



TERAPIA FARMACOLÓGICA CONTEMPORÂNEA E EMERGENTE DA FIBROMIALGIA: UM PANORAMA GERAL DO ESTADO DA ARTE

MARIA MAYANE MARTINS MOTA; AMANDA DA CUNHA GUIMARÃES; LIVYA ESTER SILVA DOS ANJOS; IGOR DA SILVA BOMFIM

RESUMO

A fibromialgia, também conhecida como síndrome da fibromialgia (SFM) é uma síndrome clínica caracterizada pela dor crônica, extremamente comum na prática médica, que atinge cerca de 2,5% da população mundial segundo dados da Sociedade Brasileira de Reumatologia. Sua distribuição é mundial afetando todas as raças e grupos socioeconômicos. Levando em consideração as limitações para a qualidade de vida, para a atividade laboral e para o lazer de um público em idade produtiva e reprodutiva, muitas alternativas farmacológicas foram propostas para o tratamento da fibromialgia, apesar disso, poucas se mostraram realmente efetivas. O objetivo deste estudo é realizar uma revisão integrativa da literatura acerca do estado da arte da farmacoterapia da fibromialgia. Foi realizada uma revisão integrativa da literatura acerca do estado da arte da farmacoterapia da fibromialgia, em que utilizando-se de artigos científicos publicados nas bases de dados do Pubmed e Google acadêmico dos últimos cinco anos. Inicialmente foram utilizados os descritores “Fibromialgia”, “Tratamento farmacológico”, “dor crônica” e “reumatologia” sob os critérios de inclusão: ter sido publicado nos últimos cinco anos, dando preferência a ensaios clínicos, estudos de coorte e revisões sistemáticas com metanálises escritos nas línguas portuguesa e inglesa, disponibilizados na íntegra. No contexto atual, o tratamento da fibromialgia consiste na combinação de intervenções farmacológicas e não farmacológicas (exercícios, higiene do sono, etc.) com o objetivo sobretudo de minimizar os sintomas causados pela condição. Atualmente os pilares do tratamento farmacológico são os antidepressivos e os anticonvulsivantes, mas concluímos que apesar dos avanços na compreensão da fisiopatologia da fibromialgia e do desenvolvimento de novos medicamentos, como os agonistas do receptor de glutamato e canabinóides, ainda há uma necessidade de opções de tratamento mais eficazes e seguras, com menos efeitos colaterais.

Palavras-chave: Fibromialgia; Medicamento; Farmacoterapia; Tratamento; Dor

1 INTRODUÇÃO

A fibromialgia, também conhecida como síndrome da fibromialgia (SFM) é uma síndrome clínica extremamente comum na prática médica, que atinge cerca de 2,5% da população mundial segundo dados da Sociedade Brasileira de Reumatologia. Sua distribuição é mundial afetando todas as raças e grupos socioeconômicos. A maioria dos estudos, porém, sugere que a maior incidência esteja associada a mulheres entre 30 e 50 anos, aumentando gradativamente com a idade. Apesar disso, a prevalência da doença e a proporção entre os sexos apresenta variação de acordo com os critérios de classificação. (Cordeiro *et al.*, 2022)

Em 1990, os critérios de classificação do American College of Rheumatology (ACR) para fibromialgia eram dor crônica generalizada associada à dor à palpação em ≥ 11 dos 18 pontos dolorosos. 7 Novos critérios foram propostos em 2010 que não envolvem contagem de pontos dolorosos. A etiopatogenia da fibromialgia é multifatorial e essencialmente complexa, a teoria atual mais aceita sugere que exista uma falha no processamento da dor no sistema nervoso central (SNC) causando uma percepção amplificada de dor. A causa dessa sensibilidade aos estímulos dolorosos e até estímulos que geralmente não causariam dor, não é totalmente clara, mas sugere-se que a sensibilização ocorra nos neurônios da medula espinhal em seu corno dorsal por uma modulação somativa dos estímulos dolorosos. (Staud *et al.*, 2021)

Por não existir uma fisiopatologia totalmente elucidada, ainda existem inúmeros desafios para serem superados em relação a essa doença. Na década de 90, os critérios diagnósticos para a fibromialgia se baseavam em dor crônica generalizada de pelo menos três meses, em associação a sensibilidade em pelo menos 11 ou mais dos 18 locais específicos de pontos dolorosos, tal modelo era tipicamente biomédico, não levando em consideração aspectos psicológicos. Com o passar dos anos, outros sinais e sintomas também passaram a integrar a avaliação diagnóstica como: fadiga, má qualidade do sono, fraqueza muscular, adinamia, alodinia, depressão, ansiedade, síndrome do intestino irritável entre outros que prejudicam o bem-estar dos pacientes (Pontes-silva *et al.*, 2024)

Levando em consideração as limitações para a qualidade de vida, para a atividade laboral e para o lazer de um público em idade produtiva e reprodutiva, muitas alternativas farmacológicas foram propostas para o tratamento da fibromialgia. Apesar disso poucas se mostraram realmente efetivos em seu objetivo, sendo assim a dor crônica generalizada da fibromialgia assim como os sintomas neuropsíquicos, continuam sendo um desafio dentro da clínica médica. Atualmente, três medicamentos: pregabalina, duloxetina e milnaciprano, são aprovados para uso no tratamento da SFM pelo FDA (Federal Drug Administration), a Sociedade Brasileira de Reumatologia também aprova o uso de pregabalina e duloxetina como primeira linha de tratamento medicamentoso. O objetivo deste estudo é realizar uma revisão integrativa da literatura acerca do estado da arte da farmacoterapia da fibromialgia (Tzadok; Ablin, 2020).

2 METODOLOGIA

Trata-se de um de artigo de revisão integrativa de literatura, utilizando-se de artigos científicos publicados nas bases de dados do Pubmed e Google acadêmico dos últimos cinco anos. Inicialmente foram utilizados os descritores “Fibromialgia”, “Tratamento farmacológico”, “dor crônica” e “reumatologia”, sob os critérios de inclusão: ter sido publicado nos últimos cinco anos, dando preferência a ensaios clínicos, estudos de coorte e revisões sistemáticas com metanálises escritos nas línguas portuguesa e inglesa, disponibilizados na íntegra. Em seguida, restando em torno de 800 artigos, foram aplicados respectivamente os filtros de título e resumo, onde houve também a aplicação dos critérios de exclusão em que foram excluídos os artigos que não traziam relações diretas com aspectos farmacológicos da fibromialgia e que não apresentavam metodologias com alto grau de

confiabilidade. A seleção foi finalizada com onze artigos que se adequam ao objetivo proposto pelo artigo de trazer o estado da arte na terapia farmacológica da fibromialgia.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

No contexto atual, o tratamento da fibromialgia consiste na combinação de intervenções farmacológicas e não farmacológicas (exercícios, higiene do sono, etc.) com o objetivo sobretudo de minimizar os sintomas causados pela condição. Seguindo esse objetivo os gabapentinoides e inibidores da recaptção de serotonina e norepinefrina são na maioria das vezes indicados como terapia de primeira linha. Todavia a farmacoterapia disponível para fibromialgia não consegue proporcionar a redução adequada da sintomatologia, em especial quando falamos da dor nociplásica (Lawson *et al.*, 2023).

Os gabapentinoides, representados pela pregabalina e a gabapentina usualmente utilizados como anticonvulsivantes, têm como mecanismo de ação a ligação a uma subunidade dos canais de cálcio voltagem dependente no SNC reduzindo assim a sensação dolorosa. Estudos em geral comprovam efetividade na melhora da dor e dos distúrbios do sono, porém apresentou poucos resultados significativos na sintomatologia depressiva e de ansiedade. Outros fármacos da família também foram testados (lacosamida e mirogabalina), mas não tiveram resultados melhores que a pregabalina e a gabapentina (Tzadok; Ablin, 2020).

Seguindo na primeira linha de tratamento, os inibidores da recaptura de serotonina e noradrenalina tradicionalmente utilizados como antidepressivos, são uma alternativa importante para o controle da dor na SFM e nos sintomas depressivos. A maioria dos estudos mostram bons resultados alcançados pela duloxetina, apesar de sua dose ideal ainda gerar controvérsias, devendo ser personalizado de acordo com a necessidade de cada paciente. Outros membros da classe como reboxetina e esreboxetina ainda necessitam de mais pesquisas para demonstrar efetividade para esse fim (Migliorini *et al.*, 2023).

Apesar de não serem medicamentos de primeira linha, outros antidepressivos também são utilizados para o tratamento SFM e da dor crônica os antidepressivos tricíclicos, em especial a amitriptilina tem bons resultados na melhora da fadiga e da qualidade de sono. Outra vantagem muito importante associada ao medicamento é a melhora significativa na qualidade de vida, sendo nesse aspecto semelhante a duloxetina e superior a pregabalina e milnaciprano (Farag *et al.*, 2022).

Além disso inibidores da recaptura seletiva de serotonina (citalopram, escitalopram, fluoxetina, paroxetina e sertralina) também alcançaram bons resultados na sintomatologia depressiva, porém não superiores aos dos inibidores da recaptura de serotonina e noradrenalina, uma vez que não tiveram significância forte na dor, fadiga e distúrbios do sono, por isso tem uma indicação menos recomendada em comparação com essa classe farmacológica (Clifford-faugère *et al.*, 2023).

Acredita-se ainda que a atividade antinociceptiva descendente endógena esteja reduzida na fibromialgia. Como uma das vias antinociceptivas é mediada por opióides endógenos, algumas linhas de pesquisa sugeriram o uso de medicamentos opióides para o tratamento SFM. Porém a maioria dos ensaios clínicos não têm evidências de eficácia desses medicamentos e as diretrizes da Liga europeia contra o reumatismo (EULAR) desencoraja o uso dessas substâncias no tratamento da fibromialgia, recomendando apenas o tramadol (opioide fraco) capaz de reduzir a dor em 30% (Rivera *et al.*, 2024).

Estudos realizados por Tzadok e Ablin (2020) também apontam fármacos utilizados com menos frequência, em que se destaca a ciclobenzapina, um bloqueador do receptor 5-HT₂ (uma unidade do receptor de serotonina) que atua como relaxante muscular. Os seus resultados mostraram um benefício moderado na melhora dos distúrbios do sono e apenas uma leve melhora na dor. Além deste, os agonistas dos receptores de dopamina também

foram testados para esse fim após evidências darem conta de um suposto envolvimento das vias dopaminérgicas na fisiopatologia da SFM. Existem ainda poucos dados sobre esses estudos, e ainda não existem benefícios comprovados de seu uso na fibromialgia.

Uma abordagem que também é utilizada são os antagonistas dos receptores N-metil-D-aspartato (NMDA). Essa vertente de utilização tem a ver com a patogênese da sensibilização central presente na fibromialgia. Dentre eles, destacam-se a cetamina que atua na redução da dor muscular. Já a memantina apresenta boas vantagens, inclusive reduzindo a neurotoxicidade causada pelo excesso de glutamato encontrado tradicionalmente em pessoas com SFM. Mesmo assim, as evidências de alívio da dor crônica ainda são limitadas e incertas, além de associadas a tonturas (Kurian et al., 2019).

Por fim, ainda em fase experimental e ainda com a maioria dos estudos realizados em ensaios clínicos com animais, a cannabis e o canabidiol, principalmente no que diz respeito a sua forma não inalada, apresentam benefícios no que se trata de dor, qualidade de vida do paciente e sono, mas trata-se de um alívio pequeno a muito pequeno. Porém, ainda existem limitações inerentes ao consumo da cannabis não inalada, como efeitos indefinidos causados por ela a longo a longo prazo e efeitos colaterais indesejáveis (Wang *et al.*, 2021).

Classe medicamentosa	Mecanismo de ação	Resultado	Referência	Tipo de Estudo
Gabapentinoides	Ligação a uma subunidade dos Canais de cálcio voltagem dependente no SNC	Pregabalina e gabapentina mostraram efetividade na melhora da dor e dos distúrbios do sono, porém apresentou poucos resultados significativos na sintomatologia depressiva e de ansiedade.	TZADOK; ABLIN, 2020	Revisão sistemática
Inibidor da recaptura de	Inibição da recaptura	Duloxetina apresenta boa	MIGLIORINI <i>et al.</i> , 2023	Revisão sistemática

serotonina e noradrenalina	neuronal de serotonina e noradrenalina	eficácia tanto na dor quanto nos sintomas depressivos.		
Antidepressivo tricíclico	Bloqueio de recaptura de monoaminas, principalmente norepinefrina (NE) e serotonina (5-HT), em menor proporção dopamina (DA).	A amitriptilina apresenta boa resposta no sono, na fadiga e na melhora da qualidade de vida, mas pouca eficácia na dor.	FARAG <i>et al.</i> , 2022	Revisão sistemática com metanálise
Inibidor da recaptura de serotonina	Inibição da recaptura neuronal de serotonina	Escitalopram, citalopram, sertralina, paroxetina e fluoxetina tem bons resultados nos sintomas depressivos, mas não é superior aos inibidores da recaptura de serotonina e noradrenalina nos demais sintomas, como a dor.	CLIFFORD-FAUGÈRE <i>et al.</i> , 2023	Revisão sistemática
Opióide	Ligação aos receptores opióides presentes em todo sistema nervoso central (SNC), especialmente	Tramadol apresenta redução da dor em até 30%, mas sem impacto significativo nos demais	RIVERA <i>et al.</i> , 2024	Estudo de coorte

	no núcleo do trato solitário.	sintomas.		
Bloqueador do receptor 5-HT2 (uma unidade do receptor de serotonina)	Redução da atividade motora - atividade miorrelaxante - pelo bloqueio de uma unidade do receptor de serotonina	Ciclobenzaprin a tem benefício moderado na melhora dos distúrbios do sono e apenas uma leve melhora na dor.	TZADOK; ABLIN, 2020	Revisão sistemática
Antagonista não competitivo dos receptores N-metil-D-aspartato (NMDA)	Bloqueia o sítio de ligação de fenciclidina no receptor NMDA o que por sua vez impede a despolarização do neurônio.	A memantina tem efeito na redução da neurotoxicidad e causada pelo excesso de glutamato encontrado tradicionalment e em pessoas com SFM, porém as evidências de alívio da dor crônica ainda são limitadas e incertas.	KURIAN et al., 2019	Revisão sistemática com metanálise
Canabinóides	agonista parcial dos receptores CB 1 e CB 2 e com alta afinidade de ligação ao CB 1, o que medeia seus efeitos psicoativos.	A cannabis não inalada e os canabinóides demonstraram pequenos benefícios em termos de dor, qualidade de vida e sono.	(WANG <i>et al.</i> , 2021)	Revisão sistemática e metanálise de ensaios clínicos randomizados

De acordo com Tzadok e Ablin (2020) os gabapentinóides pregabalina e a gabapentina melhoram a dor e os distúrbios do sono, entretanto não foi encontrada melhora significativa nas queixas de fadiga ou qualquer melhora nos sintomas depressivos, em contraste a isso Farag et al., (2019) revela a amitriptilina, um antidepressivo tricíclico como um agente que melhora a dor, a fadiga, apresenta boa resposta no sono e apresenta melhora da qualidade de vida, mas tem pouca eficácia na dor crônica que é o sintoma que mais costuma incomodar os portadores de fibromialgia.

Migliorini et al., (2023) afirma em seus estudos que a duloxetina, um inibidor da recaptura de serotonina e noradrenalina apresenta uma boa eficácia na dor e nos sintomas depressivos, já Clifford-faugère et al., (2023) mostrou que os inibidores da recaptura de serotonina têm eficácia semelhante aos inibidores da recaptura dupla nos sintomas depressivos, mas é inferior a eles em sintomas dolorosos. Dessa forma a duloxetina torna-se uma escolha mais comum na maioria dos protocolos.

Rivera et al., (2024) demonstra uma boa redução da dor com o uso de opióides fracos, como tramadol, contraindicando por outro lado o uso de opióides mais potentes, tanto pelo risco de efeitos adversos e pela indução de dependência. Essa perspectiva é corroborada por dados do Departamento de Saúde e Serviços Humanos dos Estados Unidos, onde 109.680 overdoses fatais foram relatadas no ano de 2023. Dessas mortes, 79.770 envolveram os opióides. Esse cenário caracteriza o que conhecemos atualmente como a crise dos opióides nos Estados Unidos.

Para Tzadok e Ablin et al., (2020) a ciclobenzaprina, bloqueador do receptor de 5-HT₂, que atua causando relaxamento muscular, assemelha-se a estrutura química da amitriptilina, tem um benefício moderado no sono e apenas uma leve melhora da dor, também não obtendo grande melhora nos efeitos antidepressivos, assim como a amitriptilina. Uma metanálise do uso do fármaco em pacientes com fibromialgia relatou que leva a melhora sintomática em um a cada cinco pacientes. Os efeitos adversos associados ao uso do fármaco são semelhantes aos da amitriptilina com exceção da melhora dos sintomas antidepressivos.

Kurian et al., (2019) mostra em seus estudos que a memantina alcança uma redução significativa na dor, com outra hipótese sugerindo o uso combinado de pregabalina e memantina para afetar concomitantemente os canais de cálcio dependentes de voltagem e os receptores NMDA, como uma possível abordagem terapêutica. Juntamente com as conclusões de Tzadok e Ablin (2020), citadas anteriormente, inferimos que a combinação pode ser benéfica uma vez que os gabapentinóides podem auxiliar em sintomas além da dor.

Os estudos de Wang et al., 2021 relataram um alívio significativo da dor com uso do canabinóide nabilona duas horas após o consumo, com uma redução na dor, bem como no nível de ansiedade, e uma melhoria na qualidade de vida ao usar nabilona em comparação com o placebo. Encontraram também um efeito moderado na insônia ao usar nabilona comparado a amitriptilina vista no estudo de Farag et al., (2019), mas nenhum efeito comprovado na dor ou na qualidade de vida geral. Mas em geral, a cannabis não inalada e os canabinóides demonstraram pequenos benefícios em termos de dor, qualidade de vida e sono. Embora as diretrizes da American College of Rheumatology (ACR - 2023), da (EULAR - 2016) e da Sociedade Brasileira de Reumatologia (SBR - 2016) tenham muitas semelhanças no tratamento farmacológico da fibromialgia, também pode haver algumas diferenças que refletem variações nas práticas médicas, disponibilidade de medicamentos e prioridades de tratamento em diferentes regiões.

Todas as diretrizes enfatizam o uso de antidepressivos como parte do tratamento da fibromialgia, devido à sua eficácia no controle da dor e nos distúrbios do sono associados. No entanto, pode haver variações na preferência por antidepressivos específicos. Por exemplo, enquanto as diretrizes da ACR e da EULAR mencionam tanto os antidepressivos tricíclicos (como amitriptilina) quanto os inibidores seletivos de recaptção de serotonina (ISRS), as

diretrizes da SBR podem ter uma preferência por um sobre o outro com base em dados específicos da região ou outros fatores.

4 CONCLUSÃO

A terapia farmacológica contemporânea e emergente da fibromialgia revela um panorama complexo, mas promissor, no tratamento dessa condição dolorosa e debilitante. Atualmente a terapia farmacológica da fibromialgia geralmente segue uma abordagem multifacetada, visando não apenas a dor, mas também os distúrbios do sono, a fadiga e os sintomas psicológicos associados, como a depressão e a ansiedade. Os antidepressivos tricíclicos e inibidores seletivos de recaptação de serotonina são frequentemente considerados pilares do tratamento devido à sua capacidade de modular a dor e melhorar o sono. Medicamentos anticonvulsivantes, como pregabalina e gabapentina, também são amplamente utilizados para o controle da dor neuropática associada à fibromialgia. Apesar dos avanços na compreensão da fisiopatologia da fibromialgia e do desenvolvimento de novos medicamentos, como agonistas do receptor de glutamato e canabinóides, ainda há uma necessidade de opções de tratamento mais eficazes e seguras, com menos efeitos colaterais.

REFERÊNCIAS

- CHAN, Karmela. **Fibromyalgia**. 2023. Disponível em: <https://rheumatology.org/patients/fibromyalgia>. Acesso em: 06 maio 2024.
- CLIFFORD-FAUGÈRE, Gwenaëlle de; NGUEFACK, Hermine Lore Nguena; GODBOUT-PARENT, Marimée; DIALLO, Mamadou Aliou; GUÉNETTE, Line; PAGÉ, M. Gabrielle; CHOINIÈRE, Manon; BEAUDOIN, Sylvie; BOULANGER, Aline; PINARD, Anne Marie. Pain Medications Used by Persons Living With Fibromyalgia: a comparison between the profile of a quebec sample and clinical practice guidelines. **Canadian Journal Of Pain**, [S.L.], v. 7, n. 2, p. 00-00, 30 jul. 2023.
- CORDEIRO, Rafael Alves. Assessment of workers with fibromyalgia: what should occupational physicians know? **Revista Brasileira de Medicina do Trabalho**, [S.L.], p. 00-00, 2022.
- CUSH, Jack. **EULAR Revised Recommendations for Fibromyalgia**. 2016. Disponível em: <https://rheumnow.com/content/eular-revised-recommendations-fibromyalgia>. Acesso em: 06 maio 2024.
- DOUCETTE, Joanne A.; EGUALE, Tewodros. Comparison of Amitriptyline and US Food and Drug Administration–Approved Treatments for Fibromyalgia. **Jama Network Open**, [S.L.], v. 5, n. 5, p. 2212939, 19 maio 2022.
- FARAG, H. M.; YUNUSA, I.; GOSWAMI, H.; SULTAN, I.; KURIAN, R.; RAZA, K.; SHANTHANNA, H. A systematic review and meta-analysis of memantine for the prevention or treatment of chronic pain. **European Journal Of Pain**, [S.L.], v. 23, n. 7, p. 1234-1250, 10 abr. 2019.
- LAWSON, Kim. What is the progress of experimental drug development for fibromyalgia? **Expert Opinion On Investigational Drugs**, [S.L.], v. 32, n. 7, p. 563-565, 27 jun. 2023.

MIGLIORINI, F.; MAFFULLI, N.; ESCHWEILER, J.; BARONCINI, A.; BELL, A.; COLAROSSO, G. Duloxetine for fibromyalgia syndrome: a systematic review and meta-analysis. **Journal Of Orthopaedic Surgery And Research**, [S.L.], v. 18, n. 1, p. 00-00, 17 jul. 2023.

PONTES-SILVA, A. Fibromyalgia: a new set of diagnostic criteria based on the biopsychosocial model. **Rheumatology**, [S.L.], p. 00-00, 3 fev. 2024.

REUMATOLOGIA, Sociedade Brasileira de. **Fibromialgia**. 2022. Disponível em: <https://www.reumatologia.org.br/doencas-reumaticas/fibromialgia-e-doencas-articulares-inflamatorias/>. Acesso em: 06 maio 2024.

RIVERA, J.; MOLINA-COLLADA, J.; MARTÍNEZ-BARRIO, J.; SERRANO-BENAVENTE, B.; CASTREJÓN, I.; VALLEJO, M. A.; ÁLVARO-GRACIA, J. M. Opioids and fibromyalgia: frequency of use and factors associated with increased consumption in patients remitted to a tertiary care center. **Bmc Musculoskeletal Disorders**, [S.L.], v. 25, n. 1, p. 00-00, 9 fev. 2024.

STAUD, R.; BOISSONEAULT, J.; LAI, S.; MEJIA, M. S.; RAMANLAL, R.; GODFREY, M. M.; STROMAN, P. W. Spinal cord neural activity of patients with fibromyalgia and healthy controls during temporal summation of pain: an fmri study. **Journal Of Neurophysiology**, [S.L.], v. 126, n. 3, p. 946-956, 1 set. 2021.

TZADOK, R.; ABLIN, J. N. Current and Emerging Pharmacotherapy for Fibromyalgia. **Pain Research And Management**, [S.L.], v. 2020, p. 1-9, 11 fev. 2020.

WANG, L.; HONG, P. J.; MAY, C.; REHMAN, Y.; OPARIN, Y.; HONG, C. J.; HONG, B.; AMINILARI, M.; GALLO, L.; KAUSHAL, A. Medical cannabis or cannabinoids for chronic non-cancer and cancer related pain: a systematic review and meta-analysis of randomised clinical trials. **Bmj**, [S.L.], p. 1034, 8 set. 2021.