

**Aspectos clínicos e principais formas de tratamento para Fibromialgia - Revisão de
Literatura**

Clinical aspects and main forms of treatment for Fibromyalgia - Literature Review

**Aspectos clínicos y principales formas de tratamiento de la fibromialgia - Revisión de la
literatura**

Recebido: 21/10/2020 | Revisado: 28/10/2020 | Aceito: 31/10/2020 | Publicado: 05/11/2020

Samara Maria Lopes Costa

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6643-6478>

Centro Universitário de Itajubá, Brasil

E-mail: samaramlopes@gmail.com

Mani Pacciulli Meyer Passos e Silva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0133-104X>

Centro Universitário de Itajubá, Brasil

E-mail: manipacciulli@gmail.com

Liliane Pereira Pinto

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7538-8511>

Centro Universitário de Itajubá, Brasil

E-mail: liliane.fisio@hotmail.com

Darah Luanna Rodrigues Sousa

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1796-0732>

Centro Universitário de Itajubá, Brasil

E-mail: darah.luanna13@gmail.com

Resumo

A fibromialgia é considerada uma patologia incurável e uma síndrome idiopática por não ter sua fisiopatologia definida. O portador apresenta sintomas como dor crônica e generalizada, cansaço e dificuldade no sono. É considerada frequente e seu diagnóstico é realizado através da exclusão de outras patologias. Embora ainda não existe um tratamento efetivo, a terapia farmacológica auxilia os portadores a diminuírem os sintomas. O objetivo dessa revisão foi analisar a fisiopatologia envolvida no desenvolvimento da fibromialgia, bem como as terapias farmacológicas, plantas e compostos medicinais atualmente existentes e estudados para o tratamento desta patologia, considerando um período entre 2009 e 2020. Para tanto, os bancos

de dados Scielo, Pubmed e Google Acadêmico foram consultados. Desse modo, pode-se constatar que as terapias farmacológicas existentes abrangem principalmente quatro classes de medicamentos que são as drogas antiepiléticas, antidepressivos tricíclicos, inibidores seletivos da recaptção de serotonina (ISRS) e inibidores da recaptção de serotonina noradrenalina, além de relaxantes musculares, benzodiazepínicos, antiinflamatórios analgésicos e fármacos fitoterápicos. Apesar das diversas diretrizes publicadas a respeito do tratamento da fibromialgia, até o momento inexistente terapia plenamente efetiva e diante disso evidencia-se a necessidade de novos fármacos específicos para essa patologia.

Palavras-chave: Fibromialgia; Fisiopatologia; Tratamento farmacológico.

Abstract

Fibromyalgia is considered an incurable pathology and an idiopathic syndrome because its pathophysiology is not defined. The patient has symptoms such as chronic and generalized pain, tiredness and difficulty sleeping. It is considered frequent and its diagnosis is made by excluding other pathologies. Although there is still no effective treatment, pharmacological therapy helps patients to reduce symptoms. The purpose of this review was to analyze the pathophysiology involved in the development of fibromyalgia, as well as the pharmacological therapies, plants and medicinal compounds currently existing and studied for the treatment of this pathology, considering a period between 2009 and 2020. For that, the Scielo databases, Pubmed and Google Scholar were consulted. Thus, it can be seen that the existing pharmacological therapies mainly cover four classes of drugs, which are the antiepileptic drugs, tricyclic antidepressants, selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) and noradrenaline reuptake inhibitors, in addition to muscle relaxants, benzodiazepines, analgesic anti-inflammatories and herbal medicines. Despite the several published guidelines regarding the treatment of fibromyalgia, so far there is no fully effective therapy and in view of this the need for new specific drugs for this pathology is evident.

Keywords: Fibromyalgia; Pathophysiology; Pharmacological treatment.

Resumen

La fibromialgia se considera una patología incurable y un síndrome idiopático porque su fisiopatología no está definida. El paciente presenta síntomas como dolor crónico y generalizado, cansancio y dificultad para dormir. Se considera frecuente y su diagnóstico se realiza excluyendo otras patologías. Aunque todavía no existe un tratamiento eficaz, la terapia farmacológica ayuda a los pacientes a reducir los síntomas. El propósito de esta revisión fue

analizar la fisiopatología involucrada en el desarrollo de la fibromialgia, así como las terapias farmacológicas, plantas y compuestos medicinales actualmente existentes y estudiados para el tratamiento de esta patología, considerando un período comprendido entre 2009 y 2020. Para ello, las bases de datos de Scielo, Pubmed y Google Scholar fueron consultados. Así, se puede observar que las terapias farmacológicas existentes cubren principalmente cuatro clases de fármacos, que son los fármacos antiepilépticos, los antidepresivos tricíclicos, los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) y los inhibidores de la recaptación de noradrenalina, además de los relajantes musculares, las benzodiazepinas, analgésicos antiinflamatorios y medicinas a base de hierbas. A pesar de las diversas guías publicadas sobre el tratamiento de la fibromialgia, hasta el momento no existe una terapia totalmente eficaz y ante esto se hace evidente la necesidad de nuevos fármacos específicos para esta patología.

Palabras clave: Fibromialgia; Fisiopatología; Tratamiento farmacológico.

1. Introdução

As dores de decurso crônico são admitidas como problemas de saúde pública, dentre elas a Síndrome da Fibromialgia, que apresenta alta prevalência e incidência em seus indicadores (Marques et al., 2017; Souza & Perissinotti, 2018). A fibromialgia caracteriza-se como uma patologia incurável, qualificada por sintomas como dores musculares, cansaço e dificuldade no sono, e promove danos físicos e psicológicos aos seus portadores (Torquato, Wachholz, Dias & Nesello, 2019).

A patologia faz parte de um quadro reumático, que evolui progressivamente, não apresentando uma fisiopatologia definitiva tão pouco índices mensuráveis do funcionamento da doença (Freitas et al., 2017). É considerada uma síndrome idiopática, portanto de etiologia desconhecida, caracterizando-se principalmente por dor crônica e generalizada (Oliveira Júnior & Almeida, 2018).

A fisiopatologia da doença é considerada muito complexa e provavelmente envolve alterações nos neurotransmissores da modulação da dor, alteração da perfusão talâmica e também no eixo hipófise-adrenal hipotalâmico (Dursun et al., 2019). A síndrome está relacionada a um comprometimento físico e psicológico considerável, diminuição da qualidade de vida e uma diversidade de problemas sexuais (Matarín Jimenez et al., 2017), além de distúrbios do sono (Wu et al., 2017) e alterações cognitivas (Gavi et al., 2018).

A patologia acomete em sua grande maioria mulheres (Oliveira Júnior & Almeida, 2018; Wolfe et al., 2018). Atualmente é considerada uma condição frequente, com prevalência de 2% em média na população do mundo (Häuser et al., 2015).

O diagnóstico normalmente é feito pela exclusão de outras patologias, como síndromes neurológicas e depressão (Kia & Choy, 2017). Um estudo realizado em Taiwan verificou que pacientes com fibromialgia apresentam um risco 2,77 vezes maior de adquirir demência (Tzeng et al., 2018).

Embora já existam diversos estudos a respeito desta doença e várias diretrizes para o tratamento, ainda não existe uma intervenção efetiva e apesar das terapias não farmacológicas terem auxiliado na abordagem, a farmacologia continua sendo o eixo central (Kia & Choy, 2017). Nos últimos anos desenvolveram-se medicamentos novos eficientes para tratar sintomas da fibromialgia, o que gerou uma repercussão positiva para sociedade no que tange a produção de fármacos novos com foco na patologia em questão (Vilaça et al., 2020).

Alguns medicamentos utilizados para o tratamento da doença já vêm sendo comparados entre si, quanto aos padrões de dosagem e maior efetividade (White et al., 2018), prescrição de narcóticos (Kaouk, Wilke & Gota, 2018). Além disso, pesquisas empregando plantas e compostos medicinais há pouco tempo vêm revelando atividades terapêuticas consideráveis no tratamento da patologia em questão, com melhorias significativas da dor (Casanueva et al., 2012).

Diante do exposto, o objetivo da presente revisão é analisar a fisiopatologia envolvida no desenvolvimento da fibromialgia, bem como as terapias farmacológicas, plantas e compostos medicinais atualmente existentes e estudados para o tratamento desta patologia, visando estudos realizados a partir de 2009.

2. Metodologia

O presente artigo trata-se de uma revisão de literatura, por meio de pesquisa bibliográfica (Pereira et al., 2018), que foi elaborada de fevereiro a setembro de 2020. Inicialmente foi realizada uma leitura dos títulos e resumos dos materiais para uma triagem e então selecionados os que atendiam aos critérios de inclusão durante o processo de seleção dos artigos com potencial relevância para a pesquisa. Foi realizada uma busca na lista de referências dos artigos selecionados, a fim de identificar outros estudos de interesse que atendessem aos critérios de inclusão desta revisão.

Utilizou-se como critérios de inclusão, artigos publicados no período de 2009 a 2020, com preferência para os artigos publicados mais recentemente, artigos redigidos no idioma português e inglês, artigos abordando a temática proposta e livros. Também se insere nesta revisão apenas os artigos que apresentam informações sobre novos medicamentos bem como plantas e compostos medicinais com potencial para o tratamento da fibromialgia, de grande importância para o desenvolvimento da pesquisa, escritos em português e inglês, na tentativa de esgotar as fontes de informações referentes aos critérios selecionados. Os dados encontrados nos artigos selecionados foram extraídos de modo a caracterizar cada estudo. Foram excluídas desta revisão pesquisas que ainda não foram publicadas, monografias, dissertações, teses, editoriais, artigos repetidos, cartas.

Para o levantamento dos artigos utilizados nesta revisão de literatura, foram consultados os bancos de dados da SciELO (Scientific Electronic Library Online), PubMed (National Library of Medicine, Bethesda, MD) e Google Acadêmico. Para a busca, foram utilizados os descritores indexados para o idioma português “fisiopatologia da fibromialgia”, “fibromialgia”, “tratamentos farmacológicos para fibromialgia”, “plantas medicinais para tratamento da fibromialgia”, “fitoterapia da fibromialgia”. Também foram utilizados seus correspondentes no idioma inglês “*pathophysiology of fibromyalgia*”, “*fibromyalgia*”, “*pharmacological treatments for fibromyalgia*”, “*medicinal plants for the treatment of fibromyalgia*”, “*Fibromyalgia phytotherapy*”.

As questões éticas referentes a citação dos autores dos artigos selecionados foram prezadas. Finalmente, como o presente estudo se trata de uma revisão de literatura, não houve necessidade de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa.

3. Resultados e Discussão

3.1 Fisiopatologia da Fibromialgia

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 fibromialgia em estudo faz parte desse quadro de patologias de dor crônica, que pode levar o paciente a um quadro debilitante,

resultando em um efeito devastador na qualidade de vida, interferindo diretamente na relação com a família, amigos e colegas de trabalho (Morales et al., 2019).

Além de ser uma síndrome crônica caracterizada principalmente por dor musculoesquelética generalizada e difusa, é de causa não inflamatória, onde o indivíduo apresenta queixas cognitivas, distúrbios do sono, ansiedade, depressão e aumento da sensibilidade à palpação (Barcelo-Martinez et al., 2018; Rizzi et al., 2016). Outros sintomas da patologia incluem fadiga, síndrome do intestino irritável, rigidez matinal, comprometimento das capacidades físicas, especialmente a capacidade funcional e força muscular reduzida (Morales et al., 2019). Atualmente é a condição clínica reumatológica mais estudada mundialmente, entretanto ainda é pouco entendida (Sarzi-Puttini et al., 2012).

Algumas hipóteses tentam esclarecer a fisiopatologia da doença. Faria et al. (2014) alegam que esta condição pode advir de distúrbios no processo da dor, de disfunções neuroendócrinas, alterações imunológicas e até mesmo fatores psicoemocionais. A participação desses fatores é alvo de constante de investigações científicas, entretanto os resultados divergem e não são comprobatórios (Di Franco, Iannucelli & Valesini, 2010).

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). Alguns estudos salientaram que pacientes com fibromialgia apresentam altos níveis de alexitimia e raiva que quando associados à depressão, fatores estressantes no trabalho e traumas vividos na infância, são colaboradores para sua etiologia, por esse motivo os antidepressivos são considerados eficazes no manejo terapêutico (Schafranski et al., 2013).

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 (Martínez et al., 2011), bem como nas oscilações da dor percebida (Fischer et al., 2016).

Segundo Faria et al. (2014), as pessoas que são mais susceptíveis a estímulos estressores, depois de passarem por um quadro de experiências traumáticas, desenvolvem hipocortisolemismo, em função do esgotamento do sistema de resposta ao estresse, com isso há o comprometimento da modulação da resposta inflamatória, estabelecendo um quadro inflamatório de maneira crônica. O que resultaria sintomas como dor, fadiga e depressão, que por sua vez, atuariam de novo como estímulos estressores que retroalimentariam o sistema por feedback de maneira incessante, segundo os autores anteriormente citados. A resposta

intensificada da dor também causa alterações na neuroplasticidade, que perpetuam seus sintomas ao longo do tempo (Puretic & Demarin., 2012).

Da mesma forma, já foram retratados em pacientes com fibromialgia alterações de neurotransmissores compreendidos na modulação da dor, causando, por exemplo, a elevação dos níveis de substância P (sistema excitatório), diminuição nos níveis de serotonina (sistema inibitório), endorfinas, noradrenalina, dopamina e de fator de crescimento de neurônios (NFG) (Faria et al., 2014). Outras hipóteses relatam que pode haver mudanças nos mecanismos nociceptivos relacionados à percepção, transmissão e controle central da dor, originando uma hiperalgesia e/ou alodínia em portadores da patologia (Loggia et al., 2014). Essa deformação sensorial geraria alterações no modo como o indivíduo percebe o ambiente como um todo, provocadas por alterações localizadas em regiões sensoriais do córtex cerebral (Faria et al., 2014).

Um outro fator que pode ser desencadeante do processo fisiopatológico da fibromialgia envolve o estresse oxidativo e do óxido nítrico (Pernambuco et al., 2016). 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. Os trabalhos 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.

Além disso, as alterações no sono que levam a perturbações caracterizadas por insônia, sensação de cansaço ao andar, redução das horas de sono e aumento no número de interrupções deste por noite, levam a dificuldades em obter um sono restaurador e aumento de sonolência durante o dia em pacientes com fibromialgia (Morales et al., 2019). Estudos indicam que a melatonina, hormônio produzido pelo organismo que induz ao sono, melhora os sintomas da fibromialgia, como o humor, os níveis de ansiedade, otimizando a qualidade de vida e

diminuindo os níveis de cortisol em pacientes portadores desta patologia (Yolanda Castaño et al., 2019).

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-hipófise-adrenal, com o córtex pré-frontal, que possui altas concentrações de receptores de corticosteróides e é responsável pela regulação das reações autonômicas, afetivas e de estímulos prejudiciais, aprendizado e memória. O estresse associado à ativação dos glicocorticóides 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 (Glass et al., 2011) e os sintomas de ansiedade e depressão estão relacionados a alterações no sistema endócrino, que quando por muito tempo afetam os processos cognitivos (Steuerte-Schmiedgen et al., 2017).

Em relação aos fatores genéticos e ambientais, Azevedo (2018) e Bradley (2009) defendem que alguns genes podem exercer influência no desenvolvimento da doença. Para os autores, os genes podem até estar presentes, mas se ambiente não for favorável não há manifestação ou há, ou seja, dependente da epigenética. Assim como outras síndromes (Kato et al., 2009). 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)

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.

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). Além dessas classes, outros tipos de medicamentos são também utilizados para tratar os sintomas decorrentes dessa patologia, incluindo relaxantes musculares, antagonistas dos receptores 5-HT₃, agonistas dopaminérgicos, antioxidantes, medicamentos em fase de investigação (Calandre et al., 2015),

benzodiazepínicos, antiinflamatórios esteroidais e não esteroidais e analgésicos (Mease, Dundon & Sarzi-Puttini, 2011).

Chinn, Caldwell & Gritsenko (2016) relatam que nos EUA, apenas a pregabalina (anticonvulsivante), duloxetina (antidepressivo) e o milnaciprano (antidepressivo) são aprovados pelo *Food and Drug Administration* (FDA) para o tratamento da fibromialgia, sendo considerado “*off label*” o uso de todos os outros medicamentos. Esses autores relatam ainda que entre os ISRS, a fluoxetina se mostra como um paliativo em sintomas como dor, fadiga, depressão, porém em doses maiores que o padrão (até 80mg).

Outro medicamento da classe dos inibidores seletivos de recaptação de serotonina e noradrenalina que é eficiente, amplamente registrado em literatura e que gera analgesia central é a amitriptilina (Oliveira Junior & Almeida, 2018). Segundo Chinn, Caldwell & Gritsenko (2016), a amitriptilina é o medicamento representativo nesta classe e é recomendado por todas as orientações clínicas, sendo bem estudado, tendo sido avaliado em 17 estudos, muitos deles controlados por placebo e a maioria há mais de 15 anos.

De acordo com os estudos de Welsch et al. (2018), o antidepressivo tricíclico mirtazapina auxilia no tratamento da fibromialgia, visando reduzir os sintomas, principalmente da dor, podendo ajudar a aumentar a serotonina e a noradrenalina no sistema nervoso central (SNC). Esses autores verificaram ainda que a sonolência, ganho de peso e alanina aminotransferase elevada foram mais frequentes com mirtazapina do que com o placebo, porém os benefícios potenciais de seu uso superam os danos.

Neste contexto, os estudos de Gilron et al. (2016), compararam uma combinação de pregabalina e duloxetina em relação à terapia individual de cada um desses medicamentos. Esses autores verificaram que a combinação melhora vários resultados clínicos na fibromialgia em comparação com a utilização individual, destacando a importância de pesquisas que comparem essas e outras combinações a utilização de apenas um fármaco.

Os estudos de Marlow et al. (2018) nesta mesma linha, analisaram a utilização combinada de duloxetina/ milnacipran/ venlafaxina com pregabalina em comparação com pacientes que utilizam esses medicamentos individualmente. Tais autores verificaram que a adesão aos medicamentos foi consideravelmente melhor para iniciadores de prescrição combinados; no entanto, os gastos com assistência médica total foram maiores, mesmo assim recomendam a prescrição combinada e estudos envolvendo adesão a esta.

Os canabíoides também já são relatados como potenciais para uso em pacientes portadores de fibromialgia. De acordo com os estudos de Sagy et al. (2019), ao investigarem as características, segurança e eficácia da terapia medicamentosa com *cannabis* para fibromialgia,

concluíram que a maconha medicinal pode ser uma alternativa segura e eficaz para o tratamento dos sintomas da fibromialgia, sugerindo que haja padronização dos compostos e regimes de tratamento são necessários.

Segundo Kaouk, Wilke & Gota (2018) e Gaskell et al. (2016), o uso de medicamentos opióides também é registrado em literatura, principalmente quando as opções de tratamento tradicionais falharam, em casos de fibromialgia grave, quando a atenção primária convencional não foi efetiva. Para esses autores, os narcóticos para o tratamento desta patologia são classificados como fracos (codeína, hidrocodona, propoxifeno) e fortes (morfina, fentanil, hidromorfona, buprenorfina, metadona).

Parkny & Younger (2017) estudaram por um período de 10 semanas os efeitos imunológicos de oito semanas de administração oral de naltrexona, um antagonista competitivo dos receptores opióides, em baixas doses e verificaram que o tratamento em baixas doses está associado a uma redução de várias citocinas pró-inflamatórias e sintomas, enfatizando a necessidade de explorá-lo mais. Em contrapartida, Derry et al. (2017), defendem que pacientes com fibromialgia não apresentam inflamação, portanto uso de antiinflamatórios seria ineficaz para as dores nesses pacientes, onde após um estudo de meta análise, concluiu que pode acontecer é de alguns pacientes com fibromialgia apresentarem outras patologias de caráter inflamatório, como doenças reumáticas e osteoartrite, que nestes casos o uso de antiinflamatório é indicado. O mesmo tem sido observado para antiepiléticos, como a gabapentina, usado para o tratamento de dor neuropática, sendo utilizados no tratamento de fibromialgia sem indicação em nenhum país (Cooper, Derry, Wiffen & Moore, 2017).

Os estudos de Littlejohn & Guymer (2017) destacaram que a ativação do receptor N-metil-D-aspartato (NMDAR) causa uma sensibilização aumentada de dor em pacientes fibromiálgicos, onde, fármacos antagonistas deste receptor, como cetamina intravenosa em baixa dose e memantina oral mostram-se clinicamente benéficos para a doença. Os autores destacam ainda que fatores como custos e efeitos colaterais a longos prazos ainda precisam ser levados em consideração, além de investigações adicionais sobre o efeito de outras moléculas nesse receptor de NMDAR.

As intervenções não farmacológicas não se mostraram efetivas no tratamento de uma variedade de sintomas da fibromialgia, demonstrando a necessidade de estudos com amostras maiores, comparando a eficácia entre as intervenções farmacológicas e não farmacológicas (Ammad, 2018). Deste modo, atualmente aceita-se a visão de que a combinação de intervenções farmacológicas e não farmacológicas ainda representa a melhor maneira de gerenciamento da

doença, com ênfase em tratamentos combinados com medicamentos direcionados a múltiplos mecanismos moleculares (Atzeni et al., 2017).

À vista disso, fica claro apesar de diversos medicamentos estarem disponíveis no mercado para aliviar os sintomas da fibromialgia, não há nada conclusivo, demonstrando a necessidade da continuidade de estudos neste âmbito, considerando a gravidade da doença. Além disso, é preciso dar importância a heterogeneidade desta condição patológica, levando em conta a existência de diferentes subgrupos de pacientes para então buscar as melhores alternativas e combinações destas disponíveis para tratamento até o momento.

3.3 Plantas e Compostos Medicinais para Tratamento de Fibromialgia

As procuras por tratamentos alternativos para a fibromialgia já vêm ocorrendo (Ablin & Häuser, 2016; Lawson, 2016). Entre estes, podem-se citar as práticas integrativas e complementares, como a fitoterapia e plantas medicinais, que geram resultados favoráveis (Lauche et al., 2015; Souza Nascimento et al., 2013).

Neste contexto, os trabalhos de Shakiba et al. (2018), ao compararem a eficácia da planta açafraão (*Crocus sativus* L.) com o medicamento antidepressivo duloxetine para o tratamento de pacientes com fibromialgia, verificaram em evidências preliminares que há uma efetividade comparável de ambos para o tratamento da patologia. Os autores constataram ainda que como a fibromialgia é um distúrbio multidimensional, de comorbidades variadas, faz-se necessário o uso de terapia combinada para melhora dos sintomas, onde o açafraão como tratamento adjunto aos medicamentos atualmente aprovados seria promissor para futuros estudos.

Nesta mesma linha, os estudos de Quilez et al. (2018), ao investigarem o consumo de folhas de graviola (*Annona muricata* L.) em um modelo induzido por estresse intermitente ao frio em experimentos com 60 camundongos, concluíram que o consumo diário dessas folhas proporciona proteção contra a dor crônica da fibromialgia nas cobaias. Além disso, há a redução de sintomas associados, como ansiedade e depressão.

Outro trabalho abordando uso de plantas medicinais em modelos animais foram desenvolvidos Montserrat-de la Paz et al. (2018). Tais autores compararam o efeito anti-nociceptivo e anti-inflamatório do rizoma de gengibre em pó seco com o paracetamol em camundongos induzidos com fibromialgia por estresse frio. Os autores verificaram que o efeito do paracetamol foi aumentado com a coadministração com gengibre, resultando em melhora de distúrbios cognitivos associados à dor crônica e redução do estado inflamatório gerado em um modelo experimental de camundongos induzidos com a patologia.

O resveratrol, composto derivado de uma grande variedade de plantas, especialmente as uvas, apresenta efeitos farmacológicos para o tratamento da fibromialgia, quando associado ao óleo de farelo de arroz em modelos de camundongos induzidos a fibromialgia por reserpina, segundo os estudos de Klein et al. (2016). Para esses autores, tais substâncias desempenham ações antinociceptivas e antidepressivas, possivelmente pela redução de espécies reativas, sugerindo o envolvimento de estresse oxidativo na patogênese da doença.

Sharma & Kochhar (2019), desenvolveram uma revisão sistemática sobre algumas plantas medicinais mais comuns encontradas no tratamento da fibromialgia. Esses autores selecionaram as plantas indígenas encontradas na Índia, como a pimenta, manjeriço, açafraão, sendo estas plantas medicinais comuns que demonstram propriedades contra a dor crônica da patologia, porém as pesquisas ainda se encontram em andamento.

Souza Nascimento et al. (2012) em uma abordagem mais ampla, desenvolveram um trabalho que tinha como objetivo a busca de pedidos de patentes em relação à utilização e aplicação de plantas medicinais no tratamento de fibromialgia, por meio de estudos de prospecção. Com os resultados, esses autores puderam concluir que existe uma pequena quantidade de patentes em relação à patologia, mas há uma necessidade enorme de descoberta de novas opções terapêuticas para esta, abrindo portas para inovações tecnológicas.

Em síntese, pode-se verificar que compostos e plantas medicinais que apresentam efeito analgésico em modelos de animais induzidos a fibromialgia mostram resultados promissores, além de estudos com plantas medicinais em associação ou uso individual com medicamentos, permitirem melhoras clínicas em sintomas da patologia e conseqüentemente da qualidade de vida de pacientes. Porém, necessita-se ainda de maiores investigações, principalmente no que tange os efeitos adversos, em amostras clínicas maiores, considerando existência de subgrupos da doença.

4. Considerações Finais

A fibromialgia é uma patologia crônica e dolorosa que possui a etiopatogenia desconhecida, porém acredita-se que fatores ambientais, genéticos e biológicos estão envolvidos na fisiopatologia da doença. Pode apresentar comorbidades associadas, profusa variedade de sintomas para cada portador e ausência de diagnósticos específicos. Dessa forma, torna-se evidente a importância de estudos nessa área.

O tratamento requer uma terapia individual para cada paciente, combinando o tratamento farmacológico e o não farmacológico. O tratamento farmacológico na fibromialgia

caracteriza-se pela associação de diversas classes medicamentosas e é de extrema relevância, pois tem como objetivo reduzir os sintomas e melhorar a qualidade de vida dos pacientes acometidos por essa patologia. O uso de plantas e compostos medicinais apresenta resultados promissores e melhoras clínicas substanciais.

A monoterapia não é completamente eficaz no tratamento dos diversos sintomas, portanto um plano de tratamento multidisciplinar pode ser a melhor estratégia na prática clínica. Apesar das diversas diretrizes publicadas a respeito do tratamento da fibromialgia, até o momento inexistente terapia plenamente efetiva e diante disso evidencia-se a necessidade de novos fármacos específicos para essa patologia.

Considerando, portanto, a gravidade e a condição dolorosa que vivem os pacientes portadores da fibromialgia, sugere-se novos estudos e pesquisas futuras com ênfase em desenvolvimento de novos fármacos, associações farmacológicas potencialmente benéficas e práticas integrativas e complementares à base de plantas e compostos medicinais. A continuação nas investigações acerca dos processos fisiopatológicos envolvidos na doença faz-se necessária, uma vez que essa condição patológica é muito heterogênea, com existência de diferentes subgrupos de pacientes.

Referências

Ablin, J. N., & Buskila, D. (2013). Fibromyalgia syndrome—Novel therapeutic targets. *Maturitas*, 75 (4), 335-340. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2013.05.004>

Ammad, N. (2018). Comparative Efficacy of Pharmacological and Nonpharmacological Interventions in Managing Primary and Secondary Outcomes of Fibromyalgia Syndrome. *Medical Student Research Journal*, 6 (1), 11-20.

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. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2016.02.006>

Atzeni, F., Gerardi, M. C., Masala, I. F., Alciati, A., Batticciotto, A., & Sarzi-Puttini, P. (2017). An update on emerging drugs for fibromyalgia treatment. *Expert opinion on emerging drugs*, 22(4), 357-367. <https://doi.org/10.1080/14728214.2017.1418323>

Azevedo, P. M. (2018). *A ciência da dor: Sobre fibromialgia e outras síndromes dolorosas persistentes e sobre a natureza humana*. São Paulo: Editora Unesp Digital.

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 Esp Psiquiatr*, 46 (1), 1-11.

Benlidayi, I. C. (2019). Role of inflammation in the pathogenesis and treatment of fibromyalgia. *Rheumatology international*, 39(5), 781-791. <https://doi.org/10.1007/s00296-019-04251-6>

Bradley, L. A. (2009). Pathophysiology of fibromyalgia. *The American Journal of Medicine* 122 (12), S22-S30. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2009.09.008>

Calandre, E. P., Rico-Villademoros, F., & Slim, M. (2015). An update on pharmacotherapy for the treatment of fibromyalgia. *Expert opinion on pharmacotherapy*, 16(9), 1347-1368. <https://doi.org/10.1517/14656566.2015.1047343>

Casanueva, B., Rodero, B., Quintial, C., Llorca, J., & González-Gay, M. A. (2013). Short-term efficacy of topical capsaicin therapy in severely affected fibromyalgia patients. *Rheumatology International*, 33(10), 2665-2670. <https://doi.org/10.1007/s00296-012-2490-5>

Chinn, S., Caldwell, W., & Gritsenko, K. (2016). Fibromyalgia pathogenesis and treatment options update. *Current Pain and Headache Reports*, 20(4), 1-10. <https://doi.org/10.1007/s11916-016-0556-x>

Cooper, T. E., Derry, S., Wiffen, P. J., & Moore, R. A. (2017). Gabapentin for fibromyalgia pain in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 1 (1), 1-28. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012188.pub2>

Derry, S., Wiffen, P. J., Haeuser, W., Mücke, M., Tölle, T. R., Bell, R. F., & Moore, R. A. (2017). Oral nonsteroidal anti-inflammatory drugs for fibromyalgia in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 1 (3), 1-39. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012332.pub2>

Di Franco, M., Lannuccelli, C., & Valesini, G. (2010). Neuroendocrine immunology of fibromyalgia. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1193 (1), 84-90. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2009.05344.x>

Dursun, M., Besiroglu, H., Tellioglu, E., Saglam, Y., & Ortac, M. (2019). Association Between Sexual Dysfunction, Sleep Impairment and Depression in Women with Fibromyalgia. *Sexuality and Disability*, 1 (1), 1-9. <https://doi.org/10.1007/s11195-019-09592-5>

Faria, P. C.; Silva, L. R. T.; Fonseca, A. C. S.; Silva, R. V.; Meireles, C.; Pernambuco, A. P. (2014). Fibromialgia: diagnóstico, fisiopatologia e tratamentos. *Conexão ciência (Online)*, 9 (1), 01-19. <https://doi.org/10.24862/cco.v9i1.248>

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. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2015.09.018>

Freitas, R. P.A, de Andrade, S. C., Spyrides, M. H. C., Micussi, M. T. A. B. C., & de Sousa, M. B. C. (2017). Impacto do apoio social sobre os sintomas de mulheres brasileiras com fibromialgia. *Revista Brasileira de Reumatologia*, 57(3), 197-203. <https://doi.org/10.1016/j.rbr.2016.05.002>

Gaskell, H., Moore, R. A., Derry, S., & Stannard, C. (2016). Oxycodone for pain in fibromyalgia in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 1 (9), 1-22. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012329>

Gavi, M. B. R. D. O., Coser, P. H. P., Macedo, D. C. F., Oliveira, C. G. T. D., & Silva, L. C. G. D. (2018). O uso do Mini-Exame do estado Mental colabora no tratamento da fibromialgia. *Ciências & Cognição*, 23 (1), 108-116.

Gilron, I., Chaparro, L. E., Tu, D., Holden, R. R., Milev, R., Towheed, T., DuMerton-Shore, D., & Walker, S. (2016). Combination of pregabalin with duloxetine for fibromyalgia: a randomized controlled trial. *Pain*, 157(7), 1532-1540. doi: 10.1097 / j.pain.0000000000000558

Glass, J. M., Williams, D. A., Fernandez-Sanchez, M. L., Kairys, A., Barjola, P., Heitzeg, M. M., Clauw D.J, & Schmidt-Wilcke, T. (2011). Executive function in chronic pain patients and healthy controls: different cortical activation during response inhibition in fibromyalgia. *The journal of pain*, 12(12), 1219-1229. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2011.06.007>

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. <https://doi.org/10.1111/papr.12364>

Häuser, W., Ablin, J., Fitzcharles, M. A., Littlejohn, G., Luciano, J. V., Usui, C., & Walitt, B. (2015). Fibromyalgia. *Nature reviews Disease primers*, 1(1), 1-16. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.22>

Kaouk, S., Wilke, W. S., & Gota, C. E. (2018). Characteristics of fibromyalgia patients prescribed opioid medications: data from the Cleveland clinic fibromyalgia registry. *International Journal of Clinical Rheumatology*, 13(2), 82-93.

Kato, K., Sullivan, P. F., Evengård, B., & Pedersen, N. L. (2009). A population-based twin study of functional somatic syndromes. *Psychological medicine*, 39(3), 497-505. Doi: 10.1017 / S0033291708003784

Kia, S., & Choy, E. (2017). Update on treatment guideline in fibromyalgia syndrome with focus on pharmacology. *Biomedicines*, 5(2), 20. <https://doi.org/10.3390/biomedicines5020020>

Klein, C.P., Rodrigues Cintra, M., Binda, N., Montijo Diniz, D., Gomez, M. V., Souto, A. A., & Souza, A. H. (2016). Coadministration of Resveratrol and Rice Oil Mitigates Nociception

and Oxidative State in a Mouse Fibromyalgia-Like Model. *Pain Research & Treatment*, 1(1), 1-10. <http://dx.doi.org/10.1155/2016/3191638>

Lauche, R., Cramer, H., Häuser, W., Dobos, G., & Langhorst, J. (2015). A systematic overview of reviews for complementary and alternative therapies in the treatment of the fibromyalgia syndrome. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 1 (1), 1-10. <https://doi.org/10.1155/2015/610615>

Lawson, K. (2016). Potential drug therapies for the treatment of fibromyalgia. *Expert opinion on investigational drugs*, 25(9), 1071-1081. <https://doi.org/10.1080/13543784.2016.1197906>

Littlejohn, G., & Guymer, E. (2017). Modulation of NMDA receptor activity in fibromyalgia. *Biomedicines*, 5(2), 15. <https://doi.org/10.3390/biomedicines5020015>

Loggia, M. L., Berna, C., Kim, J., Cahalan, C. M., Gollub, R. L., Wasan, A. D., Harris, R E., Edwards, R.R., & Napadow, V. (2014). Disrupted brain circuitry for pain-related reward/punishment in fibromyalgia. *Arthritis & rheumatology*, 66(1), 203-212. <https://doi.org/10.1002/art.38191>

Marlow, N. M., Simpson, K. N., Vaughn, I. A., Jo, A., Zoller, J. S., & Short, E. B. (2017). Healthcare Costs and medication adherence among patients with fibromyalgia: combination medication vs. duloxetine, milnacipran, venlafaxine, and pregabalin initiators. *Pain Practice*, 18(2), 154-169. <https://doi.org/10.1111/papr.12585>

Marques, A. P., Santo, A. D. S. D. E., Berssaneti, A. A., Matsutani, L. A., & Yuan, S. L. K. (2017). Prevalence of fibromyalgia: literature review update. *Revista Brasileira de Reumatologia*, 57(4), 356-363. <https://doi.org/10.1016/j.rbre.2017.01.005>

Martínez, S. S., Almela, Z. M., Carrasco, P. C., González, B. E., Moya, A. L., & Redolat, I. R. (2011). Hormonas, Estado de ánimo y función cognitiva. Ed. *Delta. Madrid: España*, 215-222.

Matarín Jimenez, T. M., Fernández-Sola, C., Hernández-Padilla, J. M., Correa Casado, M., Antequera Raynal, L. H., & Granero-Molina, J. (2017). Perceptions about the sexuality of

women with fibromyalgia syndrome: A phenomenological study. *Journal of Advanced Nursing*, 73(7), 1646-1656. <https://doi.org/10.1111/jan.13262>

Mease, P. J., Dundon, K., & Sarzi-Puttini, P. (2011). Pharmacotherapy of fibromyalgia. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*, 25 (2), 285-297. <https://doi.org/10.1016/j.berh.2011.01.015>

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. <https://doi.org/10.2174/1573397112666160919120530>

Montserrat-de la Paz, S., Garcia-Gimenez, M. D., Quilez, A. M., De la Puerta, R., & Fernandez-Arche, A. (2018). Ginger rhizome enhances the anti-inflammatory and anti-nociceptive effects of paracetamol in an experimental mouse model of fibromyalgia. *Inflammopharmacology*, 26 (4), 1093-1101. <https://doi.org/10.1007/s10787-018-0450-8>

Morales, K. O., Passarelli, B. S., Casimiro, E. F., Pereira, J. C., Deliberato, P. C. P., & dos 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 Júnior, J. O. D., & Almeida, M. B. D. (2018). The current treatment of fibromyalgia. *BrJP*, 1(3), 255-262. <http://dx.doi.org/10.5935/2595-0118.20180049>

Parkitny, L., & Younger, J. (2017). Reduced pro-inflammatory cytokines after eight weeks of low-dose naltrexone for fibromyalgia. *Biomedicines*, 5(2), 16. <https://doi.org/10.3390/biomedicines5020016>

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. <http://dx.doi.org/10.4172/2167-0846.C1.006>.

Pereira, A. S., Shitsuka, D. M., Parreira, F. J., & Shitsuka, R. (2018). Metodologia da pesquisa científica. [E-book]. Santa Maria. Ed. UAB/NTE/UFSM. https://www.ufsm.br/app/uploads/sites/358/2019/02/Metodologia-da-Pesquisa-Cientifica_final.pdf.

Puretić, M. B., & Demarin, V. (2012). Neuroplasticity mechanisms in the pathophysiology of chronic pain. *Acta Clinica Croatica*, 51(2), 425-429. <https://hrcak.srce.hr/107233>

Quilez, A. M., Montserrat-de la Paz, S., Fernandez-Arche, A., De la Puerta, R., & Garcia-Gimenez, M. D. (2018). Diets supplemented with *Annona muricata* improve the symptoms of fibromyalgia. *PharmaNutrition*, 6(3), 81-84. <https://doi.org/10.1016/j.phanu.2018.04.001>

Rizzi, M., Cristiano, A., Frassanito, F., Macaluso, C., Airoidi, A., & Sarzi-Puttini, P. (2016). Sleep disorders in fibromyalgia syndrome. *Journal of Pain & Relief*, 5 (2), 1-5. DOI: 10.4172/2167-0846.1000232

Sagy, I., Bar-Lev Schleider, L., Abu-Shakra, M., & Novack, V. (2019). Safety and efficacy of medical cannabis in fibromyalgia. *Journal of clinical medicine*, 8(6), 1-12. <https://doi.org/10.3390/jcm8060807>

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. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2016.11.007>

Sarzi-Puttini, P., Atzeni, F., Di Franco, M., Buskila, D., Alciati, A., Giacomelli, C., Rossi, A., & Bazzichi, L. (2012). Dysfunctional syndromes and fibromyalgia: a 2012 critical digest. *Clin Exp Rheumatol*, 30(6 Suppl 74), 143-151.

Schafranski, M. D., Merlini, A. B., de Oliveira Prestes, A. L., Ribeiro, B., da Silva Geraldino, J., & Gauer, M. F. (2013). Eficácia dos antidepressivos na fibromialgia: uma análise crítica a partir de dados raramente encontrados nos artigos científicos. *Publicatio UEPG: Ciências Biológicas e da Saúde*, 19(2), 131-141. <https://doi.org/10.5212/publicatio%20uepg.v19i2.5601>

Shakiba, M., Moazen-Zadeh, E., Noorbala, A. A., Jafarina, M., Divsalar, P., Kashani, L., Shahmansouri, N., Tafakhori, A., Bayat, H., & Akhondzadeh, S. (2018). Saffron (*Crocus*

sativus) versus duloxetine for treatment of patients with fibromyalgia: A randomized double-blind clinical trial. *Avicenna journal of phytomedicine*, 8(6), 513-523.

Sharma, S., & Kochhar, K. P. (2019). Use of medicinal plants in treatment of fibromyalgia. *International Journal of Pharmaceutical and Biological Science Archive*, 7(5), 7-11.

Souza Nascimento, S., Santana, J. M., Nampo, F. K., Ribeiro, Ê. A. N., Silva, D. L., Araújo-Júnior, J. X., Almeida, J.R.G.S., Bonjardim, L.R., Souza Araujo, A.A., & Quintans-Júnior, L. J. (2013). Efficacy and safety of medicinal plants or related natural products for fibromyalgia: a systematic review. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 1 (1), 1-11. <https://doi.org/10.1155/2013/149468>

Souza Nascimento, S., Serafini, M. R., de Santana, J. M., & Quintans Junior, L. J. (2012). Utilização de plantas medicinais no tratamento da fibromialgia: uma prospecção tecnológica. *Revista GEINTEC-Gestão, Inovação e Tecnologias*, 3(1), 068-075. DOI: <https://doi.org/10.7198/geintec.v3i1.88>

Souza, J. B. D., & Perissinotti, D. M. N. (2018). The prevalence of fibromyalgia in Brazil—a population-based study with secondary data of the study on chronic pain prevalence in Brazil. *BrJP*, 1(4), 345-348. <https://doi.org/10.5935/2595-0118.20180065>

Stedte-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. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2016.09.024>

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.

Torquato, A. C., Dias, F. A., Wachholz, L. B., & Nesello, L. Â. N. (2019). Comparação entre os resultados obtidos por diferentes métodos de avaliação da composição corporal em mulheres com síndrome de fibromialgia. *RBONE-Revista Brasileira de Obesidade, Nutrição e Emagrecimento*, 13(77), 103-110.

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. DOI: <https://doi.org/10.1124/jpet.115.230060>

Tzeng, N. S., Chung, C. H., Liu, F. C., Chiu, Y. H., Chang, H. A., Yeh, C. B., Huang, S., Lu, R., Yeh, H., Kao, Y., Chiang, W. S., Tsao, C.H., Wu, Y.F., Chou, Y.C., Lin, F.H., & Chien, W.C. (2018). Fibromyalgia and risk of dementia—a nationwide, population-based, cohort study. *The American Journal of the Medical Sciences*, 355(2), 153-161. <https://doi.org/10.1016/j.amjms.2017.09.002>

Vilaça, M. M. O., Santos Lima, K. B., Alencar, E. V. M., da Conceição Machado, K., & Conceição Machado, K. (2020). New fibromyalgia treatment medicinal products. *Research, Society and Development*, 9(3), 1-14. DOI: <https://doi.org/10.33448/rsd-v9i3.2308>

Welsch, P., Bernardy, K., Derry, S., Moore, R. A., & Häuser, W. (2018). Mirtazapine for fibromyalgia in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 1 (8), 1-6. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012708.pub2>

White, C., Kwong, W. J., Armstrong, H., Behling, M., Niemira, J., & Lang, K. (2018). Analysis of Real-World Dosing Patterns for the 3 FDA-Approved Medications in the Treatment of Fibromyalgia. *American health & drug benefits*, 11(6), 293-301.

Wolfe, F., Walitt, B., Perrot, S., Rasker, J. J., & Häuser, W. (2018). Fibromyalgia diagnosis and biased assessment: Sex, prevalence and bias. *PLoS One*, 13(9), e0203755. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0203755>

Wu, Y. L., Chang, L. Y., Lee, H. C., Fang, S. C., & Tsai, P. S. (2017). Sleep disturbances in fibromyalgia: A meta-analysis of case-control studies. *Journal of psychosomatic research*, 96 (1), 89-97. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2017.03.011>

Yolanda Castaño, M., Garrido, M., Rodríguez, A. B., & Gómez, M. Á. (2019). Melatonin Improves Mood Status and Quality of Life and Decreases Cortisol Levels in Fibromyalgia. *Biological research for nursing*, 21(1), 22-29.
<https://doi.org/10.1177/1099800418811634>

Porcentagem de contribuição de cada autor no manuscrito

Samara Maria Lopes Costa – 70%

Mani Pacciulli Meyer Passos e Silva – 15%

Liliane Pereira Pinto – 10%

Darah Luanna Rodrigues Sousa – 5%