

O uso de antidepressivos tricíclicos no tratamento da fibromialgia: uma revisão bibliográfica

The use of tricyclic antidepressants in the treatment of fibromyalgia: a literature review

El uso de antidepresivos tricíclicos en el tratamiento de la fibromialgia: una revisión de la literatura

Recebido: 01/08/2022 | Revisado: 16/09/2022 | Aceito: 17/09/2022 | Publicado: 07/10/2022

Francisco Gabriel Carvalho da Silva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4114-4882>
Universidade Nilton Lins, Brasil
E-mail: silvagabriel27052000@gmail.com

Rebeca Simão Ladislau

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9376-6950>
Universidade Nilton Lins, Brasil
E-mail: rebecaladislau4@gmail.com

Gerson Luiz da Silva e Silva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5356-4024>
Universidade Nilton Lins, Brasil
E-mail: gersonluiz75@gmail.com

Antônio Bartolomeu Teixeira de Oliveira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2030-5103>
Universidade Nilton Lins, Brasil
E-mail: Bartolomeu.bo@gmail.com

Edivane Queiroz de Magalhães

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9866-0845>
Universidade Nilton Lins, Brasil
E-mail: edivaneqm_@hotmail.com

Omero Martins Rodrigues Junior

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8552-3278>
Universidade Nilton Lins, Brasil
E-mail: omeromartins.farma@gmail.com

Resumo

Introdução: Os antidepressivos tricíclicos (ADT) são amplamente utilizados como analgésicos para lombalgias crônicas e dores neuropáticas. Os antidepressivos não influenciam de forma acentuada o organismo normal em seu estado basal, apenas corrigem condições anômalas. Antidepressivos com estruturas químicas diferentes possuem em comum a capacidade de aumentar agudamente a disponibilidade sináptica de um ou mais neurotransmissores, através da ação em diversos receptores e enzimas específicos. **Objetivo:** o objetivo deste trabalho é demonstrar o mecanismo de ação dos antidepressivos e suas reações. **Metodologia:** a pesquisa foi desenvolvida através de buscas nas plataformas Scielo (Biblioteca Eletrônica *Scientific Electronic Library Online*) e Google acadêmico. Sendo baseado uma revisão de literatura, segundo Cunha, Cunha & Alves, (2014). Foram usados como descritores: Fibromialgia; Antidepressivos Tricíclicos; Farmacocinética. **Conclusão:** O tratamento da fibromialgia é individualizado, e, não propõe sua cura. O objetivo é a redução do sofrimento de seus portadores, a melhora da funcionalidade, e na medida do possível, da autonomia pessoal e da qualidade de vida. A maioria das condutas e recomendações possuem muito em comum, porém não são totalmente congruentes, mostram dinamismo e mudanças à medida em que se acumula conhecimento sobre um assunto sobre o qual o consenso ainda está muito longe de ocorrer.

Palavras-chave: Fibromialgia; Antidepressivos tricíclicos; Farmacocinética.

Abstract

Introduction: Tricyclic antidepressants (TCAs) are widely used as analgesics for chronic low back pain and neuropathic pain. Antidepressants do not significantly influence the normal organism in its basal state, they only correct anomalous conditions. Antidepressants with different chemical structures have in common the ability to acutely increase the synaptic availability of one or more neurotransmitters, through action on several specific receptors and enzymes. **Objective:** The objective of this work is to demonstrate the mechanism of action of antidepressants and their reactions. **Methodology:** the research was developed through searches on the Scielo (Electronic Library *Scientific Electronic Library Online*) and Google academic platforms. Based on a literature review, according to Cunha, Cunha & Alves, (2014). The following descriptors were used: Fibromyalgia; Tricyclic Antidepressants; Pharmacokinetics. **Conclusion:** The treatment of fibromyalgia is individualized, and does not propose a cure. The objective is to reduce the suffering of its patients, improve functionality and, as far as possible,

personal autonomy and quality of life. Most conducts and recommendations have a lot in common, but they are not totally congruent, showing dynamism and changes as knowledge accumulates on a subject on which consensus is still far from occurring.

Keywords: Fibromyalgia; Tricyclic antidepressants; Pharmacokinetics.

Resumen

Introducción: Los antidepresivos tricíclicos (ATC) se utilizan ampliamente como analgésicos para el dolor lumbar crónico y el dolor neuropático. Los antidepresivos no influyen significativamente en el organismo normal en su estado basal, solo corrigen condiciones anómalas. Los antidepresivos con diferentes estructuras químicas tienen en común la capacidad de aumentar de forma aguda la disponibilidad sináptica de uno o más neurotransmisores, mediante la acción sobre varios receptores y enzimas específicos. **Objetivo:** El objetivo de este trabajo es demostrar el mecanismo de acción de los antidepresivos y sus reacciones. **Metodología:** la investigación se desarrolló a través de búsquedas en las plataformas académicas Scielo (Electronic Library Scientific Electronic Library Online) y Google. Con base en una revisión de la literatura, según Cunha, Cunha & Alves, (2014), se utilizaron los siguientes descriptores: Fibromialgia; antidepresivos tricíclicos; Farmacocinética. **Conclusión:** El tratamiento de la fibromialgia es individualizado y no propone una cura. El objetivo es reducir el sufrimiento de sus pacientes, mejorar la funcionalidad y, en la medida de lo posible, la autonomía personal y la calidad de vida. La mayoría de las conductas y recomendaciones tienen mucho en común, pero no son totalmente congruentes, mostrando dinamismo y cambios a medida que se acumula conocimiento sobre un tema en el que aún se está lejos de lograr un consenso.

Palabras clave: Fibromialgia; Antidepresivos tricíclicos; Farmacocinética.

1. Introdução

A fibromialgia (FM) é uma síndrome idiopática, ou seja, de etiologia desconhecida, por ser entendida como uma síndrome clínica dolorosa associada a outros sintomas, recebe também a denominação de Síndrome da Fibromialgia. Sua principal característica é a dor crônica generalizada. Refere-se a uma patologia que o portador possui maior sensibilidade à dor e isso tem relação com o centro de dor no sistema nervoso, desta maneira, nervos, medula e cérebro, fazem que qualquer estímulo doloroso seja mais intenso. O mecanismo de supressão da dor que atinge, em 90% dos casos, mulheres entre 30 e 60 anos, mas também pode ocorrer em crianças, adolescentes e idosos, sua prevalência é alta e no Brasil é estimada em 2,5% (Lawson, 2017).

Os sintomas incluem além da dor (espontânea, difusa concomitante e/ou itinerante, presença de hiperalgesia e/ou alodínia, modificada pela condição emocional), redução da força e/ou desempenho muscular, fadiga, rigidez, estresse elevado, depressão, ansiedade, vigilância exagerada, transtorno da redução da atenção, sono não reparador, entre outros. A dor da fibromialgia pode ser intensa e incapacitante, pode variar bastante. Pode ser uma dor difusa pelo corpo, mas há casos em que é mais localizada. Geralmente a pessoa tem dificuldade de definir quando e como começou a dor, pois ela começa leve e pode ir aumentando a intensidade com o passar do tempo. Entretanto, pode estar associada a outras doenças reumatológicas, o que pode confundir o diagnóstico (Oliveira & Almeida, 2018).

Os antidepressivos tricíclicos (ADT) são utilizados mundialmente nos pacientes psiquiátricos e no tratamento de síndromes dolorosas crônicas. As indicações são no tratamento das dores neuropáticas, fibromialgia, cólon irritável, cefaléias tipo migrânea (profilaxia) e cervicogênica, e nas dores miofasciais crônicas. Essas síndromes são comuns em pacientes nas clínicas de dor, sendo de difícil tratamento mesmo em centros avançados, necessitando, com frequência, de abordagem farmacológica e não-farmacológica pela equipe multiprofissional. Seus principais efeitos colaterais são: boca seca, constipação, sonolência, aumento ponderal, confusão mental, retenção urinária, hipotensão postural e arritmias cardíacas (Martinez *et al*, 2017).

Nesse contexto, o objetivo deste trabalho foi demonstrar o mecanismo de ação dos antidepressivos tricíclicos, as reações adversas que pode acarretar durante o uso.

2. Metodologia

O presente trabalho trata-se de uma revisão de literatura narrativa (Cunha, et al., 2014), responsável por traçar um panorama da literatura a respeito do tema elegido, que tem como o objetivo analisar um assunto com visões críticas daquilo que está escrito. Os artigos selecionados foram avaliados e escolhidos de acordo o tema sugerido no trabalho. Nesse sentido, para atingir o objetivo proposto, foi definido os seguintes critérios: conceituar sobre a fibromialgia e a ação dos antidepressivos tricíclicos, e os possíveis efeitos adversos que os mesmos podem acarretar durante o uso.

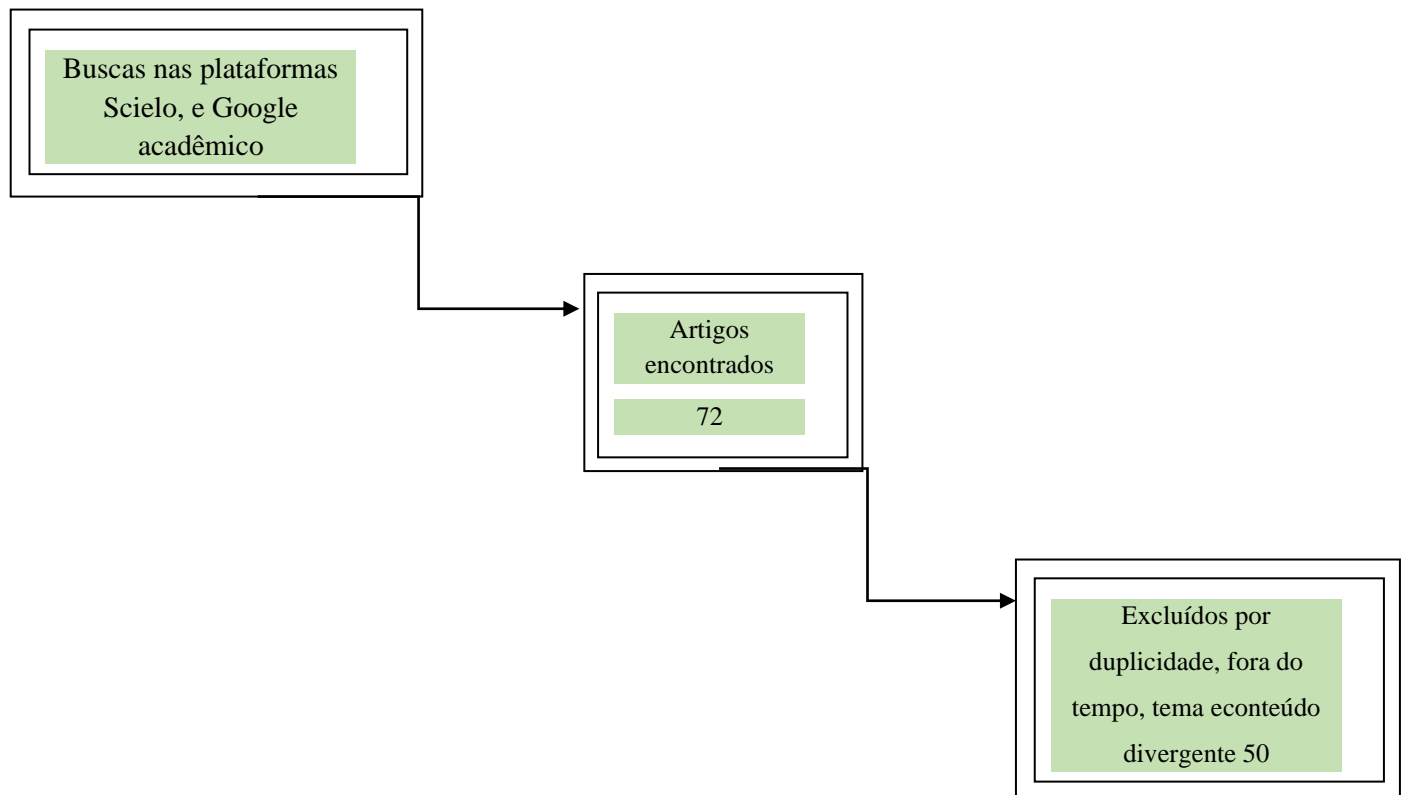
Para a realização deste trabalho foram realizadas pesquisas em bases científicas como: o Google acadêmico e Scielo (*Scientific Electronic Library Online*).

Foram selecionados trabalhos de artigos científicos na língua portuguesa, inglesa e espanhol. Durante a elaboração do presente trabalho utilizou-se alguns critérios para inclusão como os seguintes:

- Assuntos que relatassem a respeito da fibromialgia, antidepressivos tricíclicos e mecanismo de ação,
- Reações indesejadas, destacando as principais vantagens e desvantagens durante o uso do medicamento.
- O ano de publicação dos artigos científicos utilizados estavam entre os anos de 2012 a 2022,
- Artigos condizentes com o tema abordado, com as seguintes palavras-chaves: Fibromialgia; Antidepressivos Tricíclicos; Farmacocinética.

Critérios de exclusão (Figura 1): artigos que estão fora do tema e tempo proposto, artigos repetidos, artigos com conteúdo divergentes. O período da pesquisa foi de junho a setembro de 2022.

Figura 1. Fluxograma de critérios de exclusão e inclusão.



Fonte: Autores.

3. Resultados e Discussão

Abaixo a demonstração com as principais características de artigos analisados, por ordem decrescente do ano de publicação, após critérios de inclusão e exclusão, com os principais objetivos de estudo (Quadro 1).

Quadro 1. Características dos artigos analisados.

AUTOR, ANO	TÍTULO	OBJETIVOS	PRINCIPAIS RESULTADOS
Moraczewski, & Aedma, 2022	Antidepressivos tricíclicos	Identificar os efeitos adversos mais comuns associados à terapia com antidepressivos tricíclicos.	Os antidepressivos tricíclicos (ADTs) geralmente têm um índice terapêutico estreito e, portanto, são propensos a induzir toxicidade se ocorrer overdose intencional. Eles demonstraram taxas mais altas de morte por um milhão de prescrições quando comparados a outros antidepressivos devido a taxas mais altas de suicídio por overdose deliberada.
Moraczewski, 2020	Antidepressivos tricíclicos	Identificar os efeitos adversos, descrever as indicações da terapia, revisar o mecanismo de ação.	Embora os ADTs possam ser prescritos para TDM, raramente são prescritos como tratamento de primeira linha devido ao seu perfil de efeitos adversos desfavoráveis, ou seja, efeitos anticolinérgicos, anti-histamínicos e antiadrenérgicos.
Oliveira & Almeida, 2018	O tratamento atual da fibromialgia	Apresentar uma revisão sobre os principais tratamentos sugeridos para os portadores de fibromialgia, incluindo alguns emergentes.	O tratamento farmacológico da fibromialgia pode ser aplicado em monoterapia ou combinar fármacos, inclusive antidepressivos, relaxantes musculares, anticonvulsivantes, canabinoides, opioides, antagonistas N-metil D-Aspartato, agonistas melatoninérgicos, substâncias peptidérgicas entre outras.
Morales, 2019	O uso da técnica manual shiatsu no alívio dos sintomas decorrentes da fibromialgia.	Verificar os efeitos da técnica manual Shiatsu no alívio dos sintomas decorrentes da fibromialgia, especificamente o quadro algíco e sobre a qualidade de vida.	Os resultados indicam que a técnica manual Shiatsu trouxe benefícios aos pacientes com FM, no que tange ao quadro algíco e qualidade de vida.

Fonte: Autores (2022).

3.1 Fibromialgia conceito e fisiopatologia

A síndrome da fibromialgia (FM) é uma síndrome clínica que se manifesta com dor no corpo todo, principalmente na musculatura. Junto com a dor, a fibromialgia cursa com sintomas de fadiga (cansaço), sono não reparador (a pessoa acorda cansada) e outros sintomas como alterações de memória e atenção, ansiedade, depressão e alterações intestinais. Uma característica da pessoa com FM é a grande sensibilidade ao toque e à compressão da musculatura pelo examinador ou por outras pessoas. A fibromialgia é um problema bastante comum, visto em pelo menos em 5% dos pacientes que vão a um consultório de clínica médica e em 10 a 15% dos pacientes que vão a um consultório de reumatologia (Atzeni *et al*, 2017).

Trata-se de uma patologia relacionada com o funcionamento do sistema nervoso central e o mecanismo de supressão da dor que atinge, em 90% dos casos, de cada 10 pacientes com fibromialgia, sete a nove são mulheres. A idade de aparecimento da fibromialgia é geralmente entre os 30 e 60 anos. Porém, existem casos em pessoas mais velhas e também em crianças e adolescentes (Chang *et al*, 2017).

Atualmente as patologias associadas à presença de dor crônica estão ganhando destaque no contexto epidemiológico, por causa do alto impacto que estas representam na produtividade e nas atividades do cotidiano do indivíduo e também de gerarem elevados custos para os sistemas de saúde (Barcelo-Martinez *et al*, 2018).

A dor da fibromialgia pode ser intensa e incapacitante, mas não provoca inflamações nem deformidades físicas. Entretanto, pode estar associada a outras doenças reumatológicas, o que pode confundir o diagnóstico. A causa específica da

doença é desconhecida. Sabe-se, porém, que os níveis de serotonina são mais baixos nos portadores e que desequilíbrios hormonais, tensão e estresse podem estar envolvidos em seu aparecimento (Pernambuco *et al*, 2016)

Esses distúrbios no processamento da dor ocasionam aumento em sua percepção, caracterizando a alodinia, que é o aumento da sensibilidade a estímulos que são comumente indolores e também da hiperalgesia, uma resposta elevada a estímulos de dor (Morales *et al*, 2019).

Os fatores estressantes podem causar alterações nos níveis de cortisol, tal fato está envolvido na fisiopatologia da fibromialgia. Demonstrou-se em estudos que o cortisol como hormônio esteroide lançado na corrente sanguínea pelo córtex adrenal apresenta efeitos sobre a memória, no envelhecimento do cérebro e na resposta endócrina ao estresse (Fischer *et al*, 2016).

Um outro fator que pode ser desencadeante do processo fisiopatológico da fibromialgia envolve o estresse oxidativo e do óxido nítrico, os estudos de Metyas, et al., (2017), discutem que existem pesquisas atuais que relatam que as citocinas, os marcadores inflamatórios, alterações do sono, hiperalgesia, distúrbios cognitivos, níveis séricos de leptina e outras evidências inflamatórias como marcadores possíveis para um tipo de fibromialgia inflamatória.

Segundo Tsilioni *et al* (2016), os neuropeptídeos podem estimular os mastócitos a secretar citocinas inflamatórias, que por sua vez contribuem significativamente para os sintomas da fibromialgia. Ainda segundo esses autores, os achados de seus trabalhos evidenciam a necessidade de um tratamento que previna a secreção ou antagonize esses marcadores neuroimunes elevados, tanto na parte central quanto na periférica. O trabalho de Benlidayi (2019), corroboram com esses achados, onde ressaltam que a fibromialgia pode ter antecedentes imunológicos, já que citocinas, quimiocinas, mediadores lipídicos, estresse oxidativo e outros componentes de origem plasmática estão subentendidos ao estado inflamatório da patologia.

Salvat - Puljol *et al* (2017), destacou em seus trabalhos que existe uma relação entre os níveis de cortisol e as funções cognitivas, possivelmente mediada pela ativação e feedback do sistema hipotalâmico-hipofise-adrenal, com o córtex pré-frontal, que possui altas concentrações de receptores de corticosteroides e é responsável pela regulação das reações autonômicas, afetivas e de estímulos prejudiciais, aprendizado e memória. O estresse associado à ativação dos glicocorticoides que causa declínio da memória declarativa (Atsak *et al*, 2016), baixa capacidade de auto regulação e inibição das respostas da função executiva que mantêm a condição de dor crônica, e os sintomas de ansiedade e depressão estão relacionados a alterações no sistema endócrino, que quando por muito tempo afetam os processos cognitivos (Steudte-Schmiedgen *et al*, 2017).

Em relação aos fatores genéticos e ambientais, Azevedo (2018) defende que alguns genes podem exercer influência no desenvolvimento da doença. Para o autor, os genes podem até estar presentes, mas se ambiente não for favorável não há manifestação ou há, ou seja, dependente da epigenética. Além disso, a maior frequência nas mulheres de fibromialgia indica que os hormônios sexuais exercem importância na expressão da doença, uma vez que pesquisas relatam níveis alterados desses hormônios (Tanwar *et al*, 2016).

3.2 Tratamento Farmacológico

As terapias farmacológicas atualmente existentes para o tratamento da fibromialgia incluem quatro classes extensas de medicamentos, que são as drogas antiepiléticas, antidepressivos tricíclicos, inibidores seletivos da recaptção de serotonina (ISRS) e inibidores da recaptção de serotonina noradrenalina (Halpern *et al*, 2016).

3.3 Antidepressivos Tricíclicos

Os antidepressivos tricíclicos (ADTs) consistem em uma classe de medicamentos antidepressivos que compartilham uma estrutura química e efeitos biológicos semelhantes. Possuem mecanismo de ação baseado na inibição da recaptção das

aminas biogênicas nos neurônios pré-sinápticos, principalmente da Norepinefrina (NE) e da Serotonina (5HT) (Katzung, 2014).

Os antidepressivos tricíclicos têm boa absorção, com biodisponibilidade de 40% a 50%, e meias-vidas longas, o que faz com que sejam geralmente administrados apenas uma vez ao dia, preferencialmente à noite, por seus efeitos sedativos. São extensamente metabolizados por conjugação com glicuronídeo, hidroxilação aromático e desmetilação, sendo apenas cerca de 5% excretados inalteradamente na urina. Também, são substratos do sistema CYP2D6, sendo substancialmente influenciados pelos níveis séricos desse sistema, havendo influências com outras drogas que têm modificações para com o CYP2D6, como a fluoxetina (Atsak *et al*, 2016).

A estrutura química de um antidepressivo tricíclico, como o nome sugere, consiste em uma estrutura de três anéis com uma amina secundária ou terciária anexada. Essas aminas terciárias tendem a ter maior bloqueio da recaptação da serotonina, enquanto as aminas secundárias têm maior bloqueio da recaptação da norepinefrina. Dessa forma, esses antidepressivos vão atuar em aproximadamente cinco vias diferentes de neurotransmissores, nas quais vão atingir seus efeitos. Além de bloquear a recaptação de serotonina e norepinefrina nos terminais pré-sinápticos, atuam como antagonistas competitivos nos receptores pós-sinápticos alfa colinérgicos (alfa1 e alfa2), muscarínicos e histaminérgicos (H1) (Moraczewski & Aedma, 2022).

Diversos fármacos já foram empregados para o controle dos sintomas da FM. Os antidepressivos provavelmente são os mais utilizados no tratamento de manutenção. Entre os tricíclicos, a amitriptilina é o fármaco que reúne mais informação na literatura, inibe a recaptação tanto de noradrenalina como de serotonina, o que em sistemas moduladores descendentes gera analgesia central. Seu nível de recomendação entre diretrizes é elevado, com tendência a se orientar doses abaixo de 50mg/dia com melhora não somente da dor, como de fadiga e sono. O perfil de efeitos adversos, incluindo ganho de peso, sonolência exagerada e possíveis alterações de conteúdo de consciência, sobretudo em idosos, tendem a ser os maiores obstáculos ao uso regular da amitriptilina, uma vez que possui baixo custo e posologia cômoda (Benlidayi, 2019).

4. Conclusão

O tratamento da fibromialgia é individualizado, e não propõe sua cura. O objetivo é a redução do sofrimento de seus portadores, a melhora da funcionalidade, e na medida do possível, da autonomia pessoal e da qualidade de vida.

Recomenda-se o tratamento interdisciplinar para a fibromialgia, incluindo abordagem farmacológica e não farmacológica, que deve incluir estratégias educativas e a participação ativa do paciente no controle da doença.

Em suma, fica claro que não há um consenso a respeito da fisiopatologia da doença. Mas sabe-se que fatores ambientais, genéticos e biológicos podem contribuir para esta, evidenciado a necessidade de mais estudos que visem estratégias racionais direcionadas para tratar pacientes com essa condição.

Referências

- Atzeni, F., Gerardi, M. C., Masala, I. F., Alciati, A., Batticciotto, A., & Sarzi-Puttini, P. (2017). *Na update on emerging drugs for fibromyalgia treatment*. Expert opinion on emerging drugs, 22(4), 357-367.
- Azevedo, P. M. (2018). *A ciência da dor: Sobre fibromialgia e outras síndromes dolorosas persistente e sobre a natureza humana*. São Paulo: Editora Unesp Digital.
- Atsak, P., Guenzel, F. M., Kantar-Gok, D., Zalachoras, I., Yargicoglu, P., Meijer, O. C., Quirarte, G. L., Lobo, O.T., Schwabe, L., & Roozendaal, B. (2016). Glucocorticoids mediate stress-induced impairment of Retrieval of stimulus-response memory. *Psychoneuroendocrinology*, 67(1), 207-215.
- Barceló-Martinez, E., Gelves-Ospina, M., Navarro Lechuga, E., Allegri, R. F., Orozco- Acosta, E., Benítez-Agudelo, J. C., León-Jacobus, A., & Román, N. F. (2018). Serum cortisol levels and neuropsychological impairments in patients diagnosed with Fibromyalgia. *Actas EspSiquiatr*, 46 (1), 1-11.
- Benlidayi, I. C. (2019). Role of inflammation in the pathogenesis and treatment offibromyalgia. *Rheumatology international*, 39(5), 781-791.
- Chang, J. E., Torres, J. C., & Yoshida, Y. C. (2017). Programa para la atención com abordaje psicológico en pacientes con síndrome de fibromialgia em un hospital público de la Ciudad de Chiclayo. *Tzhoeoen*. 9(2).

- Cunha, P. L. P., Cunha, C. S., & Alves, P. F. (2014). Revisão bibliográfica sistemática integrativa: a pesquisa baseada em evidências. *Revista Anima Educação*, 6(3), 1-63.
- Fischer, S., Doerr, J. M., Strahler, J., Mewes, R., Thieme, K., & Nater, U. M. (2016). Stress exacerbates pain in the everyday lives of women with fibromyalgia syndrome - the role of cortisol and alpha-amylase. *Psychoneuroendocrinology*, 63(1), 68-77.
- Halpern, R., Shah, S. N., Cappelleri, J. C., Masters, E. T., & Clair, A. (2016). Evaluating guideline-recommended pain medication use among patients with newly diagnosed fibromyalgia. *Pain Practice*, 16 (8), 1027-1039.
- Katzung, B. G. (2014) *Farmacologia básica e clínica. (12ª edição): AMGH.*
- Lawson, K. (2017). Emerging pharmacological strategies for the treatment of fibromyalgia. *World J Pharmacology*. 6(1):1-10.
- Martínez, J. E., Paiva, E. S., Rezende, M. C., Heymann, R. E., Helfenstein, M. J., Ranzolin, A., Provenza, J. R., Ribeiro, L. S., Souza, E. J., Feldman, D. P., & Assis, M. R. (2017). EpiFibro (Registro Brasileiro de Fibromialgia): dados sobre a classificação do ACR e preenchimento dos critérios diagnósticos preliminares e avaliação de seguimento. *Rev Bras Reumatol*, 57(2), 129-133.
- Metyas, S., Rezk, T., Arkfeld, D., & Leptich, T. (2017). Autoinflammation and immunomodulation in inflammatory fibromyalgia syndrome-a review. *Current rheumatology reviews*, 13(2), 98-102.
- Moraczewski, J., & Aedma, K. K. (2022) Tricyclic Antidepressants. In: StatPearls [Internet] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557791>
- Morales, K. O., Passarelli, B. S., Casimiro, E. F., Pereira, J. C., Deliberato, P. C. P., & Santos, B. R. M. (2019). O uso da técnica manual shiatsu no alívio dos sintomas decorrentes da fibromialgia. *Unisanta Health Science*, 3(1), 1-17.
- Oliveira, J. O., & Almeida, M. B. (2018). O tratamento atual da fibromialgia. *Br J Pain. São Paulo*, 1(3), 255-62.
- Pernambuco, A. P., Schetino, L. P., Carvalho, L. S. C., & Reis, D. A. (2016). Involvement of oxidative stress and nitric oxide in fibromyalgia pathophysiology: a relationship to be elucidated. *Journal of Pain & Relief*, 5 (3), 1-7.
- Salvat-Pujol, N., Labad, J., Urretavizcaya, M., de Arriba-Arnau, A., Segalàs, C., Real, E., Ferre, A., Cresco, J. M., Jiménez-Murcia, S., Soriano-Mas, C., Menchón, J. M., & Soria, V. (2017). Hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity and cognition in major depression: the role of remission status. *Psychoneuroendocrinology*, 76(1),38-48.
- Steutde-Schmiedgen, S., Wichmann, S., Stalder, T., Hilbert, K., Muehlhan, M., Lueken, U. & Beesdo-Baum, K. (2017). Hair cortisol concentrations and cortisol stress reactivity in generalized anxiety disorder, major depression and their comorbidity. *Journal of psychiatric research*, 84 (1), 184-190.
- Tanwar, M. S., Jain, S., Kumar, U., Dada, R., & Bhatia, R. (2016). Reproductive Hormones in Pathophysiology of Fibromyalgia Syndrome. *Indian Obstetrics and Gynaecology*, 6(3), 35-42.
- Tsilioni, I., Russell, I. J., Stewart, J. M., Gleason, R. M., & Theoharides, T. C. (2016). Neuropeptides CRH, SP, HK-1, and inflammatory cytokines IL-6 and TNF are increased in serum of patients with fibromyalgia syndrome, implicating mast cells. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 356(3), 664-672.