente sobre o uso de desvenlafaxina e venlafaxina⁵². Alívio na dor e redução da fadiga não foram clinicamente relevantes em 50% ou mais com duloxetina e milnaciprano, e não houve melhora na qualidade de vida⁵³. Ainda sobre o milnaciprano, não foi encontrada diferença significativa entre o seu uso e o de placebo⁵⁴. A mirtazapina é um antidepressivo atípico com atividade noradrenérgica, serotoninérgica e anti-histamínica, justificando seu efeito sedativo. A dose de 15-30 mg/dia tem sido efetiva e segura para melhorar o sono, a dor e a qualidade de vida em pacientes fibromiálgicos⁵⁵. Já outro estudo com mirtazapina revelou uma modesta eficácia no alívio da dor, porém com uma alta incidência de efeitos colaterais, como sonolência e aumento de peso⁵⁶.

Os antidepressivos inibidores seletivos da recaptação da serotonina aumentam a disponibilidade deste neurotransmissor, reduzindo sintomas associados com a sua deficiência, como dor, fadiga e déficits cognitivos. Este grupo de fármacos apresenta-se como uma alternativa para pacientes intolerantes aos efeitos induzidos pelo bloqueio de receptores colinérgicos (sedação, xerostomia, constipação intestinal, entre outros) e do bloqueio de receptores histamínicos (sedação, xerostomia, ganho de peso, entre outros) característicos do uso de antidepressivos tricíclicos. Benzodiazepínicos e outros fármacos hipnóticos são indicados para terapias curtas na melhora do sono, mas não têm eficácia na dor da fibromialgia³¹. A quetiapina é um fármaco antipsicótico, mas também pode ser usada no tratamento da depressão. Não existe evidência de que seu benefício para a fibromialgia seja superior ao da amitriptilina. Porém, alguns pacientes podem ter redução da dor, melhora na qualidade do sono, nos sintomas depressivos e na qualidade de vida. Efeitos colaterais como sonolência e aumento de peso podem limitar seu uso⁵⁷.

Anticonvulsivantes

Os anticonvulsivantes reduzem a liberação de neurotransmissores e peptídeos excitatórios, incluindo o

glutamato e a substância P, ações estas envolvidas no efeito analgésico, anticonvulsivante e ansiolítico. A pregabalina e a gabapentina são estruturalmente análogos ao neurotransmissor GABA, modulando os canais de cálcio dependentes de voltagem, diminuindo o influxo de cálcio nos terminais nervosos e a liberação de neurotransmissores excitatórios. A gabapentina tem efeitos incertos na fibromialgia⁵⁸, porém costuma ser prescrita, possivelmente devido ao menor preço em relação a outros anticonvulsivantes⁵⁹. A pregabalina, primeiro fármaco aprovado pelo FDA para tratar fibromialgia, demonstrou benefício em relação ao placebo na redução da dor e na qualidade do sono, mas não na melhora da fadiga. É prescrita na dose de 150-600 mg, 2 a 3×/dia²⁴, sendo efetiva e segura, provavelmente devido à inibição da liberação do glutamato⁶⁰. Também foi encontrado aumento dos níveis de norepinefrina em ratos com mialgia induzida por reserpina tratados com pregabalina⁶¹. Uma revisão sistemática mostrou que uma minoria dos pacientes teve uma redução de dor com uma dose diária de 300 a 600 mg de pregabalina em um período de acompanhamento de 12 a 26 semanas, com efeitos adversos toleráveis⁶². O efeito colateral mais presente é a sonolência^{60,63}. Pacientes com dor associada a déficits no sono de ondas lentas e sensibilização central podem ter maiores benefícios com o uso da pregabalina⁶⁴. A pregabalina pode ser associada à suplementação de Coenzima Q10, reduzindo a atividade do SNC, diminuindo o estresse oxidativo mitocondrial, aumentando os níveis antioxidantes e diminuindo a inflamação⁶⁵.

Outras opções farmacológicas

Canabinoides

O uso de canabinoides tem sido avaliado no tratamento dos sintomas da fibromialgia. O sistema canabinoide tem múltiplas funções com efeitos estabilizadores no organismo, incluindo modulação de dor e estresse³³. Os canabinoides atuam em receptores endocanabinoides induzindo efeito analgésico e anti-inflamatório. Enquanto o tetrahydrocannabinol (THC) atua como agonista dos receptores endocanabinoides, modulando a nocicepção, a cognição e o funcionamento motor, o D'9-tetrahydrocannabinol (CBD) modula o humor e a cognição. Canabinoides são divididos em fitocanabinoides, como o canabidiol (CBD) e canabinoides sintéticos, como o dronabinol. Em alguns estudos os pacientes relatam melhora na dor, no sono e na qualidade de vida^{66,67}. Por outro lado, outro estudo não encontrou redução significativa da dor, comparado com placebo⁶⁸. Um estudo recente⁶⁹, duplo-cego, randomizado, controlado por placebo, conduzido com 17 mulheres por oito semanas, para determinar os benefícios do óleo de cannabis rico em THC, indicou que os fitocanabinoides podem

ser uma terapia de baixo custo e bem tolerada para reduzir os sintomas e melhorar a qualidade de vida dos pacientes com fibromialgia.

Futuros estudos ainda são necessários, com avaliações a longo termo e com diferentes classes de canabinoides⁶⁹. Em uma revisão sistemática⁷⁰ foi encontrado de moderado a alto nível de evidência da eficácia dos canabinoides para o tratamento de pacientes com dor crônica. A via de administração na maioria dos estudos incluídos foi oral ou via mucosa oral, no entanto a via inalatória parece ser a de ação mais rápida. O tratamento deve ser considerado após discussão sobre os possíveis efeitos colaterais, especificamente tontura, sonolência e alterações visuais. Os resultados sugeriram que o uso medicinal de canabinoides deve ser melhor investigado para tratamento de dor crônica, tanto em um tratamento único quanto em combinação com outros tratamentos usuais, como opioides ou anticonvulsivantes, com melhor avaliação sobre possíveis efeitos adversos relacionados. Porém, é interessante observar que o uso de cannabis e CBD são relacionados ao desenvolvimento de transtornos mentais e prejuízos cognitivos como perda de memória⁶⁶.

Pacientes fibromiálgicos frequentemente não apresentam boa adesão ao tratamento em longo prazo, podem apresentar efeitos adversos que limitam o tratamento e consequentemente serem tratados inadequadamente⁷¹. Não há um fármaco com eficácia plena em todos os sintomas e que não produza efeitos adversos que promovam a descontinuidade do tratamento⁷². As associações de fármacos podem ser úteis, no entanto é necessário observar as possíveis interações farmacológicas. Por exemplo, a associação de inibidores da recaptção da serotonina e noradrenalina, como a amitriptilina e a duloxetina, a um inibidor da recaptção de serotonina, como a fluoxetina e o tramadol (um inibidor fraco da recaptção de serotonina), pode induzir síndrome serotoninérgica, uma condição potencialmente fatal⁷².

REFERÊNCIAS

1. Sarzi-Puttini P, Giorgi V, Atzeni F, Gorla R, Kosek E, Choy EH, et al. Fibromyalgia position paper. *Clin Exp Rheumatol*. 2021;39(3 Suppl 130):186-93.
2. O'Brien AT, Deitos A, Triñanes Pego Y, Fregni F, Carrillo-de-la-Peña MT. Defective endogenous pain modulation in fibromyalgia: a meta-analysis of temporal summation and conditioned pain modulation paradigms. *J Pain*. 2018;19(8):819-36.
3. Kosek E, Cohen M, Baron R, Gebhart GF, Mico JA, Rice ASC, et al. Do we need a third mechanistic descriptor for chronic pain states? *Pain*. 2016;157(7):1382-6.
4. Raja SN, Carr DB, Cohen M, Finnerup NB, Flor H, Gibson S, et al. The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. *Pain*. 2020;161(9):1976-82.
5. Popkirov S, Enax-Krumova EK, Mainka T, Hoheisel M, Hausteiner-Wiehle C. Functional pain disorders – more than nociplastic pain. *NeuroRehabilitation*. 2020;47(3):343-53.
6. Moreno-Fernández M, Jiménez-Castellanos E, Iglesias-Linares A, Bueso-Madrid D, Fernández-Rodríguez A, Miguel M. Fibromyalgia syndrome and temporomandibular disorders with muscular pain. A review. *Mod Rheumatol*. 2017;27(2):210-6.
7. Barjandi G, Kosek E, Hedenberg-Magnusson B, Velly AM, Ernberg M. Comorbid conditions in temporomandibular disorders myalgia and myofascial pain compared to fibromyalgia. *J Clin Med*. 2021;10(14):3138.
8. Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, Bennett RM, Bombardier C, Genderson DL, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of

Melatonina

A revisão sistemática de Hemati et al.⁷³ relatou efeito positivo da melatonina no impacto da fibromialgia na qualidade de vida dos pacientes, melhorando a qualidade do sono, reduzindo o nível de dor e o número de pontos sensíveis, sem efeitos colaterais significativos. Entretanto, os estudos não foram consistentes quanto ao efeito na redução da ansiedade, da fadiga e dos sintomas depressivos. Foi também observada uma grande variação nas dosagens da melatonina, sendo utilizados de 3 a 15 mg/dia.

CONCLUSÃO

A fibromialgia, uma síndrome biopsicossocial, pode ser acompanhada de dor facial nociplástica também caracterizada como dor crônica. DTM e fibromialgia apresentam um mecanismo central e fatores predisponentes em comum. Desta forma, é muito importante enfatizar a necessidade de considerar os sintomas de DTM no diagnóstico de fibromialgia e, além do tratamento local da DTM muscular e articular, tratar as implicações da fibromialgia nestas disfunções. Na busca de seu alívio, é necessário perceber o paciente em sua integralidade, incluindo comorbidades e características emocionais e psicológicas. O tratamento deve ser baseado em um diagnóstico bem estabelecido e uma clara comunicação entre o profissional e o paciente, buscando a melhora da qualidade de vida e de sono, diminuição da dor e dos sintomas depressivos. Para tanto, o profissional de saúde deverá contar com a colaboração, o engajamento e a adesão ao tratamento por parte do paciente. Estão disponíveis para o especialista em DTM e Dor Orofacial várias opções terapêuticas farmacológicas e não-farmacológicas no tratamento do paciente fibromiálgico. Portanto, a combinação de diferentes abordagens pode auxiliar na criação de um protocolo individualizado e adequado às necessidades do paciente.

- fibromyalgia; report of the multicentre criteria committee. *Arthritis Rheum.* 1990;33(2):160-72.
9. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, Goldenberg DL, Katz RS, Mease P, et al. The American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2010;62(5):600-10.
 10. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, Goldenberg DL, Häuser W, Katz RS, et al. Fibromyalgia criteria and severity scales for clinical and epidemiological studies: a modification of the ACR preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia. *J Rheumatol.* 2011;38(6):1113-22.
 11. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, Goldenberg DL, Häuser W, Katz RL, et al. 2016 revisions to the 2010/2011 fibromyalgia diagnostic criteria. *Semin Arthritis Rheum.* 2016;46(3):319-29.
 12. Sarzi-Puttini P, Giorgi V, Marotto D, Atzeni F. Fibromyalgia: an update on clinical characteristics, aetiopathogenesis and treatment. *Nat Rev Rheumatol.* 2020;16(11):645-60.
 13. Bhargava J, Hurley JA. *Fibromyalgia* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [citado em 10 out 2022]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31082018/>.
 14. Harte SE, Harris RE, Clauw DJ. The neurobiology of central sensitization. *J Appl Biobehav Res.* 2018;23(2):e12137.
 15. Häuser W, Sarzi-Puttini P, Fitzcharles MA. Fibromyalgia syndrome: under-, over- and misdiagnosis. *Clin Exp Rheumatol.* 2019;37(Suppl 116):S90-7.
 16. Wolfe F, Walitt B, Rasker JJ, Häuser W. Primary and secondary fibromyalgia are the same: the universality of polysymptomatic distress. *J Rheumatol.* 2019;46(2):204-12.
 17. Galvez-Sánchez CM, Duschek S, Reyes del Paso GA. Psychological impact of fibromyalgia: current perspectives. *Psychol Res Behav Manag.* 2019;12:117-27.
 18. Alciati A, Nucera V, Masala IF, Giallanza M, La Corte L, Giorgi V, et al. One year in review 2021: fibromyalgia. *Clin Exp Rheumatol.* 2021;39(3 Suppl 130):3-12.
 19. Littlejohn G, Guymer E. Neurogenic inflammation in fibromyalgia. *Semin Immunopathol.* 2018;40(3):291-300.
 20. Coskun Benlidayi, I. Role of inflammation in the pathogenesis and treatment of fibromyalgia. *Rheumatol Int.* 2019;39(5):781-91.
 21. Siracusa R, Di Paola R, Cuzzocrea S, Impellizzeri D. Fibromyalgia: pathogenesis, mechanisms, diagnosis and treatment options update. *Int J Mol Sci.* 2021;22(8):3891.
 22. Ellingson LD, Stegner AJ, Schwabacher IJ, Lindheimer JB, Cook DB. Catastrophizing interferes with cognitive modulation of pain in women with fibromyalgia. *Pain Med.* 2018;19(12):2408-22.
 23. Burgmer M, Pogatzki-Zahn E, Gaubitz M, Wessoleck E, Heuft G, Pfeleiderer B. Altered brain activity during pain processing in fibromyalgia. *Neuroimage.* 2009;44(2):502-8.
 24. Grayston R, Czanner G, Elhadd K, Goebel A, Frank B, Üçeyler N, et al. A systematic review and meta-analysis of the prevalence of small fiber pathology in fibromyalgia: implications for a new paradigm in fibromyalgia etiopathogenesis. *Semin Arthritis Rheum.* 2019;48(5):933-40.
 25. Ayouni I, Chebbi R, Hela Z, Dhidah M. Comorbidity between fibromyalgia and temporomandibular disorders: a systematic review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2019;128(1):33-42.
 26. Affaitati G, Costantini R, Tana C, Cipollone F, Giamberardino MA. Co-occurrence of pain syndromes. *J Neural Transm (Vienna).* 2020;127(4):625-46.
 27. Shinoda M, Hayashi Y, Kubo A, Iwata K. Pathophysiological mechanisms of persistent orofacial pain. *J Oral Sci.* 2020;62(2):131-5.
 28. Atzeni F, Gerardi MC, Masala IF, Alciati A, Batticciotto A, Sarzi-Puttini P. An update on emerging drugs for fibromyalgia treatment. *Expert Opin Emerg Drugs.* 2017;22(4):357-67.
 29. Tesch RS, Macedo LCSP, Fernandes FS, Goffredo Filho GS, Goes CPQF. Effectiveness of dry needling on the local pressure pain threshold in patients with masticatory myofascial pain. Systematic review and preliminary clinical trial. *Cranio.* 2021;39(2):171-9.
 30. Pearson J, Whale K, Walsh NE, Derham S, Russell J, Cramp F. Fibromyalgia self-management: mapping the behaviour change techniques used in a practice-based programme. *Musculoskeletal Care.* 2020;18(3):372-82.
 31. Macfarlane GJ, Kronisch C, Dean LE, Atzeni F, Häuser W, Fluß E, et al. EULAR-revised recommendations for the management of fibromyalgia. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(2):318-28.
 32. Pagliai G, Giangrandi I, Dinu M, Sofi F, Colombini B. Nutritional interventions in the management of fibromyalgia syndrome. *Nutrients.* 2020;12(9):2525.
 33. Maffei ME. Fibromyalgia: recent advances in diagnosis, classification, pharmacotherapy and alternative remedies. *Int J Mol Sci.* 2020;21(21):7877.
 34. Karatay S, Okur SC, Uzkeser H, Yildirim K, Akcay F. Effects of acupuncture treatment on fibromyalgia symptoms, serotonin, and substance P levels: a randomized sham and placebo-controlled clinical trial. *Pain Med.* 2018;19(3):615-28.
 35. Zhang XC, Chen H, Xu WT, Song YY, Gu YH, Ni GX. Acupuncture therapy for fibromyalgia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Pain Res.* 2019;12:527-42.
 36. Atzeni F, Masala IF, Cirillo M, Boccassini L, Sorbara S, Alciati A. Hyperbaric oxygen therapy in fibromyalgia and the diseases involving the central nervous system. *Clin Exp Rheumatol.* 2020;38 Suppl 123(1):94-8.
 37. El-Shewy KM, Kunbaz A, Gad MM, Al-Husseini MJ, Saad AM, Sammour YM, et al. Hyperbaric oxygen and aerobic exercise in the long-term treatment of fibromyalgia: a narrative review. *Biomed Pharmacother.* 2019;109:629-38.
 38. Baptista AF, Fernandes AMBL, Sá KN, Okano AH, Brunoni AR, Lara-Solares A. Latin American and Caribbean consensus on noninvasive central nervous system neuromodulation for chronic pain management (LAC₂-NIN-CP). *Pain Rep.* 2019;4(1):e692.
 39. Brighina F, Curatolo M, Cosentino G, De Tommaso M, Battaglia G, Sarzi-Puttini PC, et al. Brain modulation by electric currents in

- fibromyalgia: a structured review on non-invasive approach with transcranial electrical stimulation. *Front Hum Neurosci.* 2019;13:40.
40. Ahmed S, Plazier M, Ost J, Stassijns G, Deleye S, Ceyskens S, et al. The effect of occipital nerve field stimulation on the descending pain pathway in patients with fibromyalgia: a water pet and EEG imaging study. *BMC Neurol.* 2018;18:191.
 41. Lloyd DM, Wittkopf PG, Arendsen LJ, Jones AKP. Is transcranial direct current stimulation (tDCS) effective for the treatment of pain in fibromyalgia? A systematic review and meta-analysis. *J Pain.* 2020;21(11-12):1085-100.
 42. Rocha AP, Mizzazi CC, Pinto ACPN, Vieira AGS, Civile V, Trevisani VFM. Tramadol for management of fibromyalgia pain and symptoms: systematic review. *Int J Clin Pract.* 2020;74(3):e13455.
 43. Toljan K, Vrooman B. Low-dose naltrexone (LDN)—review of therapeutic utilization. *Med Sci (Basel).* 2018;6(4):82.
 44. Bruno K, Woller SA, Miller YI, Yaksh TL, Wallace M, Beaton G, et al. Targeting toll-like receptor-4 (TLR4)—an emerging therapeutic target for persistent pain states. *Pain.* 2018;159(10):1908-15.
 45. Parkitny L, Younger J. Reduced pro-inflammatory cytokines after eight weeks of low-dose naltrexone for fibromyalgia. *Biomedicines.* 2017;5(2):16.
 46. Trofimovitch D, Baumrucker SJ. Pharmacology update: low-dose naltrexone as a possible nonopioid modality for some chronic, nonmalignant pain syndromes. *Am J Hosp Palliat Care.* 2019;36(10):907-12.
 47. Soin A, Soin Y, Dann T, Buenaventura R, Ferguson K, Atluri S, et al. Low-dose naltrexone use for patients with chronic regional pain syndrome: a systematic literature review. *Pain Physician.* 2021;24(4):E393-406.
 48. Farias AD, Eberle L, Amador TA, Dal Pizzol TS. Comparing the efficacy and safety of duloxetine and amitriptyline in the treatment of fibromyalgia: overview of systematic reviews. *Adv Rheumatol.* 2020;60(1):35.
 49. Lian YN, Wang Y, Zhang Y, Yang CX. Duloxetine for pain in fibromyalgia in adults: a systematic review and a meta-analysis. *Int J Neurosci.* 2020;130(1):71-82.
 50. Rodrigues-Amorim D, Olivares JM, Spuch C, Rivera-Baltanás T. A systematic review of efficacy, safety, and tolerability of duloxetine. *Front Psychiatry.* 2020;11:554899.
 51. Bidari A, Moazen-Zadeh E, Ghavidel-Parsa B, Rahmani S, Hosseini S, Hassankhani A. Comparing duloxetine and pregabalin for treatment of pain and depression in women with fibromyalgia: an open-label randomized clinical trial. *Daru.* 2019;27(1):149-58.
 52. Welsch P, Üçeyler N, Klose P, Walitt B, Häuser W. Serotonin and noradrenaline reuptake inhibitors (SNRIs) for fibromyalgia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;2(2):CD010292.
 53. Grubišić F. Are serotonin and noradrenaline reuptake inhibitors effective, tolerable, and safe for adults with fibromyalgia? A Cochrane Review summary with commentary. *J Musculoskelet Neuronal Interact.* 2018;18(4):404-6.
 54. Pickering G, Macian N, Delage N, Picard P, Cardot JM, Sickout-Arondo S, et al. Milnacipran poorly modulates pain in patients suffering from fibromyalgia: a randomized double-blind controlled study. *Drug Des Devel Ther.* 2018;12:2485-96.
 55. Ottman AA, Warner CB, Brown JN. The role of mirtazapine in patients with fibromyalgia: a systematic review. *Rheumatol Int.* 2018;38(12):2217-24.
 56. Welsch P, Bernardy K, Derry S, Moore RA, Häuser W. Mirtazapine for fibromyalgia in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;(8):CD012708.
 57. Seehusen DA, Bain R. Antipsychotics for fibromyalgia in adults. *Am Fam Physician.* 2017;96(3):online.
 58. Cooper TE, Derry S, Wiffen PJ, Moore RA. Gabapentin for fibromyalgia pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;1(1):CD012188.
 59. Goodman CW, Brett AS. A clinical overview of off-label use of gabapentinoid drugs. *JAMA Intern Med.* 2019;179(5):695-701.
 60. Alciati A, Atzeni F, Masala IF, Cirillo M, Sciortino D, Perna G, et al. Controlled-release pregabalin in the treatment of fibromyalgia. *Expert Rev Neurother.* 2018;18(8):617-23.
 61. Kiso T, Moriyama A, Furutani M, Matsuda R, Funatsu Y. Effects of pregabalin and duloxetine on neurotransmitters in the dorsal horn of the spinal cord in a rat model of fibromyalgia. *Eur J Pharmacol.* 2018;827:117-24.
 62. Ferreira-Dos-Santos G, Sousa DC, Costa J, Vaz-Carneiro A. Análise da Revisão Cochrane: pregabalina no tratamento da dor crônica moderada a grave em adultos com fibromialgia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;9:CD011790 and 2016;4:CD009002. *Acta Med Port.* 2018;31(7-8):376-81.
 63. Üçeyler N, Sommer C, Walitt B, Häuser W. Anticonvulsants for fibromyalgia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;(10):CD010782.
 64. McAnally H, Bonnet U, Kaye AD. Gabapentinoid benefit and risk stratification: mechanisms over myth. *Pain Ther.* 2020;9(2):441-52.
 65. Sawaddiruk P, Apaijai N, Paiboonworachat S, Kaewchur T, Kasitanon N, Jaiwongkam T, et al. Coenzyme Q10 supplementation alleviates pain in pregabalin-treated fibromyalgia patients via reducing brain activity and mitochondrial dysfunction. *Free Radic Res.* 2019;53(8):901-9.
 66. Berger AA, Keefe J, Winnick A, Gilbert E, Eskander JP, Yazdi C, et al. Cannabis and cannabidiol (CBD) for the treatment of fibromyalgia. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2020;34(3):617-31.
 67. Habib G, Artul S. Medical cannabis for the treatment of fibromyalgia. *J Clin Rheumatol.* 2018;24(5):255-8.

68. van de Donk T, Niesters M, Kowal MA, Olofsen E, Dahan A, van Velzen M. An experimental randomized study on the analgesic effects of pharmaceutical-grade cannabis in chronic pain patients with fibromyalgia. *Pain*. 2019;160(4):860-9.
69. Chaves C, Bittencourt PCT, Pelegrini A. Ingestion of a THC-rich cannabis oil in people with fibromyalgia: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Pain Med*. 2020;21(10):2212-8.
70. Aviram J, Samuely-Leichtag G. Efficacy of cannabis-based medicines for pain management: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Pain Physician*. 2017;20(6):E755-96.
71. Tzadok R, Ablin JN. Current and emerging pharmacotherapy for fibromyalgia. *Pain Res Manag*. 2020;2020:6541798.
72. Thorpe J, Shum B, Moore RA, Wiffen PJ, Gilron I. Combination pharmacotherapy for the treatment of fibromyalgia in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;2(2):CD010585.
73. Hemati K, Kadijani AA, Sayehmiri F, Mehrzadi S, Zabihyeganeh M, Hosseinzadeh A, et al. Melatonin in the treatment of fibromyalgia symptoms: a systematic review. *Complement Ther Clin Pract*. 2020;38:101072.

Recebido: 23 out, 2022

Aceito: 26 dez, 2022