

ÍNDICE

1. Glossário de abreviaturas	3
2. Resumo	4
3. Abstract	5
4. Palavras-chave	7
5. Introdução	8
6. Definição de Fibromialgia	10
7. Fisiopatologia	13
7.1. Desregulação das vias inibitórias descendentes da dor	13
7.2. Anomalias na libertação de neurotransmissores	15
7.3. Actividade excessiva das células gliais	15
7.4. Desregulação do eixo hipotálamo-hipófise-supra-renal	16
7.5. Factores predisponentes e eventos desencadeantes	16
7.6. Factores psiquiátricos e comportamentais	18
8. Avaliação dos doentes com Fibromialgia	18
9. Terapêutica farmacológica da Fibromialgia	21
9.1. Fármacos com fraca evidência de eficácia	23
9.2. Fármacos com moderada evidência de eficácia	25
9.3. Fármacos com forte evidência de eficácia	29
9.3.1. Tramadol	29
9.3.2. Inibidores selectivos da recaptção da serotonina	30
9.3.3. Agonistas da dopamina	31
9.3.4. Antidepressivos tricíclicos	32
9.3.5. Inibidores da recaptção de serotonina e noradrenalina	33
a. Duloxetina	34

b. Milnaciprano	40
9.3.6. Risco de suicídio associado aos antidepressivos	47
9.3.7. Pregabalina	49
9.3.8. Risco de suicídio associado aos antiepiléticos	60
10. Limitações dos ensaios clínicos relativos à terapêutica farmacológica em doentes com Fibromialgia	62
11. Terapêutica não farmacológica da Fibromialgia	63
12. Conclusão	66
13. Agradecimentos	69
14. Referências	69

1. Glossário de abreviaturas

Ácido γ -hidroxibutírico – GHB

Ácido γ -aminobutírico - GABA

Antidepressivos tricíclicos – TCA

Artrite Reumatóide – AR

Brief Pain Inventory - BPI

Estados Unidos da América – EUA

European League Against Rheumatism - EULAR

European Medicines Agency – EMA

Fibromialgia – FM

Fibromyalgia Impact Questionnaire - FIQ

Food and Drug Administration – FDA

Inibidores da recaptção da serotonina e noradrenalina – IRSN

Inibidores selectivos da recaptção da serotonina – ISRS

Lúpus Eritematoso Sistémico – LES

Noradrenalina – NA

Outcome Measures for Rheumatology Clinical Trials – OMERACT

Patient Global Impression of Change - PGIC

Serotonina - 5-HT

Sistema Nervoso Central – SNC

Transaminase glutâmico-pirúvica – TGP

Tensão arterial – TA

União Europeia – UE

2. Resumo

A Fibromialgia é uma doença comum que afecta predominantemente mulheres e que se caracteriza por dor crónica generalizada, fadiga e distúrbios do sono.

Apesar da etiologia da Fibromialgia não ser conhecida, pensa-se que resulte da sensibilização do sistema nervoso central, devido a distúrbios dos neurotransmissores (níveis reduzidos das aminas biogénicas e concentrações elevadas de neurotransmissores excitatórios) em conjunto com factores predisponentes.

Os parâmetros que avaliam sintomas como a dor, fadiga, distúrbios do sono e função multidimensional permitem comparar a eficácia de diferentes fármacos.

O objectivo do tratamento da Fibromialgia, que deve ser individualizado, é a redução dos sintomas e melhoria da função. Este artigo de revisão focou-se em recentes ensaios clínicos acerca da terapêutica farmacológica da Fibromialgia, sendo as recomendações clínicas baseadas na evidência proveniente dos mesmos.

Tendo em conta as recomendações da *European League Against Rheumatism*, este artigo discutiu diversas opções terapêuticas para a Fibromialgia, de acordo com os níveis de evidência de eficácia disponíveis: pequena (anti-inflamatórios não esteróides e opióides), moderada (oxibato de sódio) e elevada (tramadol, inibidores selectivos da recaptação da serotonina, agonistas da dopamina, antidepressivos tricíclicos, inibidores da recaptação da serotonina e noradrenalina e ligandos $\alpha 2$ - δ).

Pelo facto de a Fibromialgia provocar morbidade e incapacidade substanciais e pelo facto de se assistir à utilização rotineira de fármacos não eficazes no tratamento da dor de origem central associada à Fibromialgia, houve necessidade de aprovação de fármacos especificamente para esta patologia. Até à data, foram aprovados três

fármacos pela *Food and Drug Administration*: pregabalina, duloxetine e milnaciprano. No entanto, nenhum fármaco foi aprovado pela *European Medicines Agency*.

Este artigo de revisão descreveu estes fármacos de acordo com o perfil de segurança, tolerância e eficácia, discutindo o seu papel na abordagem da Fibromialgia.

Tendo em conta a natureza multifacetada da Fibromialgia, é necessária uma abordagem integrada, que inclua terapêutica farmacológica e opções de terapêutica não farmacológica, que também foram aqui discutidas.

Assim, o objectivo deste artigo de revisão foi analisar e sintetizar aspectos inerentes aos fármacos disponíveis actualmente, principalmente aos três fármacos aprovados com o intuito de tratar esta doença, relativamente à eficácia no alívio da dor e melhoria da qualidade de vida dos doentes com Fibromialgia.

A revisão das terapêuticas da Fibromialgia foi feita pela pesquisa na base de dados da PubMed, de ensaios clínicos, metanálises e artigos de revisão relativos ao tratamento da Fibromialgia. Os artigos foram seleccionados com base na qualidade, relevância e grau de atenção recebido previamente. As referências adicionais foram identificadas nas referências bibliográficas dos artigos publicados.

3. Abstract

Fibromyalgia is a common disease that affects predominantly women and is characterized by chronic widespread pain, fatigue and sleep disturbances.

Although the etiology of Fibromyalgia is not understood, it is thought that results from sensitization of the central nervous system, due to neurotransmitter disturbances (reduced levels of biogenic amines and increased concentrations of excitatory neurotransmitters) in conjunction with predisposing factors.

The outcomes assessing symptoms like pain, fatigue, sleep disturbances and multidimensional function allow to compare the effectiveness of different drugs. The objective of Fibromyalgia treatment, which should be individualized, is the symptoms reduction and function improvement. This review article focused on recent clinical trials about pharmaceutical treatment of Fibromyalgia and clinical recommendations based on evidence derived from them.

Taking into account the recommendations of the European League Against Rheumatism, this article discussed therapeutic options for Fibromyalgia, according to the levels of evidence of efficacy: weak (nonsteroidal antiinflammatory drugs and opioids), moderate (sodium oxybate) and strong (tramadol, selective serotonin reuptake inhibitors, dopamine agonists, tricyclic antidepressants, serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors and α 2- δ ligands).

Because Fibromyalgia causes substantial morbidity and disability and because of watching the routine use of drugs not effective in treating pain of central origin associated with Fibromyalgia, it was necessary the approval of drugs specifically for this disease. So far three drugs have been approved by Food and Drug Administration: pregabalin, duloxetine and milnacipran. However, no drug has been approved by European Medicines Agency.

This review article described these drugs according to the safety profile, tolerance and efficacy, discussing their role in Fibromyalgia management.

Given the multifaceted nature of Fibromyalgia, it is necessary an integrated approach that includes pharmacological therapy and non-pharmacological therapy options, that are also discussed here.

Thus, the purpose of this review article was to analyze and synthesize aspects inherent to currently available drugs, mainly to the three approved drugs in order to treat

this disease, regarding the effectiveness in relieving pain and improving quality of life of patients with Fibromyalgia.

The review of Fibromyalgia therapies was made by searching the PubMed database, clinical trials, meta-analyses and review articles on Fibromyalgia treatment. The articles were selected based on quality, relevance and degree of attention received previously. Additional references were identified in the references of published articles.

4. Palavras-chave: fibromialgia; tratamento da fibromialgia; pregabalina; duloxetina; milnaciprano; oxibato de sódio; antidepressivos; antiepiléticos.

5. Introdução

A FM é uma síndrome de dor crónica, com três características chave, presentes virtualmente em todos os doentes: dor, fadiga e distúrbios do sono (Mease 2005).

A FM é uma condição comum. Segundo um estudo realizado na população em geral, a prevalência da FM varia entre 0.5% a 5% (White e Harth 2001). Segundo um levantamento realizado em cinco países europeus (Branco, et al. 2010), incluindo em Portugal, a prevalência da FM na população em geral foi de 2.9%. Em Portugal, a prevalência da FM foi superior, atingindo os 3.6%. Segundo este levantamento, a FM é duas vezes mais comum na mulher do que no homem, com uma prevalência de, respectivamente, 3.6% e 2.1%.

A prevalência da FM, na população em geral, está relacionada com a idade, podendo ocorrer em crianças, mas atinge os valores mais elevados entre os 60 e os 70 anos, altura em que a prevalência pode exceder os 7% nas mulheres (Stahl 2009). A FM encontra-se em 5-6% dos doentes adultos que se apresentam em consultas de Medicina Geral e Familiar (Mease 2005) e em 14% dos doentes adultos que se apresentam nos reumatologistas (percentagem igual à realidade portuguesa) (Branco, et al. 2010), tornando-se um dos diagnósticos mais comuns em Reumatologia.

Sabe-se que a fisiopatologia da FM não está relacionada com alterações músculo-esqueléticas periféricas, mas sim com anomalias nos mecanismos de processamento central da dor (Stahl 2009).

Os critérios de classificação da FM, do Colégio Americano de Reumatologia, são utilizados na prática clínica e na investigação terapêutica (Wolfe, Clauw, et al. 2010).

A FM acarreta prejuízo funcional, aumentando o absentismo laboral e o uso de cuidados de saúde, com elevados custos em termos de prescrições, consultas e invalidez (Management of fibromyalgia 2010). Os resultados de um estudo (R. M. Bennett 1996) feito nos anos 90 mostraram que 25.3% dos doentes com FM recebiam reformas por invalidez. Os resultados de um outro estudo (Greenfield, Fitzcharles e Esdaile 1992) envolvendo 127 doentes mostraram que 31% dos doentes empregados antes do início da doença referiram perda do trabalho devido à FM. Os resultados de uma comparação (Martinez, et al. 1995) entre mulheres com FM e mulheres saudáveis ou com doenças crónicas (AR, osteoartrose, ostomias permanentes, doença pulmonar obstrutiva crónica ou Diabetes Mellitus tipo 1) mostraram que aquelas com FM tinham pontuações consistentemente inferiores do que as outras, em vários domínios de qualidade de vida.

Pelo facto de a FM estar associada a prejuízo funcional, com perda de qualidade de vida, são necessárias opções terapêuticas eficazes. As opções terapêuticas têm evoluído nos últimos anos e têm a capacidade de melhorar sintomas persistentes e limitações funcionais, bem como a qualidade de vida na maioria dos doentes.

A maioria das recomendações actuais foi sumariada pela Sociedade Americana da Dor¹ (Häuser, Thieme e Turk 2010) e pela EULAR (Carville, et al. 2008). Estas recomendações não só sumarizam as opções de tratamento baseadas na evidência, como também fornecem linhas de orientação para a prática clínica. Até à data, existem três fármacos aprovados pela FDA para o tratamento da FM (pregabalina, duloxetina e milnaciprano) e existem novas terapêuticas farmacológicas sob investigação.

Assim, o objectivo deste artigo de revisão foca-se na evidência de eficácia, tolerância e segurança de uma variedade de fármacos utilizados na FM, principalmente dos fármacos aprovados.

¹ *American Pain Society*

6. Definição de Fibromialgia

A FM caracteriza-se por dor músculo-esquelética generalizada, dor exagerada em pelo menos 11 de 18 pontos sensíveis específicos, fadiga, distúrbios do sono, sono não reparador, insónia, rigidez e prejuízo funcional, isto na ausência de qualquer causa estrutural ou inflamatória conhecida.

Existem outras características frequentemente encontradas em associação à FM, tais como: edema localizado às articulações, síndrome do cólon irritável, síndrome da bexiga irritável, cefaleias de tensão, enxaquecas, vertigens, retenção de fluidos, parestesias, fenómeno de Raynaud e síndrome das pernas inquietas (um estudo publicado em 2009 (Stehlik, Arvidsson e Ulfberg 2009) mostrou que a prevalência da síndrome das pernas inquietas em doentes com FM é de 64% e que estes doentes têm maior frequência de distúrbios do sono e sonolência diurna pronunciada).

Os doentes com FM têm também uma elevada incidência de comorbilidades psiquiátricas, tais como elevadas taxas de distúrbios do humor, ansiedade e somatização (Abeles, et al. 2007). Sabe-se que as anomalias psiquiátricas são significativamente mais comuns em doentes com FM do que nos grupos controlo, mas ainda não é claro se estas anomalias precedem ou são resultado de outros problemas, que como já foi referido, afectam os doentes com FM, tais como a dor, fadiga e distúrbios do sono (White e Harth 2001).

Os critérios de classificação da FM, do Colégio Americano de Reumatologia, elaborados em 1990, têm uma sensibilidade de 88% e uma especificidade de 81%, na distinção da FM de outras causas de dor crónica músculo-esquelética (R. Bennett 2009). Segundo estes critérios (Wolfe, Smythe, et al. 1990), a FM define-se pela presença de dor generalizada, quando todas as seguintes características estão presentes: dor com

duração de pelo menos três meses, presente no lado esquerdo e direito do corpo, acima e abaixo da cintura, dor óssea axial (coluna cervical ou torácica anterior ou coluna torácica ou lombar); dor à palpação digital, que deve ser realizada com uma força aproximada de quatro kg e que deve estar presente em pelo menos 11 de 18 pontos sensíveis, ilustrados na figura 1.

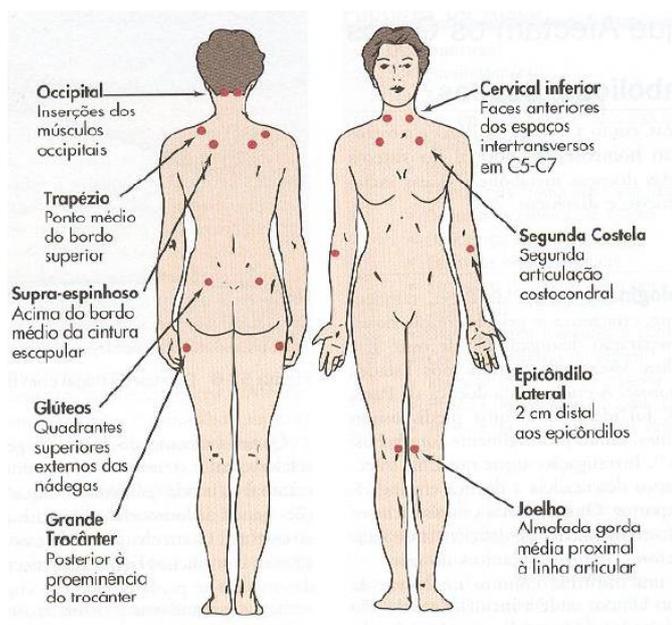


Figura 1 – Localização dos pontos sensíveis específicos para diagnóstico da Fibromialgia.
Fonte: Phipps 2009.

No entanto, estes critérios de classificação têm algumas limitações, pelo facto da contagem dos pontos sensíveis raramente ser realizada na prática clínica e pelo facto de estes critérios não considerarem sintomas importantes na FM, tais como fadiga, sintomas cognitivos e somáticos (Wolfe, Clauw, et al. 2010).

A dor é descrita pelos doentes com FM como sendo generalizada, surgindo dos músculos e articulações, de intensidade variável, com irradiação frequente, aumentando com o frio e após esforço físico, com distribuição predominantemente axial, mas a dor nas mãos e pés não é incomum, o que pode levar ao diagnóstico diferencial com AR. A

auto-avaliação da dor pelos doentes pode ser mais severa do que naqueles com AR (Mease 2005).

Está presente um aumento da sensibilidade à dor, incluindo alodinia, que se caracteriza por ser uma dor resultante de um estímulo que normalmente não desperta uma resposta dolorosa, e hiperalgesia que é uma sensibilidade aumentada a um estímulo doloroso normal. Virtualmente, todos os doentes descrevem fadiga severa, mais intensa de manhã e que se agrava novamente ao fim da tarde. Os doentes descrevem sono não reparador (insónia e acordar frequente).

O diagnóstico da FM faz-se com base na combinação da história clínica, exame objectivo e avaliações laboratoriais, para exclusão de outras causas para os sintomas que são atribuídos à FM. O exame objectivo não revela achados significativos, excepto a presença de múltiplos pontos sensíveis por todo o corpo. A dor, referida aos tecidos moles, aparentemente não está associada a inflamação, a outras lesões morfológicas ou distúrbios metabólicos nos tecidos periféricos (Perkins, Russell e Michalek 2009).

As seguintes patologias devem ser consideradas no diagnóstico diferencial de dor generalizada (R. Bennett 2009): polimialgia reumática, infecções víricas, fases iniciais de AR e LES, síndrome de Sjögren, osteoartrose poliarticular, fase inicial de espondilartropatia, deficiência severa de vitamina D, hipotireoidismo, metástases e miopatias metabólicas ou inflamatórias. Assim, os exames complementares de diagnóstico devem incluir: hemograma, velocidade de sedimentação, doseamento de enzimas musculares, testes de função hepática e tiroideia (Management of fibromyalgia 2010).

Em termos de prognóstico, a evidência sugere que são raras as remissões completas da FM, com uma resolução integral da dor crónica (White e Harth 2001). Num dos estudos de seguimento mais longo, um estudo prospectivo a dez anos com 39

doentes com FM (Kennedy e Felson 1996), não houve casos de remissão completa, com todos os doentes a referir sintomas no final do estudo.

7. Fisiopatologia

O conhecimento sobre a fisiopatologia da FM evoluiu nos últimos anos, mas continua incompleto.

Pensa-se que esta síndrome resulte de vários factores, entre eles, a supressão das vias inibitórias descendentes, níveis reduzidos de aminas biogénicas, concentrações elevadas de neurotransmissores excitatórios, incluindo a substância P, actividade excessiva das células gliais, desregulação do eixo hipotálamo-hipófise-supra-renal, isto em associação ao stress, a patologias médicas e a uma variedade de condições dolorosas. No entanto, estes mecanismos não se excluem (Abeles, et al. 2007) e a hipótese unificadora é que a FM resulte de uma sensibilização do SNC (Mease 2005).

7.1. Desregulação das vias inibitórias descendentes da dor

A percepção da dor é um processo complexo, bidireccional, de vias ascendentes e descendentes, em que a informação primária transportada pela via ascendente nociceptiva é modulada por várias vias descendentes (Figura 2).

Os impulsos nociceptivos provenientes dos neurónios periféricos aferentes passam para o corno posterior da medula espinhal e, através da via ascendente, vão para os centros cerebrais envolvidos na percepção da dor (córtex, tálamo e hipotálamo). As vias descendentes para a medula espinhal têm origem a partir de várias áreas do cérebro, incluindo a área cinzenta peri-aqueductal, o locus ceruleus e o hipotálamo e atenuam os

impulsos nociceptivos. Estas vias descendentes são constituídas por neurónios serotoninérgicos e noradrenérgicos, implicados na mediação dos mecanismos endógenos inibitórios da dor. A disfunção da 5-HT e NA nestas vias inibitórias da dor pode contribuir para a sensibilização central e hiperexcitabilidade das vias transmissoras da dor a nível espinhal e supra-espinhal (L. M. Arnold 2006), levando a uma disfunção destas vias descendentes. Esta disfunção pode manifestar-se como uma sensibilidade aumentada à dor, interpretação de um estímulo não doloroso como uma sensação de dor e dor persistente associada à FM e a outras condições de dor crónica.

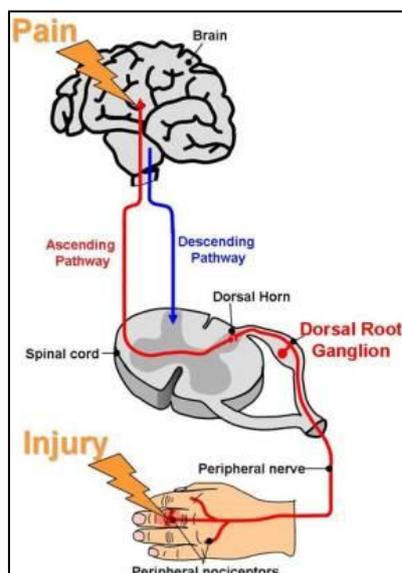


Figura 2 – Vias da dor: os impulsos nociceptivos são transportados pela via ascendente nociceptiva e modulados pelas vias descendentes. Fonte: ICAGEN Ion Channel Advances 2011.

Nas pessoas saudáveis, os sinais originados no cérebro regulam as respostas aos estímulos dolorosos na medula espinhal. Esta resposta moduladora parece estar desregulada nos doentes com FM. Testes subjectivos de dor, avaliações objectivas de reflexos periféricos de dor e neuroimagem indicam que os doentes com FM experienciam a dor de forma diferente dos indivíduos saudáveis e que os limiares nos quais os estímulos (pressão, calor e frio) se tornam dolorosos são inferiores nos doentes

com FM, o que sugere que estes doentes experienciam amplificação anormal da dor, ao nível da medula espinhal (Abeles, et al. 2007).

7.2. Anomalias na libertação de neurotransmissores

A 5-HT e a NA têm um efeito modulador no processamento central e periférico da dor. A 5-HT tem também um papel importante na regulação do humor e na regulação do sono, pelo que a desregulação do sistema da 5-HT foi associada a depressão, ansiedade e distúrbios do sono, presentes nos doentes com FM.

A 5-HT actua nos neurónios aferentes primários, inibindo a libertação de neurotransmissores (substância P, aminoácidos excitatórios) envolvidos no processamento da dor, o que é confirmado pelo facto de as medidas de intensidade da dor nos doentes com FM estarem positivamente correlacionadas com os níveis dos metabolitos dos neurotransmissores excitatórios, glutamato e aspartato.

Os níveis dos metabolitos primários da 5-HT e NA estão reduzidos nos doentes com FM, o que resulta em níveis elevados de substância P no líquido cérebro-espinhal, o qual, por sua vez, leva a um estado hiperálgico e a distúrbios do sono (Mease 2005). Os fármacos capazes de aumentar a 5-HT ou inibir a substância P podem ser úteis ao reduzir os episódios de sono não reparador e a hipersensibilidade na FM.

7.3. Actividade excessiva das células gliais

Pensava-se que as células gliais fossem células de suporte metabolicamente inactivas. No entanto, são reconhecidas actualmente por terem um papel na modulação da dor, já que podem aumentar a sinalização e percepção da dor (Abeles, et al. 2007).

7.4. Desregulação do eixo hipotálamo-hipófise-supra-renal

Existem evidências a suportar a relação entre o stress e a actividade alterada no sistema nervoso simpático e no eixo hipotálamo-hipófise-supra-renal. Em doentes com FM existe uma desregulação do eixo, com níveis elevados de cortisol. No entanto, não é claro se as alterações no eixo são a causa ou a consequência da dor crónica na FM (McEwen e Kalia 2010). Pelo facto do sistema da 5-HT influenciar o eixo, algumas das anomalias endócrinas observadas na FM podem estar relacionadas com os níveis reduzidos de 5-HT observados nestes doentes (Mease 2005).

7.5. Factores predisponentes e eventos desencadeantes

Os seguintes factores foram assinalados como factores predisponentes ou desencadeantes no surgimento da FM: stress físico (incluindo traumatismos), infecções (Hepatite C, Vírus da Imunodeficiência Humana, doença de Lyme), stress emocional, eventos catastróficos, doenças auto-imunes e outras condições dolorosas (Abeles, et al. 2007). Por outro lado, também é razoável colocar a hipótese de que a privação crónica do sono na FM possa contribuir para a etiologia da dor generalizada e de outros sintomas, uma vez que os resultados obtidos com o tratamento com oxibato de sódio fornecem maior suporte à hipótese de que a patologia do sono faz parte do mecanismo primário que causa a fadiga e a dor, do que à hipótese de que a patologia do sono é secundária à dor (Spitzer e Broadman 2010).

Existem inúmeras evidências da ocorrência de eventos precipitantes para o surgimento da FM. Os doentes com FM mostram uma incidência superior de

adversidades na infância. Adicionalmente aos abusos sexuais, os doentes com FM referiram uma pobre relação emocional com os pais, falta de afectos, violência doméstica, divórcio, dificuldades financeiras, bem como alcoolismo ou outros problemas de adição por parte da mãe (Imbierowicz e Egle 2003). Mulheres com antecedentes de abuso sexual na infância referiram maior frequência de sintomas de dor crónica, tendo utilizado mais recursos de saúde, em comparação com indivíduos que não sofreram abuso (Finestone, et al. 2000). No entanto, segundo um outro estudo (Taylor, Trotter e Csuka 1995), o abuso sexual não aparenta ser um factor específico na etiologia da FM, mas aparenta estar correlacionado com o número e severidade dos sintomas associados. Excepto para o género e idade, a probabilidade de ter FM não aparenta ser afectada por outras variáveis sociodemográficas (Branco, et al. 2010).

Apesar de a FM não ser uma doença inflamatória, é comumente observada em associação com doenças auto-imunes. A FM coexiste em 25% dos doentes com AR, 30% dos doentes com LES e 50% dos doentes com síndrome de Sjögren. Existe a possibilidade de que a dor ou factores imunológicos contribuam para o desenvolvimento da FM nestas associações (Mease 2005).

Os resultados de um estudo retrospectivo (Greenfield, Fitzcharles e Esdaile 1992) com 127 doentes com FM indicaram que 23% destes tiveram um evento potencialmente precipitante (traumatismo, cirurgia ou patologia médica) antes do início da doença. Por outro lado, nesse mesmo estudo, em 72% dos doentes não foi detectado nenhum evento precipitante. Os resultados de um outro estudo prospectivo (Buskila, et al. 1997) com 161 doentes vítimas de traumatismos, indicaram que 14.4% desenvolveram FM e isto foi particularmente comum depois de um traumatismo cervical. No entanto, não existe evidência para suportar ou recusar uma associação entre trauma e FM (White e Harth 2001).

7.6. Factores psiquiátricos e comportamentais

Os doentes com FM têm uma elevada incidência de comorbilidades psiquiátricas, mas não é claro se é a FM que leva à doença psiquiátrica ou vice-versa. A evidência mostra que a patologia psiquiátrica (ansiedade, somatização e stress pós-traumático) predispõe ao desenvolvimento da síndrome (Abeles, et al. 2007). No entanto, a dor crónica também é um factor de risco para desenvolver desordens afectivas (Stahl 2009).

As condições psiquiátricas mais comumente observadas nos doentes com FM incluem: depressão (22%), fobias (12%), distimia (10%) e perturbações de pânico (7%) (Mease 2005). A relação recíproca entre a depressão e a dor é provavelmente explicada pelas suas vias comuns e neurotransmissores.

8. Avaliação dos doentes com Fibromialgia

O grupo de trabalho da FM da associação OMERACT propôs recentemente três grupos de sintomas da FM que devem ser incluídos na avaliação da resposta à terapêutica da FM (Choy e Mease 2009) (figura 3).

Os mais recentes ensaios clínicos, bem como a FDA, no que diz respeito ao processo de aprovação de fármacos no tratamento da FM, focaram-se principalmente na eficácia dos fármacos na dor. No entanto, há um reconhecimento da importância de avaliar outros sintomas referidos pelos doentes com FM bem como o impacto do tratamento na melhoria da função. O principal parâmetro de avaliação final em vários ensaios clínicos sobre a FM foi a redução média da severidade da dor em doentes a

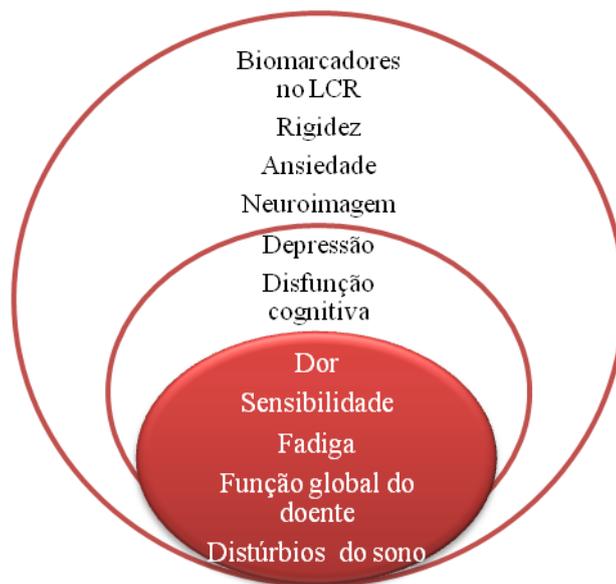


Figura 3 –Hierarquia dos domínios. O círculo central inclui o núcleo do grupo de sintomas que deve ser avaliado em todos os ensaios clínicos da FM. O segundo círculo inclui um segundo grupo que deve ser avaliado em alguns ensaios clínicos. O círculo externo inclui o grupo que pode ou não ser avaliado nos ensaios clínicos. LCR: líquido cefalo-raquídeo. Adaptado de Choy e Mease 2009.

receber um princípio activo em comparação com aqueles a receber placebo. Esta abordagem fornece informação sobre a eficácia do tratamento na redução da dor, mas não determina as melhorias clinicamente significativas noutros sintomas importantes. A definição de um parâmetro de avaliação final uniforme para determinar a resposta ao tratamento permite comparar a eficácia de diferentes fármacos, definir factores preditores da resposta e determinar os grupos de doentes que podem beneficiar de um determinado tratamento (Arnold, Gendreau, et al. 2010).

Os instrumentos utilizados para a determinação dos efeitos do tratamento em doentes com FM são instrumentos sensíveis e específicos, que incluem medidas de avaliação da dor, sono, fadiga e bem-estar global que também inclui o humor. A dor crónica generalizada é uma característica fundamental da FM, pelo que existe uma variedade de instrumentos disponíveis para a sua avaliação, incluindo a escala visual analógica da dor, o *Short Form-McGill Pain Questionnaire* (SF-MPQ) e a escala BPI. A fadiga é uma das características fundamentais da FM. A sua medição pode ser realizada

pelo *Multidimensional Assessment of Fatigue Index*. Os distúrbios do sono podem ser avaliados pela escala de sono do *Medical Outcome Study* (MOS).

Os doentes com FM têm uma função diminuída, relativamente a indivíduos saudáveis e a outros doentes com patologia reumática, pelo que a medição do bem-estar global, qualidade de vida e capacidade funcional (nos seus aspectos físicos, profissionais, sociais e emocionais) é considerada essencial pelas agências reguladoras para a aprovação de fármacos para a dor crónica. A escala PGIC, a escala MOS *Short Form-36* (SF-36) *Health Survey* e o questionário FIQ avaliam não só as repercussões da patologia, bem como a eficácia de diferentes intervenções em doentes com FM.

A avaliação através da escala SF-36 mostrou que os doentes com FM têm reduzida função física, bem como reduzida vitalidade e função social, relativamente a indivíduos saudáveis. O questionário FIQ foi especificamente desenhado para reflectir as mudanças no estado geral dos doentes com FM, ao longo do tempo. As questões foram desenhadas para quantificar a incapacidade funcional, intensidade da dor, alterações do sono, rigidez muscular, ansiedade, depressão e bem-estar global (Mease 2005). Quanto mais alta a pontuação no questionário FIQ, maior o impacto negativo da doença. Em média, a pontuação dos doentes com FM ronda os 50 pontos e naqueles com doença severa ronda os 70 pontos.

O questionário FIQ é usado para medir resultados em estudos com fármacos, tratando-se da medida mais sensível à mudança no tratamento da FM, sendo que o mínimo clinicamente significativo em termos de eficácia terapêutica é uma mudança de aproximadamente oito pontos ou 14%, relativamente à linha de base. Na área de intervenção não farmacológica, o FIQ é utilizado em estudos para avaliação da eficácia do exercício e de abordagens multidisciplinares. Na adaptação para a língua portuguesa do questionário FIQ encontrou-se um elevado nível de consenso, no que respeita à

validade de conteúdo, sem necessidade de fazer grandes alterações (Rosado, Pereira e Branco 2006).

O questionário FIQ apresenta algumas limitações, uma vez que foi originalmente desenvolvido para determinar o estado de saúde em mulheres com FM e a sua validade no sexo masculino ainda não foi estabelecida. No entanto, os resultados de um estudo com homens e mulheres com FM indicaram que em ambos os sexos existia uma diminuição da função física, demonstrada pela subescala de função física FIQ (D. Buskila 1999).

A função sexual pode sofrer o efeito nefasto de fármacos utilizados para o tratamento da FM. Assim, a função sexual pode ser alvo de avaliação através da escala *Arizona Sexual Experiences*. Os doentes com FM têm uma elevada incidência de comorbilidades psiquiátricas, pelo que se deve diagnosticar e tratar eficazmente a depressão concomitante, ansiedade, doença bipolar e especialmente as tendências suicidas. A avaliação psiquiátrica dos doentes pode ser realizada através do *Beck Depression Inventory* (Mease 2005).

9. Terapêutica farmacológica da Fibromialgia

A FM caracteriza-se por dor crónica generalizada associada a uma variedade de sintomas que resultam em perda de função e num impacto negativo na qualidade de vida dos doentes, tornando difícil um tratamento eficaz.

O uso de fármacos na terapêutica da FM é limitado, pelo facto de os doentes com FM exibirem intolerância a várias classes de fármacos. Esta ocorrência é provavelmente condicionada pela mesma sensibilização central que se presume ser a

base da resposta aumentada à dor, observada nestes doentes (Geisser, Strader, et al. 2008).

A maioria dos doentes com FM exhibe múltiplos sintomas, o que requer um tratamento que forneça melhorias multidimensionais. Muitos doentes com FM beneficiam de uma abordagem multidisciplinar da doença. A terapêutica farmacológica isoladamente tem uma função integrante na gestão da FM, mas a abordagem terapêutica mais eficaz combina a terapêutica farmacológica com a não farmacológica (Claw 2008).

As opções de tratamento da FM, que evoluíram nos últimos anos, têm como objectivos reduzir sintomas persistentes, melhorar as limitações funcionais, bem como a qualidade de vida de muitos doentes (Management of fibromyalgia 2010). No entanto, a elevada comorbilidade encontrada nos doentes com FM e as semelhanças entre os sintomas cardinais, desta e de outras doenças intimamente ligadas, tornam difícil a avaliação dos efeitos do tratamento.

Foram realizados vários ensaios clínicos, utilizando fármacos que actuam nas já conhecidas vias neurofisiopatológicas da doença. Como resultado deste trabalho cumulativo, a FDA e outras agências reguladoras de medicamentos aprovaram três fármacos: pregabalina (*Lyrica*®) aprovado em 2007, duloxetina (*Cymbalta*®) aprovado em 2008 e milnaciprano (*Savella*™) aprovado em 2009. No entanto, nenhum fármaco foi ainda aprovado pela EMA. A aprovação de fármacos para a abordagem da FM é um desenvolvimento importante no tratamento desta patologia.

Os antidepressivos são a classe terapêutica mais prescrita para o tratamento da FM (46%), seguindo-se os antiepilépticos (35%), os analgésicos (25%), os relaxantes musculares (8%) e as benzodiazepinas (2%) (figura 4). 82% dos doentes são medicados com um só fármaco, 12% são medicados com dois fármacos e 6% são medicados com três ou mais fármacos. Metade dos doentes tratados em monoterapia tem uma redução

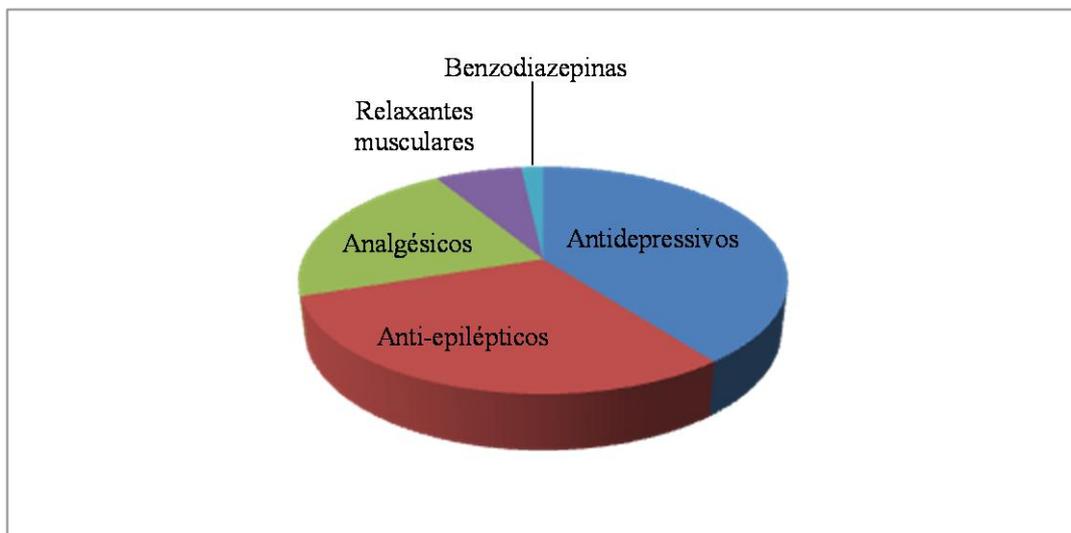


Figura 4 – Classes de fármacos prescritos no tratamento da Fibromialgia. Adaptado de Dussias, Kalali e Staud 2010.

de 30% na intensidade dos sintomas, o que sugere que em muitos casos há a necessidade de terapêuticas adicionais (Dussias, Kalali e Staud 2010).

Segundo as recomendações da EULAR (Carville, et al. 2008), as opções fármaco-terapêuticas para a FM são suportadas por diferentes níveis de evidência de eficácia: fraca, moderada e forte. A tabela 1 sumaria as várias opções de tratamento farmacológico da FM, segundo as recomendações da Sociedade Americana da Dor (Häuser, Thieme e Turk 2010) e da EULAR.

9.1. Fármacos com fraca evidência de eficácia

Os anti-inflamatórios não esteróides (AINEs) e os opióides são rotineiramente utilizados na prática clínica, mas provavelmente não são eficazes no tratamento da FM. Estes analgésicos são úteis no alívio da dor aguda, isto é, periférica ou nociceptiva, mas não são eficazes no alívio da dor central ou neuropática, como a que ocorre na FM (Claw 2008). Num ensaio duplamente cego, controlado com placebo, o ibuprofeno não foi superior ao placebo (Yunus, Masi e Aldag 1989).

Tabela 1 – Exemplos de terapêuticas farmacológicas da Fibromialgia. Adaptado de Recla 2010.

Tratamento farmacológico	Classe	Mecanismo Molecular	APS 2005	EULAR 2007	Estado de aprovação
Tratamentos Standard					
AINEs		Inibição da síntese de PG	PE	PE	Não aprovado
Opióides	Agonista, agonista parcial, agonista-antagonista ou antagonista	Ligação aos receptores opióides μ , δ e κ	PE	PE	Não aprovado
Tramadol	Agonista, IRSN	Ligação ao receptor opióide μ ; inibição da recaptação da 5-HT e NA	ME	EE	Não aprovado
Amitriptilina	TCA	Inibição dos canais de Na^+ e bloqueio dos receptores NMDA	EE	EE	Não aprovado
Fluoxetina	ISRS	Inibição da recaptação da 5-HT	ME	EE	Não aprovado
Novos tratamentos					
Pregabalina	Anticonvulsivante	Ligação à subunidade $\alpha 2$ - δ	ME	EE	Aprovados pela FDA
Duloxetina		Inibição da recaptação da 5-HT e NA	ME	EE	
Milnaciprano	IRSN		ME	EE	
Tratamentos emergentes					
Pramipexole	Agonista	Estimulação selectiva dos receptores D2, D3 e D4	-	EE	Não aprovado
Oxibato de sódio	Depressor do SNC	Receptores GABA_B e GHB	-	-	Não aprovado
Naltrexona (baixa dose)	Antagonista dos opióides	Antagonista selectivo dos receptores opióides	-	-	Não aprovado

Abreviaturas: APS, American Pain Society; PG, prostaglandinas; EULAR, European League Against Rheumatism; PE, pequena evidência de eficácia; ME, moderada evidência de eficácia; EE, elevada eficácia; NMDA, N-metil D-aspartato; AINEs, anti-inflamatórios não esteróides; IRSN, inibidores da recaptação da serotonina e noradrenalina; ISRS, inibidores selectivos da recaptação da serotonina; TCA, antidepressivos tricíclicos.

Um ensaio não randomizado, sobre o uso de opióides na FM, mostrou que os doentes não experienciaram melhoria significativa da dor (Kemple, Smith e Wong-Ngan 2003). Adicionalmente, existe evidência de que a hiperalgesia induzida pelos opióides pode limitar a sua utilidade em controlar a dor crónica. Um risco adicional da terapêutica com opióides é o seu potencial de abuso e dependência. Estes resultados sugerem que os opióides não deverão ter um papel no tratamento a longo prazo da FM, pelo que devem ser reservados para doentes refractários a outros tratamentos mais eficazes.

Benzodiazepinas, hipnóticos e sedativos também não mostraram ser eficazes no tratamento da FM (L. M. Arnold 2006).

9.2. Fármacos com moderada evidência de eficácia

A medicação sedativo-hipnótica, da qual faz parte o GHB pode ser eficaz, mas a evidência não é muito convincente

O oxibato de sódio, o sal de sódio do GHB, é um depressor do SNC com propriedades hipnóticas e reconhecido potencial de abuso. Em 2002 foi aprovado pela FDA, com o nome comercial *Xyrem*®, para a redução da sonolência diurna e cataplexia em doentes com Narcolepsia.

Supõe-se que o oxibato de sódio actue sobre a dor na FM, através da estimulação do subtipo B do receptor GABA, o qual pode inibir a libertação de neurotransmissores excitatórios na medula espinhal.

Mantém-se a discussão sobre o papel dos distúrbios do sono na patogénese da FM. As anomalias do sono, incluindo anomalias do sono de ondas lentas (fase quatro), foram

identificadas como características importantes da FM, podendo representar futuros alvos terapêuticos (R. Staud 2010). Muitos doentes com FM apresentam sono não reparador, beneficiando de tratamento (L. M. Arnold 2006).

O tratamento com oxibato de sódio pretende melhorar o sono, particularmente o sono reparador, o que contribui para diminuir outros sintomas, incluindo a fadiga. O oxibato de sódio mostrou ser eficaz, melhorando as fases três e quatro do sono reparador (Spitzer e Broadman 2010).

Foi realizado um estudo retrospectivo (Spitzer e Broadman 2010), com o objectivo de determinar a resposta das desordens do sono associadas à FM ao tratamento com oxibato de sódio. Dos 85 doentes a tomar pelo menos uma dose de oxibato de sódio, 59% relataram um alívio substancial da dor e 75% relataram um alívio substancial da fadiga. Em 54% dos casos houve um alívio simultâneo da fadiga e da dor. Segundo este estudo, o oxibato de sódio mostrou um elevado perfil de efeitos secundários, que podem ocorrer numa fase inicial ou surgir com a administração contínua.

Com o tratamento contínuo observou-se taquifilaxia, já que seis meses a dois anos depois do início do tratamento, alguns doentes referiam que o sono não era tão profundo ou que o tempo de sono encurtou. A fadiga e dor significativas recorreram passados sete a 30 dias e os sintomas voltaram gradualmente à linha de base em 30 a 90 dias, após a suspensão do fármaco. Nenhum doente exibiu dependência física ou psíquica ou experienciou sintomas de abstinência.

Foi realizado um ensaio clínico randomizado (Perkins, Russell e Michalek 2009), duplamente cego, controlado com placebo, com o objectivo de avaliar a segurança e eficácia do oxibato de sódio na abordagem dos sintomas da FM. Neste ensaio participaram 188 doentes com FM, que receberam 4.5g ou 6g de oxibato de sódio ou placebo, durante oito semanas. Os parâmetros de avaliação final eram

constituídos por três medidas de avaliação: avaliação da dor pelos doentes na escala visual analógica, questionário FIQ e escala PGIC. Uma taxa de resposta benéfica para estes parâmetros compostos foi definida como uma melhoria \geq a 20% na escala visual analógica e no questionário FIQ, juntamente com uma pontuação de um ou dois na escala PGIC. Os parâmetros secundários eram medidas subjectivas do sono e medidas da qualidade de vida.

Foram observados benefícios significativos nos parâmetros de avaliação final, incluindo na escala visual analógica da dor ($p = 0.005$ com a dose de 4.5g; $p < 0.05$ com a dose de 6g), no questionário FIQ ($p = 0.007$ com a dose de 4.5g; $p = 0.02$ com a dose de 6g) e na escala PGIC, com a dose de 4.5g ($p = 0.003$). No entanto, os níveis de melhoria na escala PGIC não diferem significativamente entre os doentes com a dose de 6g de oxibato de sódio e os doentes a receber placebo ($p = 0.11$). Ambos os grupos de tratamento experienciaram melhoria significativa do sono ($p = 0.004$ para a dose de 4.5g; $p = 0.003$ para a dose de 6g). A melhoria observada na escala visual analógica da dor foi significativamente correlacionada com os resultados obtidos relativamente ao sono. O tratamento com o oxibato de sódio reduziu a severidade da dor, insónia e fadiga, melhorando a qualidade de vida.

O oxibato de sódio, de um modo geral, foi bem tolerado pelos doentes com FM. Os efeitos secundários que ocorreram numa frequência superior a 2% e que diferiam significativamente em frequência entre os grupos de tratamento e o grupo placebo foram: náuseas ($p = 0.02$), manifestações do SNC ($p = 0.003$), vertigens ($p = 0.01$) e incontinência urinária ($p = 0.004$). Não foram observados sinais de dependência ou síndrome de abstinência na semana de seguimento após o abandono da terapêutica.

Num outro pequeno ensaio clínico randomizado (Scharf, Baumann e Berkowitz 2003), controlado com placebo, sobre o uso de oxibato de sódio em doentes com FM,

verificou-se que o tratamento com oxibato de sódio melhorou significativamente a duração total do sono ($p = 0.0003$), melhorou o sono de ondas lentas ($p < 0.005$), a fadiga diurna ($p < 0.005$), diminuindo também a severidade da dor ($p < 0.005$) e a quantidade de pontos dolorosos ($p < 0.005$).

Vários estudos (Perkins, Russell e Michalek 2009), (Scharf, Baumann e Berkowitz 2003) sugerem que o oxibato de sódio é eficaz e seguro para a abordagem dos sintomas da FM.

A companhia farmacêutica *Jazz* pediu aprovação à FDA para o uso do oxibato de sódio, sob o nome comercial *Rekinla*®, para o tratamento da FM. Em Agosto de 2010, um painel consultivo da FDA votou contra a aprovação da indicação do fármaco no tratamento da FM, tendo sido a recusa fundamentada em vários factores.

O GHB é uma droga de abuso, estando documentado o seu uso em casos de abuso sexual. Com o objectivo de minimizar o potencial de abuso, o oxibato de sódio só está disponível para o tratamento da Narcolepsia através de um Programa de Gestão de Riscos, que parece ser eficaz no grupo de doentes com Narcolepsia. No entanto, tendo em conta que a prevalência estimada de doentes com FM nos EUA é de aproximadamente cinco milhões, um número substancial de doentes iria usar o oxibato de sódio, se este fosse aprovado.

Por essa razão, desconhece-se se o Programa de Gestão de Riscos seria eficaz num grupo muito maior de doentes, como aqueles com FM, que apresentam dor crónica e comorbilidades psiquiátricas frequentes, o que pode torná-los mais vulneráveis ao potencial de abuso do oxibato de sódio (L. M. Arnold 2006). Além disso, a aprovação deste fármaco em doentes com FM poderia resultar num aumento das taxas de reacções adversas, devido a interacções com outros depressores do SNC usados em doentes com FM.

Apesar de não existirem relatos de dependência associada ao uso do oxibato de sódio em ensaios clínicos em doentes com Narcolepsia, existem relatos de casos de dependência física após o uso ilícito do GHB, quando tomado em doses repetidas e em excesso (Perkins, Russell e Michalek 2009).

9.3. Fármacos com forte evidência de eficácia

Segundo as recomendações da EULAR, os fármacos com forte evidência de eficácia são: o tramadol, os ISRS, os agonistas da dopamina, os TCA, os IRSN e os ligandos $\alpha 2-\delta$.

9.3.1. Tramadol

O tramadol, um agonista fraco dos receptores μ que também inibe a recaptação da 5-HT e NA, foi testado em doentes com FM, num ensaio clínico (Russell, et al. 2000) duplamente cego, controlado com placebo, cujo objectivo era avaliar a eficácia e segurança do tramadol no tratamento da dor associada à FM. O parâmetro de avaliação final foi o tempo (em dias) que os doentes demoraram a abandonar o ensaio devido a alívio inadequado da dor. A probabilidade de abandonar o ensaio clínico devido a alívio inadequado da dor foi significativamente inferior no grupo tratado com tramadol, em comparação com o grupo que recebeu placebo ($p = 0.001$).

Foi realizado um outro ensaio clínico (Bennett, et al. 2003), multicêntrico, duplamente cego, controlado com placebo, em que o objectivo era avaliar a eficácia e segurança da associação de 37.5 mg de tramadol com 325 mg acetaminofeno no tratamento da dor associada à FM. O parâmetro de avaliação final foi o tempo que os

doentes demoraram a abandonar o ensaio. As medidas secundárias de avaliação incluíram a intensidade e alívio da dor, bem como o questionário FIQ. O abandono do tratamento por qualquer razão foi menos comum nos doentes tratados com tramadol/acetaminofeno em comparação com o placebo (48% vs. 62%, $p = 0.004$). Os doentes tratados com a associação também tiveram significativamente menos intensidade ($p < 0.001$) e maior alívio da dor ($p < 0.001$), bem como melhores pontuações no questionário FIQ ($p = 0.008$).

No entanto, um outro ensaio realizado (Biasi, et al. 1998) em monoterapia com o tramadol não encontrou diferença significativa na redução da dor, quando comparado com o placebo.

9.3.2. Inibidores selectivos da recaptção da serotonina

Os ensaios clínicos com ISRS na FM mostraram diferentes resultados, sugerindo que os fármacos com efeitos selectivos na 5-HT são menos consistentes do que aqueles com efeitos duplos na 5-HT e NA, no que diz respeito ao alívio da dor associada à FM.

Uma metanálise (Keck, Arnold e Welge 2000) sobre o uso de antidepressivos na FM mostrou resultados negativos quanto à eficácia dos ISRS na dor, apesar de estes fármacos serem bem tolerados na generalidade

Já um ensaio clínico (Hawley, Wolfe e Cathey 1994) com uma dose fixa de fluoxetina (20mg/dia), mostrou melhoria nas escalas de depressão ($p = 0.03$), mas não mostrou nenhum benefício noutros aspectos da FM, incluindo a dor, o que sugere que a fluoxetina não provoca melhoria nos sinais e sintomas da FM.

Há concordância de que os ISRS têm menor impacto na dor do que os TCA ou IRSN, ainda que possam ser úteis em domínios clínicos como fadiga ou distúrbios do humor (Choy e Mease 2009).

9.3.3. Agonistas da dopamina

O pramipexole, um agonista dos receptores da dopamina, aprovado pela FDA para o tratamento da doença de Parkinson e com evidência de eficácia na síndrome das pernas inquietas, tem como mecanismo de acção a ligação aos receptores D2, D3 e D4 da dopamina, o que reduz a libertação de dopamina, promovendo o seu *turnover*.

A lógica de testar um agonista da dopamina na FM baseia-se na evidência de que uma excitação adrenérgica excessiva pode fragmentar o sono e o reforço da neurotransmissão dopaminérgica nos receptores D2, D3 e D4 no hipocampo pode reduzir a expressão dessa excitação, melhorando o sono (L. M. Arnold 2006). Foi realizado um ensaio clínico (Holman e Myers 2005), duplamente cego, controlado com placebo, com duração de 14 semanas, cujo objectivo era avaliar a eficácia e segurança do pramipexole na dose de 4.5 mg em doentes com FM, a receber medicação analgésica concomitante.

O tratamento com pramipexole melhorou as pontuações das avaliações de dor ($p = 0.008$), fadiga ($p = 0.021$), função ($p = 0.041$), estado geral ($p = 0.002$) e questionário FIQ ($p = 0.028$), sendo seguro e bem tolerado. No entanto, é necessária a confirmação destes resultados através de ensaios clínicos em que não seja utilizada medicação analgésica concomitante.

9.3.4. Antidepressivos tricíclicos

Os TCA aumentam as concentrações sinápticas de 5-HT e NA no SNC. A disponibilidade aumentada destes neurotransmissores reduz a sinalização da dor.

Uma metanálise (Keck, Arnold e Welge 2000) de nove ensaios controlados em que foram usados TCA no tratamento da FM mostrou que estes agentes produziram efeitos superiores aos do placebo em parâmetros como a dor, rigidez, sensibilidade, fadiga e qualidade do sono, efeitos que foram comprovados numa outra metanálise (O'Malley, et al. 2000) de nove ensaios controlados e randomizados, sobre o uso de antidepressivos no tratamento da FM. A amitriptilina é o TCA mais extensivamente estudado. Num ensaio clínico (Mayskiy, et al. 1996) randomizado, duplamente cego, com o objectivo de determinar a eficácia da amitriptilina em doentes com FM, a amitriptilina foi associada a uma melhoria significativa na escala visual analógica da dor ($p = 0.02$), bem-estar global ($p = 0.04$) e distúrbios do sono ($p < 0.001$).

No entanto, os TCA são associados a algumas preocupações de segurança mesmo em doses baixas, nomeadamente problemas de tolerância provenientes dos efeitos anticolinérgicos, antiadrenérgicos, antihistaminérgicos, efeitos semelhantes à quinidina e afinidade para os canais de sódio, cálcio e potássio, o que limita o cumprimento da terapêutica e a sua utilidade a longo prazo. Para diminuir a incidência de reacções adversas, os TCA teriam que ser usados em doses baixas, que não são eficazes no tratamento de distúrbios do humor ou de ansiedade, duas comorbilidades comuns na FM. As reacções adversas que ocorrem com os TCA incluem xerostomia, sedação, aumento de peso, retenção urinária, obstipação e taquicardia (Claw 2008).

9.3.5. Inibidores da recaptação da serotonina e noradrenalina

As preocupações sobre a tolerância dos TCA despoletaram o interesse em usar os IRSN que aumentam os níveis de 5-HT e NA, ao inibir a sua recaptação. A evidência sugere que as vias descendentes que controlam a dor e que utilizam a 5-HT e NA estão atenuadas ou reduzidas nos doentes com FM. Os IRSN aumentam a actividade serotoninérgica e noradrenérgica através destas vias analgésicas descendentes, inibindo desta forma a transmissão ascendente da dor.

Ao contrário dos TCA, os IRSN não interagem com os receptores adrenérgicos, colinérgicos e histaminérgicos. Esta selectividade resulta numa diminuição das reacções adversas e consequente aumento da tolerância por parte dos doentes. Em diversos ensaios clínicos (Arnold, Lu, et al. 2004), (Arnold, Rosen, et al. 2005), (Gendreau, et al. 2005), em que foi avaliada uma gama ampla de doses terapêuticas, os IRSN mostraram uma melhoria da dor, função, qualidade de vida e bem-estar global nos doentes com FM.

De entre os antidepressivos disponíveis actualmente, os ensaios clínicos e pré-clínicos disponíveis indicam que os IRSN podem ser os agentes mais promissores na modulação da dor (Marks, et al. 2009). Deste modo, da classe terapêutica dos antidepressivos, só a duloxetina e o milnaciprano, dois IRSN, foram aprovados pela FDA para o tratamento da FM.

A duloxetina e o milnaciprano foram usados nas doses recomendadas para a depressão ou mesmo acima destas, dando a estes fármacos a vantagem adicional de tratar a depressão que por vezes co-existe nos doentes com FM. No entanto, o efeito destes fármacos nos sintomas da FM é independente dos efeitos no humor (Claw 2008).

a. Duloxetina

A duloxetina (*Cymbalta*®) é um potente IRSN, aprovado pela FDA para o tratamento de depressão major, desordem de ansiedade generalizada, neuropatia diabética e FM. A duloxetina é utilizada na dose de 60mg/dia no tratamento da FM.

A duloxetina reduz significativamente os sintomas físicos dolorosos associados à depressão major. A eficácia da duloxetina no tratamento da dor crónica foi demonstrada em ensaios pré-clínicos com modelos animais, em doentes com neuropatia diabética e, mais recentemente, na FM (Arnold, et al. 2009). No entanto, em doentes com FM, é desconhecido o mecanismo exacto de acção da duloxetina na inibição da dor central. Acredita-se que esteja relacionado com a potenciação da actividade serotoninérgica e noradrenérgica no SNC como resultado da afinidade semelhante da inibição da recaptação da 5-HT e NA a nível neuronal.

A duloxetina é metabolizada principalmente no citocromo P450. Devido ao extenso metabolismo hepático, a duloxetina não deve ser prescrita em doentes alcoólicos ou com evidência de doença hepática crónica.

Tendo em conta a reduzida função e prejuízo da qualidade de vida nos doentes com FM, é importante que os fármacos aprovados para o tratamento desta patologia sejam eficazes. Diversos ensaios clínicos realizados demonstraram a eficácia e segurança da duloxetina no tratamento da FM.

Foi realizado um ensaio clínico randomizado (Arnold, Rosen, et al. 2005), duplamente cego, controlado com placebo, com duração de 12 semanas, com o objectivo de determinar a eficácia e segurança da duloxetina em doentes do sexo feminino, com FM, com ou sem depressão major concomitante. As doentes receberam placebo ou duloxetina nas doses de 60mg/dia ou 120mg/dia. O parâmetro de avaliação

final foi a escala BPI. A resposta ao tratamento foi definida como uma redução \geq a 30% na pontuação desta escala.

Em comparação com o placebo, ambos os grupos tratados com duloxetina tiveram uma melhoria significativa na escala BPI ($p < 0.001$). Uma percentagem significativamente superior de doentes tratados com duloxetina teve uma redução \geq a 30% na pontuação desta escala (55% no grupo com duloxetina 60mg/dia ($p < 0.001$); 54% no grupo com duloxetina 120mg/dia ($p = 0.002$) e 33% no grupo com placebo). No entanto, não houve diferença significativa entre as doses de 60 e 120mg/dia de duloxetina, relativamente à sua eficácia na redução da pontuação da escala BPI.

Em doentes tratados com duloxetina 60mg/dia que não responderam durante a fase aberta de um ensaio clínico com duração de 60 semanas, não foi demonstrado benefício em aumentar a dose durante a fase duplamente cega que se seguiu, uma vez que as doses mais elevadas são associadas a maior frequência de efeitos secundários (Eli Lilly and Company s.d.).

O efeito da duloxetina na redução da dor foi independente do efeito no humor e da presença de depressão major, o que é consistente com achados prévios em doentes com Diabetes Mellitus, sem presença concomitante de depressão, em que a duloxetina reduziu eficazmente a dor da neuropatia diabética (L. M. Arnold 2006).

Um outro ensaio clínico randomizado (Russell, et al. 2008), multicêntrico, duplamente cego, controlado com placebo, com duração de seis meses, teve como objectivo determinar a eficácia e segurança da duloxetina em reduzir a intensidade da dor em doentes com FM, com ou sem depressão major concomitante. Neste ensaio, os parâmetros de avaliação final foram as escalas BPI e PGIC.

Em comparação com o placebo, os doentes tratados com duloxetina 60mg/dia, bem como os doentes que receberam a dose de 120mg/dia, tiveram uma melhoria em

ambos os parâmetros de avaliação final aos três meses ($p < 0.001$ e $p = 0.004$, respectivamente para a escala BPI e PGIC) e aos seis meses houve ($p = 0.003$ e $p = 0.012$, respectivamente para a escala BPI e PGIC).

Foi realizada uma metanálise (Arnold, et al. 2009) de quatro ensaios clínicos randomizados, duplamente cegos, controlados com placebo, com o objectivo de investigar a eficácia da duloxetina (60-120mg/dia) no tratamento da dor e melhoria da incapacidade funcional e qualidade de vida em doentes com FM. Nestes ensaios, as principais medidas de eficácia foram o questionário FIQ, a escala BPI e a escala PGIC. A resposta ao tratamento foi definida como uma redução \geq a 50% ou \geq a 30% na escala BPI e uma pontuação de um ou dois na escala PGIC. Os parâmetros de avaliação secundários foram a escala CGI-S², a escala HDRS-17³ e a escala SF-36.

As mudanças na escala BPI demonstraram uma melhoria significativamente superior em doentes tratados com duloxetina do que com o placebo ($p < 0.001$). A duloxetina foi também estatisticamente superior ao placebo relativamente à melhoria de outras medidas de eficácia, incluindo a escala CGI-S ($p < 0.001$), questionário FIQ ($p < 0.001$), escala HDRS-17 ($p = 0.003$) e escala PGIC ($p < 0.001$). Adicionalmente, uma proporção significativamente superior de doentes tratados com duloxetina versus placebo foi respondedora, com uma redução de 30% ou 50% na escala BPI e uma pontuação de um ou dois na escala PGIC, relativamente à linha de base ($p < 0.001$).

Quase metade (47.7%) dos doentes tratados com duloxetina experienciou uma redução de 30% na escala BPI e mais de 1/3 (35.3%) teve uma redução de 50%. Menos de 1/3 (32.1%) dos doentes que receberam placebo teve uma redução de 30% na escala BPI e menos de 1/4 (22.2%) teve uma redução de 50%. Mais de 1/3 (38.4%) dos doentes

² *Clinical Global Impressions – Severity*

³ *17-item Hamilton Depression Rating Scale*

tratados com duloxetina e menos de ¼ (21.7%) dos doentes que receberam placebo, obteve uma pontuação de dois na escala PGIC.

Os doentes tratados com duloxetina quando comparados com os doentes a tomar placebo tiveram uma melhoria na qualidade de vida ($p < 0.001$) e função ($p < 0.001$). A melhoria nos domínios da escala SF-36 foi significativa no grupo tratado com duloxetina quando comparada com o grupo que recebeu placebo ($p < 0.001$).

Esta metanálise fornece evidência de que o tratamento com duloxetina nas doses de 60-120mg/dia, durante 12 semanas, melhora de forma eficaz os sintomas da FM e pode oferecer outros benefícios para além do alívio da dor.

Os vários ensaios clínicos permitem determinar que a duloxetina vai beneficiar, com maior probabilidade, doentes com sintomas dolorosos ou distúrbios do humor, associados à FM.

Quando se trata uma doença crónica como a FM, a segurança e tolerância dos fármacos são aspectos a ter em conta. A tolerância pode ser aferida pelas taxas de abandono observadas nos ensaios clínicos.

Segundo uma metanálise (E. H. Choy, et al. 2009) de cinco ensaios clínicos, com o objectivo de determinar a segurança e tolerância da duloxetina (60-120mg/dia) em doentes com FM, no total, 41.4% dos doentes tratados com duloxetina e 42.2% dos doentes tratados com placebo abandonaram o tratamento nos ensaios de curta duração (três a seis meses) ($p = 0.44$). As reacções adversas foram a causa de abandono em 19.5% daqueles que receberam duloxetina e 11.8% daqueles que receberam placebo, com uma taxa de abandono significativamente superior com a duloxetina do que com o placebo, nos ensaios de curta duração ($p < 0.001$). A perda de eficácia foi uma razão de abandono significativamente inferior nos doentes a tomar duloxetina em comparação com aqueles a tomar placebo (7% e 15%, respectivamente) nos ensaios de curta duração

($p < 0.001$). Comparando estes dados com os obtidos nos ensaios de longa duração (um ano), 44.9% dos doentes abandonaram a terapêutica, sendo que em 21.1% dos doentes, o abandono da terapêutica se deveu a reacções adversas, pelo que se conclui não haver diferença entre as taxas de abandono nos ensaios de curta e longa duração.

A maioria (59.3%) das reacções adversas referidas pelos doentes com FM a tomar duloxetina, nos ensaios de curta duração, foi descrita como sendo de severidade média (21.1%) a moderada (38.2%). As reacções adversas mais comuns referidas por mais de 10% dos doentes, nos ensaios de curta duração estão ilustradas na Figura 5.

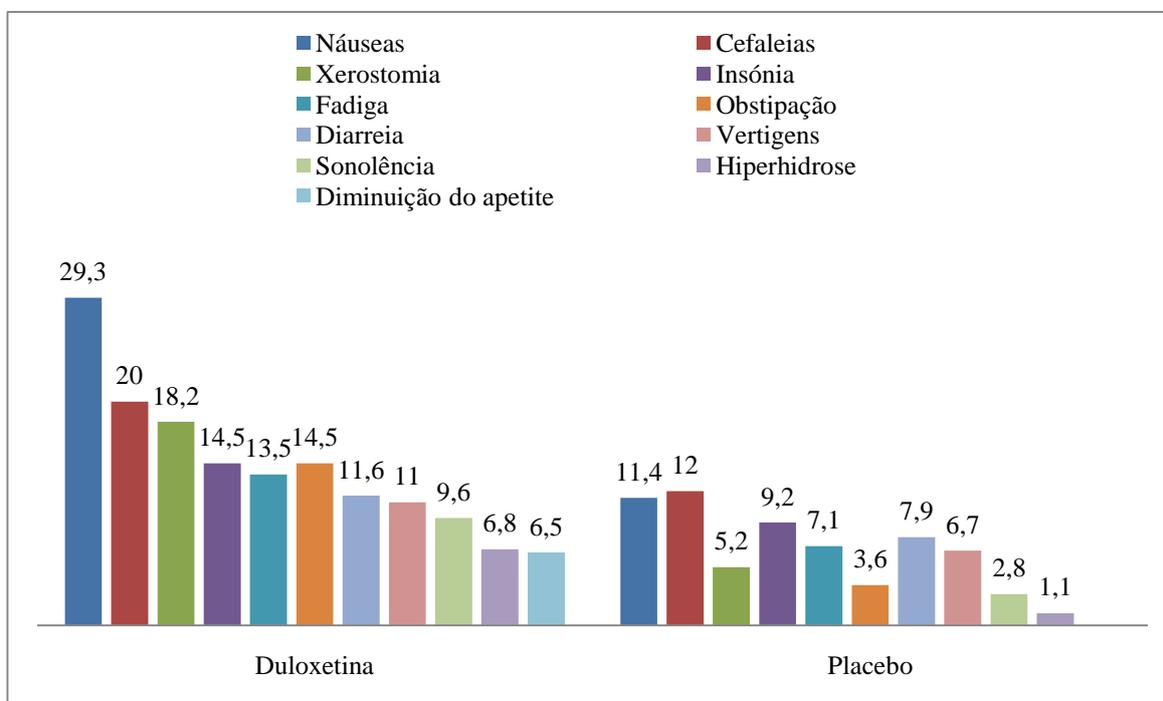


Figura 5 – Incidência de reacções adversas em doentes tratados com duloxetina e naqueles que receberam placebo. Adaptado de E. H. Choy, et al. 2009.

Estas reacções adversas foram significativamente superiores nos doentes tratados com duloxetina do que nos doentes tratados com placebo ($p < 0.05$). Excepto a sonolência, nenhum outro efeito secundário específico foi responsável pelo abandono da terapêutica no grupo da duloxetina, numa taxa significativamente superior ao que foi verificado no grupo do placebo ($p = 0.003$). Os efeitos adversos relatados foram comuns aos ensaios de curta e longa duração (E. H. Choy, et al. 2009).

Uma vez que os sintomas gastrointestinais como as náuseas ($p < 0.001$), obstipação ($p < 0.001$) e diminuição do apetite ($p < 0.001$) têm maior probabilidade de ocorrer em doentes tratados com duloxetina em comparação com o placebo, a duloxetina deve ser usada com precaução em doentes com Síndrome do Cólon Irritável associada à FM.

Já os doentes, com sintomas associados de fadiga e insónia, devem ser alertados sobre o potencial que a duloxetina tem em exacerbar estes sintomas, quer pelo facto de a sonolência (mais frequente nos doentes tratados com duloxetina do que naqueles que receberam placebo; $p < 0.001$) poder exacerbar a fadiga, quer porque a insónia ($p = 0.003$) ocorre mais frequentemente com a duloxetina do que com o placebo. No entanto, o impacto da duloxetina no sono, em doentes com FM, não foi completamente investigado (Scholz, Hammonds e Boomersshine 2009).

A duloxetina, em comparação com o placebo, foi associada a um ligeiro aumento da TA sistólica ($p = 0.003$) e diastólica ($p < 0.001$), aumento da frequência cardíaca ($p = 0.003$) e ligeira diminuição do peso corporal ($p = 0.002$), em doentes com FM. Foi observada uma incidência significativamente superior de valores elevados de TGP ($p < 0.05$) entre os doentes tratados com duloxetina, incluindo aqueles com FM. A duloxetina tem efeitos no fígado, que se manifestam por elevações transitórias e auto-limitadas das transaminases. Foram documentados eventos raros, caracterizados por

lesão hepatocelular, lesão colestática ou lesão mista (Wernicke, et al. 2008). Apesar de rara, a insuficiência hepática, que em alguns casos resultou em morte, foi associada ao uso da duloxetina (Curran 2009).

Relativamente à disfunção sexual, esta foi significativamente mais comum em doentes com depressão major que receberam duloxetina (Curran 2009). No entanto, os resultados de um outro ensaio (Hudson, et al. 2007) sugerem que a duloxetina não tem um impacto adverso substancial na percepção dos doentes acerca da sua função sexual. Numa metanálise (Delgado, et al. 2005), os doentes tratados com duloxetina ou paroxetina, tiveram uma incidência de disfunção sexual significativamente superior do que aqueles que receberam placebo ($p = 0.007$ e $p < 0.001$ para a duloxetina e paroxetina, respectivamente). No entanto, a incidência de disfunção sexual em doentes a tomar duloxetina foi significativamente inferior à encontrada em doentes a tomar paroxetina ($p = 0.015$).

A adesão ao tratamento pode ser aumentada através de estratégias como a toma da duloxetina com alimentos e a titulação progressiva da dose, que aumentam tanto a eficácia como a tolerância (Scholz, Hammonds e Boomershine 2009).

b. Milnaciprano

O milnaciprano (*Savella*™) é um inibidor da recaptação da 5-HT e NA aprovado pela FDA para o tratamento da FM, na dose de 100 ou 200mg/dia, dividida em duas doses diárias (2id).

O mecanismo exacto pelo qual o milnaciprano actua nos sintomas da FM é ainda desconhecido. No entanto, sabe-se que ao aumentar a neurotransmissão mediada pela 5-HT e NA, o milnaciprano pode corrigir um défice funcional destes

neurotransmissores e reduzir a dor e outros sintomas associados à FM. Os resultados obtidos nos ensaios com o milnaciprano são consistentes com os dados que sugerem que a fisiopatologia da FM envolve uma deficiência na actividade serotoninérgica e noradrenérgica, que é responsável pela dor, sensibilidade, fadiga e outros sintomas.

Ao contrário do que sucede com a duloxetina, o milnaciprano tem baixa extensão no metabolismo hepático, efeitos mínimos nas enzimas do citocromo P450 e baixa ligação às proteínas plasmáticas (aproximadamente 13%), características que indicam um baixo potencial de interacções medicamentosas, o que pode ser vantajoso no tratamento dos doentes com FM, já que muitos deles tomam múltiplos fármacos (Kranzler e Gendreau 2010). O efeito mínimo do milnaciprano nas enzimas do citocromo P450 justifica o facto de não ser necessário ajustar a dose deste fármaco em doentes com insuficiência hepática (Ormseth, et al. 2010).

São vários os ensaios clínicos a suportar a eficácia e segurança do milnaciprano no tratamento da FM.

Foi realizado um ensaio clínico (Arnold, Gendreau, et al. 2010) randomizado, duplamente cego, controlado com placebo, com duração de 12 semanas, com o objectivo de avaliar a eficácia e segurança do milnaciprano no tratamento da FM, na dose de 100mg/dia (50mg 2id). A resposta terapêutica foi definida como o atingir em simultâneo dos seguintes parâmetros: uma melhoria \geq a 30% na escala visual analógica da dor, pontuações de um ou dois na escala PGIC e uma melhoria \geq a seis pontos na função física medida pelo componente físico da escala SF-36.

Neste ensaio, os resultados obtidos nos parâmetros de avaliação final mostraram que uma proporção significativamente maior de doentes tratados com milnaciprano registou melhoria, em comparação com os doentes que receberam placebo ($p < 0.001$). Os doentes tratados com milnaciprano, quando comparados com os doentes que

receberam placebo, tiveram melhorias significativas nas escalas de dor, relativamente à linha de base, melhorias essas determinadas como uma mudança média na escala visual analógica da dor e na escala BPI ($p < 0.001$). Após 12 semanas de tratamento, os doentes que receberam milnaciprano mostraram uma melhoria significativa na escala PGIC relativamente aos doentes que receberam placebo ($p < 0.001$).

As taxas de resposta na escala SF-36 foram significativamente superiores naqueles que receberam milnaciprano ($p < 0.001$). Foram também observadas melhorias significativas na escala SF-36 MCS⁴ e no questionário FIQ, nos doentes tratados com milnaciprano relativamente aos que receberam placebo ($p < 0.001$). Ao fim de 12 semanas, o tratamento com milnaciprano 100mg/dia reduziu significativamente a fadiga ($p = 0.036$) e os sintomas depressivos ($p = 0.008$), mas não teve efeitos significativos na qualidade do sono ($p = 0.060$). Os resultados deste ensaio clínico sobre o milnaciprano 100mg/dia confirmam que o tratamento com este fármaco melhora a dor, bem-estar global, fadiga e função física e mental em doentes com FM.

Foi realizada uma metanálise (Geisser, Palmer, et al. 2011) de dois ensaios clínicos randomizados, duplamente cegos, controlados com placebo, com o objectivo de determinar os benefícios clínicos do milnaciprano, determinar o impacto da severidade da dor na linha de base nos resultados do tratamento e confirmar a segurança e tolerância deste fármaco em doentes com FM. Tal como no ensaio clínico anteriormente mencionado, a resposta terapêutica foi definida como o atingir em simultâneo dos seguintes parâmetros: uma melhoria \geq a 30% na escala visual analógica da dor, pontuações de um ou dois na escala PGIC e uma melhoria \geq a seis pontos na função física medida pelo componente físico da escala SF-36.

⁴ Short Form 36 (SF-36) Mental Component Summary (MCS)

Nas análises realizadas aos três e seis meses de duração do ensaio, uma proporção significativamente maior de doentes tratados com milnaciprano nas doses de 100mg/dia e 200mg/dia, em comparação com o placebo, atingiu os parâmetros definidos para a existência de resposta terapêutica ($p < 0.001$). Aos seis meses de tratamento, a resposta ao milnaciprano 200mg/dia foi marcada no parâmetro da função física, em comparação com a dose de 100mg/dia (que só revelou melhorias significativas na dor e estado geral), sugerindo que alguns doentes podem beneficiar de uma dose superior. Estes achados são consistentes com as recomendações actuais acerca da dosagem do milnaciprano, que permitem utilizar a dose mais elevada, com base na resposta individual dos doentes (Forest Pharmaceuticals, Inc 2010).

As respostas ao milnaciprano 200mg/dia são também consistentes com um ensaio de extensão (Goldenberg, et al. 2010) cujo objectivo era avaliar a durabilidade das melhorias e a eficácia a longo prazo do tratamento com milnaciprano na FM. Este ensaio incluía um subgrupo de 92 doentes que durante o ensaio piloto, com duração de seis meses, recebeu milnaciprano 100mg/dia e que foi novamente randomizado para receber milnaciprano 200mg/dia, durante seis meses adicionais.

Este subgrupo de doentes experienciou uma melhoria na escala de dor, no questionário FIQ e na escala PGIC, durante um ano, após o início do tratamento. Além disso, aproximadamente 40% a 50% dos doentes que não foram respondedores na escala PGIC ou que mantiveram dor durante o ensaio piloto, quando tratados na dose mais baixa, tornaram-se respondedores quando mudaram para a dose mais elevada, durante o ensaio de extensão.

Assim, diversos ensaios (Geisser, Palmer, et al. 2011), (Clauw, et al. 2008), (Arnold, Gendreau, et al. 2010) demonstraram que o tratamento com milnaciprano nas doses de 100mg/dia e 200mg/dia foi significativamente mais eficaz do que o placebo a

tratar os múltiplos sintomas associados à FM, fornecendo melhorias significativas na dor, bem-estar global do doente, função e fadiga. Estes resultados sugerem que o milnaciprano tem outras actividades para além da analgesia. Além disso, estas melhorias são independentes da severidade da dor na linha de base, sugerindo que uma gama mais ampla de doentes com FM pode beneficiar desta opção de tratamento.

Os efeitos analgésicos do milnaciprano devem ser distinguidos dos possíveis efeitos antidepressivos. Como os ensaios clínicos acima referidos excluíram doentes com depressão major concomitante, os benefícios observados para o milnaciprano são independentes das suas propriedades antidepressivas.

Num ensaio clínico realizado em doentes com FM (Kranzler e Gendreau 2010), as melhorias na dor e noutras medidas de eficácia foram fortes no grupo sem depressão major, revelando que o milnaciprano levou a melhorias globais, independentemente da severidade dos sintomas depressivos de base. Estes dados são consistentes com os relatos de que tanto os doentes deprimidos, como os não deprimidos, beneficiam da eficácia analgésica de inibidores da recaptação dupla, tais como os TCA, a duloxetina e o milnaciprano (Clauw, et al. 2008).

Num dos ensaios clínicos (Arnold, Gendreau, et al. 2010) foram relatadas reacções adversas em 75% dos doentes tratados com placebo e em 84.1% dos doentes tratados com milnaciprano. A maioria das reacções adversas foi de severidade média a moderada. As reacções adversas que ocorreram em mais de 5% dos doentes estão descritas na Figura 6.

A actividade noradrenérgica do milnaciprano é evidente nas elevadas taxas de incidência de afrontamentos, hiperhidrose e palpitações documentadas pelos doentes tratados com este fármaco.

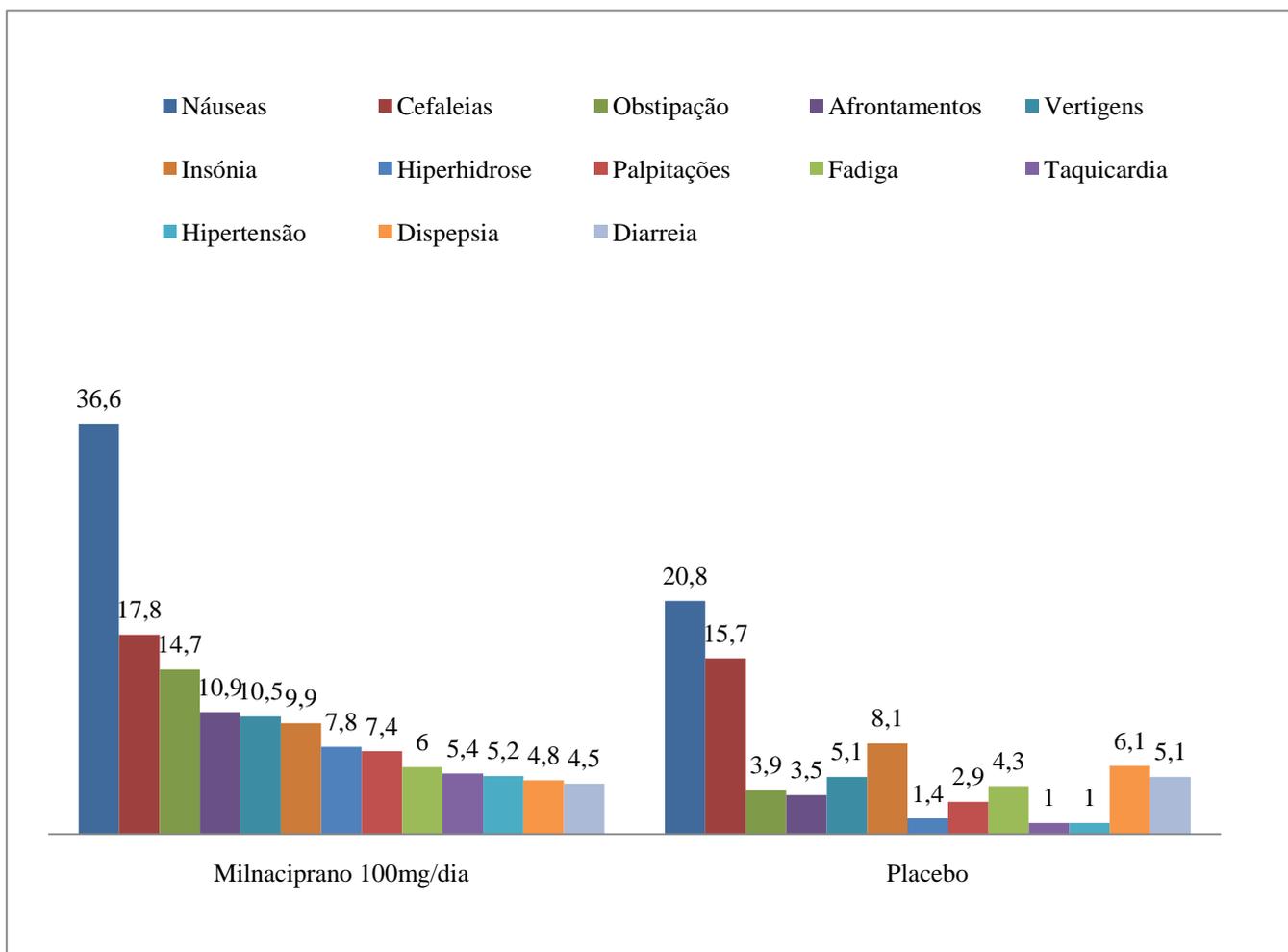


Figura 6 – Incidência de reacções adversas em doentes tratados com milnaciprano 100mg/dia e naqueles que receberam placebo. Adaptado de Arnold, Gendreau, et al. 2010.

A reacção adversa mais comum em ambos os grupos de tratamento foi a náusea, sendo que, aproximadamente, 70% dos episódios de náusea tiveram resolução três semanas após o início do tratamento, através da implementação de algumas medidas, tais como, iniciar a dose progressivamente e tomar o fármaco concomitantemente com as refeições.

Neste ensaio, os efeitos secundários levaram ao abandono da terapêutica em 17.8% dos doentes tratados com milnaciprano 100mg/dia e em 13.9% dos doentes com

placebo, sendo a náusea a razão mais frequentemente citada (6%) para o abandono do tratamento com milnaciprano, seguindo-se as palpitações (3%) e as cefaleias (2%).

Já num outro ensaio (Clauw, et al. 2008), a taxa de abandono da terapêutica devido a reacções adversas foi de 19.5% nos doentes tratados com milnaciprano 100mg/dia, 23.7% nos doentes tratados com milnaciprano 200mg/dia e 9.5% nos doentes que receberam placebo. As reacções adversas ocorreram em 89.7% dos doentes tratados com milnaciprano 100mg/dia, 87.4% dos doentes tratados com milnaciprano 200mg/dia e 79.1% dos doentes que receberam placebo.

Em ambos os ensaios clínicos, (Arnold, Gendreau, et al. 2010), (Clauw, et al. 2008) verificou-se um aumento da TA sistólica, diastólica e da frequência cardíaca. Devido aos potenciais riscos cardiovasculares, a TA e a frequência cardíaca devem ser avaliadas antes do início da terapêutica com milnaciprano e devem ser monitorizadas periodicamente durante o tratamento. Se for detectada hipertensão arterial ou taquicardia na linha de base, estas devem ser tratadas e controladas antes do início do tratamento.

Nos dois ensaios clínicos anteriormente mencionados, também se verificou uma diminuição do peso corporal ($p < 0.001$). No entanto, esta perda de peso não deverá estar relacionada com as náuseas, já que estas não ocorreram numa percentagem superior entre os doentes que perderam peso. Não é claro se a perda de peso observada está directamente relacionada com o fármaco ou se é consequência do facto de os doentes a tomar milnaciprano se tornarem fisicamente mais activos.

Foram observados casos de aumento das enzimas hepáticas e existem referências de lesão hepática severa com o milnaciprano. Por esta razão, recomenda-se monitorização laboratorial de rotina e suspensão da terapêutica em doentes que demonstrem disfunção hepática.

Com o intuito de minimizar o risco de reações adversas e de melhorar a adesão dos doentes à terapêutica da FM, deve-se implementar a estratégia de aumentar gradualmente a dose do milnaciprano.

O milnaciprano apresentou um baixo risco de provocar disfunção sexual, um problema comum em doentes a tomar antidepressivos (Kasper e Pail 2010). Um ensaio clínico (Baldwin, Moreno e Briley 2008) que utilizou o Questionário de Satisfação e Função Sexual⁵ mostrou não haver agravamento dos distúrbios sexuais com o milnaciprano, que melhorou a função sexual em paralelo com a melhoria de outros sintomas da depressão.

9.3.6. Risco de suicídio associado aos antidepressivos

Nos EUA, as informações de prescrição da duloxetina e do milnaciprano, bem como de todos os antidepressivos, fazem referência ao risco aumentado de suicídio em crianças, adolescentes e adultos jovens com depressão major, tratados com antidepressivos.

Sabe-se que os mais fortes preditores do risco de suicídio são a depressão e outras patologias psiquiátricas. Doentes com depressão major, quer sejam adultos ou crianças, podem experienciar um agravamento da depressão e/ou surgimento de ideias e comportamentos suicidas, estejam ou não a tomar medicação antidepressiva, podendo este risco persistir até que ocorra remissão significativa da doença. No entanto, existe a preocupação de que os antidepressivos possam induzir o agravamento da depressão e o surgimento de ideias e comportamentos suicidas em certos doentes, durante as fases iniciais de tratamento (Eli Lilly and Company s.d.).

⁵ *Sexual Function and Enjoyment Questionnaire*

O aumento do risco de suicídio foi teoricamente atribuído às propriedades estimulantes destes fármacos que podem levar os doentes a experienciar um aumento da energia e motivação antes da resolução de outros sintomas depressivos, tais como os pensamentos suicidas.

A FDA alertou para que adultos e crianças, tratados com qualquer tipo de medicação antidepressiva, particularmente aqueles com depressão major, fossem observados para o agravamento da depressão e para o aumento dos pensamentos e comportamentos suicidas (Lenzer 2005). Este alerta teve por base uma revisão (Fergusson, et al. 2005) de ensaios controlados e randomizados que documentou uma duplicação na taxa de tentativas de suicídio em doentes a receber ISRS em comparação com o placebo, principalmente na população pediátrica.

Por outro lado, quatro análises agrupadas estimam que para a população adulta não exista um risco aumentado de suicídio. No entanto, quando os resultados foram analisados de acordo com a idade, foi encontrado um risco aumentado nos adultos com menos de 25 anos, que se aproxima do risco observado em crianças e adolescentes.

Nos ensaios clínicos com antidepressivos, os efeitos nos pensamentos e comportamentos suicidas são fortemente dependentes da idade do doente, sendo que o risco diminui e o benefício aumenta, com o aumento da idade. Os efeitos benéficos sobre os pensamentos suicidas foram mais fortemente associados a pessoas mais velhas, tratadas para a depressão major, enquanto os efeitos nocivos foram mais fortemente associados a pessoas mais novas, tratadas para outras patologias psiquiátricas além da depressão (Stone, et al. 2009).

Apesar de a evidência sugerir que o tratamento com antidepressivos pode em alguns casos resultar num agravamento da depressão e aumento do risco de suicídio em crianças e adolescentes, vários estudos epidemiológicos mostraram uma associação

entre baixas taxas de suicídio e elevadas taxas de uso de antidepressivos (Reeves e Ladner 2010). Vários estudos ecológicos (Isacsson, et al. 2010) mostraram uma associação inversa entre o uso de antidepressivos e as taxas de suicídio, o que suporta a noção de que os antidepressivos previnem o suicídio.

Os comportamentos suicidas induzidos por antidepressivos parecem ser um fenómeno raro, mas legítimo, pelo que antes do início do tratamento com um antidepressivo, os doentes devem ser avaliados quanto a tentativas prévias de suicídio. Já após o início do tratamento, deve ser disponibilizado um seguimento eficaz aos doentes, que inclua a observação do aparecimento de sintomas como agitação psicomotora, pânico, insónia, irritabilidade, agressividade e impulsividade, já que estes foram considerados sinais de alarme, por se correlacionarem com o risco de suicídio (Akiskal e Benazzi 2006).

Apesar de nenhum dos ensaios clínicos referidos anteriormente ter sido realizado em doentes com FM, estes doentes também devem ser avaliados, já que muitos apresentam depressão concomitante.

9.3.7. Pregabalina

A pregabalina (*Lyrica*®) é um ligando $\alpha 2\text{-}\delta$ com actividade analgésica, ansiolítica e anticonvulsivante e foi o primeiro fármaco a receber a aprovação da FDA para o tratamento da FM.

A pregabalina já tinha demonstrado ser segura e eficaz em doentes com neuropatia diabética e nevralgia pós-herpética (R. Staud 2010), pelo que já tinha sido aprovada para o tratamento destas condições, bem como na terapêutica adjuvante nas convulsões parciais em adultos (Boomershine 2010). Em doentes com FM, a dose

máxima recomendada de pregabalina é de 450mg/dia, administrada duas vezes ao dia (2id).

A pregabalina é um análogo estrutural do neurotransmissor inibitório GABA, que tem actividade analgésica e anticonvulsivante. Os dois mecanismos com forte evidência para o processamento anormal da dor em doentes com FM são a diminuição da actividade analgésica descendente e mudanças nos neurotransmissores associados à amplificação central. A actividade analgésica da pregabalina afecta ambos os mecanismos, actuando directamente no corno posterior da medula espinhal para reduzir a libertação de neurotransmissores e a sensibilização espinhal e, indirectamente, restabelecer a actividade noradrenérgica descendente, promover o turnover da NA espinhal e aliviar a dor.

A actividade analgésica da pregabalina, que pode resultar em benefícios clínicos para os doentes com FM, é mediada pela potente ligação às subunidades $\alpha 2$ - δ dos canais de cálcio dependentes de voltagem, localizados no córtex cerebral, hipocampo e medula espinhal. A ligação da pregabalina às subunidades $\alpha 2$ - δ reduz o influxo de cálcio nos terminais nervosos, diminuindo a libertação de vários neurotransmissores excitatórios, incluindo o glutamato e a substância P, os quais têm tendência a facilitar a transmissão da dor (Arnold, Mease e Silverman 2010), (Emir, et al. 2010), (R. Staud 2010).

Presume-se que a diminuição da libertação dos neurotransmissores excitatórios contribua para os efeitos analgésicos, anticonvulsivantes e ansiolíticos da pregabalina, em modelos animais (Boomershine 2010).

A actividade farmacológica da pregabalina aparenta ser restrita aos neurónios, não afectando os canais de cálcio a nível vascular, uma vez que em modelos animais, mesmo em altas doses, não produz efeito na tensão arterial e frequência cardíaca, ao contrário dos bloqueadores dos canais de cálcio. A pregabalina é inactiva nos receptores

GABA_A e GABA_B e não é convertida metabolicamente em antagonistas GABA_A ou GABA_B (Crofford, Rowbotham, et al. 2005).

A pregabalina tem várias propriedades farmacocinéticas favoráveis, incluindo a ligação insignificante às proteínas plasmáticas, metabolismo hepático insignificante e perfil farmacocinético previsível. Estas propriedades limitam as interacções entre fármacos, tornando a pregabalina passível de ser utilizada numa terapêutica combinada, o que é importante na abordagem da FM, uma vez que os doentes requerem múltiplos fármacos para tratar os sintomas (Boomershine 2010).

São vários os ensaios clínicos a suportar a eficácia e segurança da pregabalina no tratamento da FM.

Foi realizado um ensaio clínico (Crofford, Rowbotham, et al. 2005) randomizado, multicêntrico, duplamente cego, com duração de oito semanas, com o objectivo de avaliar a eficácia e segurança da pregabalina nas doses de 150, 300 e 450mg/dia no tratamento de sintomas associados à FM, tais como a dor, sono, fadiga e qualidade de vida relacionada com a saúde. O parâmetro de avaliação final foi a mudança na escala de dor.

Neste ensaio, os valores da escala de dor foram significativamente inferiores no grupo da pregabalina 450mg/dia ($p \leq 0.001$), mas não foram significativamente diferentes nas doses de pregabalina de 150 e 300mg/dia, quando comparados com o grupo que recebeu placebo. No final do ensaio, a proporção de doentes classificados como respondedores (aqueles que tiveram uma melhoria \geq a 50% relativamente à linha de base) foi significativamente superior no grupo da pregabalina 450mg/dia (28.9%), mas não nos grupos de 300 (18.9%) ou 150mg/dia (13.0%), o mesmo acontecendo com a utilização de uma diferença menos rigorosa, uma melhoria de 30% relativamente à linha de base.

As escalas de qualidade do sono melhoraram significativamente nos grupos de 300 ($p = 0.0348$) e 450mg/dia ($p = 0.0003$) de pregabalina, relativamente ao placebo. Melhorias significativas nas escalas de fadiga foram observadas nas doses de 300 e 450mg/dia de pregabalina (para ambas as doses, $p = 0.019$) relativamente ao placebo.

A pregabalina 450mg/dia melhorou a qualidade de vida relacionada com a saúde ($p < 0.05$). As escalas de ansiedade e depressão não sofreram melhoria significativa com qualquer dose de pregabalina, o que sugere que as melhorias nas escalas de dor são independentes da melhoria nos sintomas de ansiedade. A pregabalina, na dose mais elevada, pode oferecer benefícios no tratamento da FM que vão para além do alívio da dor.

Foi realizado um ensaio clínico (Arnold, Russell, et al. 2008) randomizado, duplamente cego, controlado com placebo, que teve como objectivo avaliar a eficácia e segurança da pregabalina (300mg/dia, 450mg/dia ou 600mg/dia) em doentes com FM. O principal parâmetro de avaliação final foi a mudança na escala da dor e, se o efeito na dor fosse significativo, seriam usados outros parâmetros de avaliação final: a escala PGIC e o questionário FIQ. Este ensaio clínico também inclui avaliações secundárias do efeito da pregabalina em parâmetros como os distúrbios do sono, qualidade de vida relacionada com a saúde, fadiga e sintomas depressivos associados à FM.

Este ensaio clínico foi criticado porque foi precedido por uma fase com placebo, com duração de uma semana, que excluiu os respondedores ao placebo (doentes que tiveram uma redução \geq a 30% na escala visual analógica da dor). No entanto, segundo os autores, os resultados do ensaio são válidos, uma vez que as exclusões foram prévias à randomização, poucos doentes foram excluídos (19 no total) e os resultados do ensaio foram aceites pela FDA como suporte da aprovação da pregabalina na FM.

Em termos de eficácia, houve uma melhoria estatisticamente significativa na escala de dor nos três grupos de tratamento com pregabalina, em comparação com o grupo que recebeu placebo ($p < 0.001$).

A proporção de doentes com uma redução na escala de dor \geq a 30% e \geq a 50% foi significativamente maior nos grupos de tratamento com pregabalina do que no grupo que recebeu placebo. Estas percentagens de redução da dor são recomendadas para a avaliação dos estudos sobre dor crónica, com a primeira a representar uma melhoria clínica de importância moderada e a segunda a representar uma melhoria clínica de importância substancial.

A taxa de resposta \geq a 30% foi de 30% no grupo a receber placebo, 42% no grupo tratado com pregabalina 300mg/dia ($p = 0.0172$), 50% com a dose de 450mg/dia ($p = 0.0002$) e 48% com a dose de 600mg/dia ($p = 0.0006$). Já a taxa de resposta \geq a 50% foi de 15% no grupo a receber placebo, 24% com a dose de 300mg/dia ($p = 0.0372$), 27% com a dose de 450mg/dia ($p = 0.0038$) e 30% com a dose de 600mg/dia ($p = 0.0010$) (Figura 7).

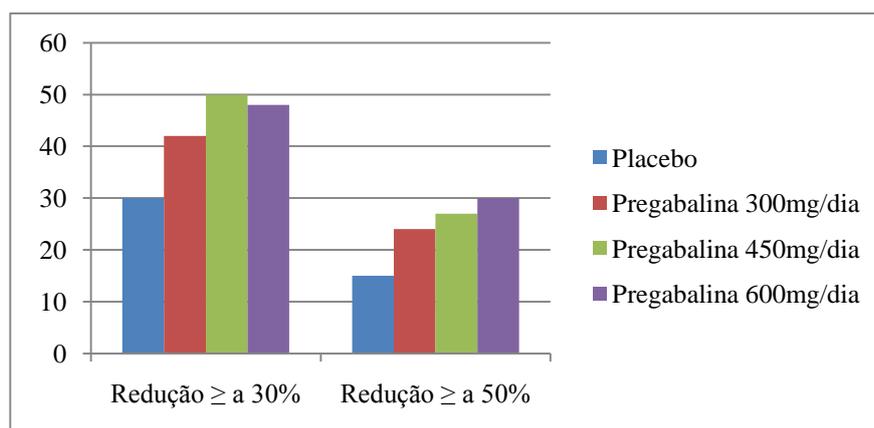


Figura 7 - Taxas de resposta, com uma redução na escala de dor \geq a 30% e \geq a 50% em doentes com placebo, pregabalina 300mg/dia, 450mg/dia e 600mg/dia. Adaptado de Arnold, Russell, et al. 2008.

Dado que com o tratamento com pregabalina houve uma melhoria significativa na escala de dor, foi avaliado o questionário FIQ e a escala PGIC. Foram observadas melhorias significativas, nos três grupos de tratamento, tanto no questionário FIQ (450mg: $p = 0.0041$; 600mg: $p = 0.0034$) como na escala PGIC (300mg: $p = 0.0034$; 450mg: $p < 0.0001$; 600mg: $p = 0.0005$). Foi exceção a ausência de melhoria significativa no questionário FIQ, no grupo tratado com pregabalina 300mg/dia ($p = 0.1078$).

Os distúrbios do sono afectam 70% a 90% dos doentes com FM e podem ter um papel importante na sua fisiopatologia. Os doentes nos três grupos de tratamento com pregabalina, em comparação com o placebo, demonstraram melhoria significativa na qualidade do sono ($p < 0.0001$). Outras medidas de avaliação secundárias, que incluem a fadiga (300mg: $p = 0.3489$; 450mg: $p = 0.1456$; 600mg: $p = 0.1205$) e os sintomas depressivos (300mg: $p = 0.6831$; 450mg: $p = 0.3315$; 600mg: $p = 0.3830$) e de ansiedade (300mg: $p = 0.0547$; 450mg: $p = 0.1154$) não melhoraram significativamente com a pregabalina em comparação com o placebo, excepto os sintomas de ansiedade que melhoraram significativamente no grupo com pregabalina 600mg/dia (600mg: $p = 0.0141$).

Este ensaio clínico fornece evidência para o uso da pregabalina no tratamento da dor e de outros sintomas relacionados com a FM.

Foi realizado um outro ensaio clínico (Crofford, Mease, et al. 2008), randomizado, multicêntrico, duplamente cego, controlado com placebo, que estudou a recidiva, a longo prazo, dos sintomas da FM. O objectivo deste ensaio clínico foi avaliar a duração da eficácia da pregabalina (nas doses de 300, 450 ou 600mg/dia 2id) no tratamento da FM.

Todos os doentes passaram por uma fase de ensaio clínico aberto, com duração de seis semanas, na qual receberam doses progressivas de pregabalina para determinar a sua dose ideal. No final da fase aberta, os respondedores (com uma redução superior a 50% na escala visual analógica da dor e pontuações de um ou dois na escala PGIC) entraram na fase duplamente cega, na qual receberam placebo ou a sua dose ideal de pregabalina. O parâmetro de avaliação final foi o tempo de perda de resposta terapêutica, definido como uma redução inferior a 30% na escala visual analógica da dor, relativamente à linha de base da fase de ensaio clínico aberto, ou como o agravamento da FM, com necessidade de terapêuticas alternativas.

O tempo de perda de resposta terapêutica foi superior para a pregabalina do que para o placebo ($p < 0.0001$). No final da fase de ensaio clínico duplamente cego, com duração de seis meses, 61% dos doentes a tomar placebo tiveram critérios de perda de resposta terapêutica, comparando com 32% dos doentes a tomar pregabalina.

Todos os parâmetros secundários de avaliação (questionário FIQ e escalas PGIC, MOS-Sleep⁶, MAF⁷ e SF-36) demonstraram ser estatisticamente significativos, com mais tempo para perda de resposta terapêutica com a pregabalina, em comparação com o placebo ($p < 0.0001$). Estes dados mostram que, adicionalmente ao efeito de longa duração na melhoria da dor, o efeito da pregabalina também é durável no tempo em diversos sintomas importantes na FM, incluindo o sono, a fadiga, a função e a noção de estado geral de saúde.

Os tratamentos actualmente utilizados na abordagem da FM demonstraram melhoria nos sintomas em apenas uma parte dos doentes. Deste modo, é importante identificar quais os doentes que mais provavelmente vão experienciar uma melhor resposta ao tratamento. Para tal, foi realizada uma metanálise (Emir, et al. 2010) com o

⁶ *Medical Outcomes Study – Sleep Scale*

⁷ *Multidimensional assessment of fatigue*

objectivo de avaliar de que forma as características dos doentes na linha de base vão influenciar a eficácia da pregabalina na dor em doentes com FM.

Os resultados desta metanálise sugerem que a melhoria da dor provavelmente não depende dos níveis de base dos sintomas depressivos ($p = 0.6889$) e de ansiedade ($p = 0.6542$) ou da duração da FM ($p = 0.1001$). No entanto, idade avançada ($p = 0.0514$), sono comprometido ($p = 0.0710$) e níveis mais elevados de dor ($p = 0.0366$) na linha de base foram associados a melhorias substanciais da dor no final do tratamento. Assim, a magnitude de resposta à pregabalina, em termos de mudanças na dor, pode depender da idade e dos níveis de sono e de dor na linha de base em doentes com FM.

A pregabalina mostrou alterar o sono e a sua arquitectura em ambos os modelos animais e humanos. Em voluntários saudáveis, a pregabalina mostrou melhorar o sono de ondas lentas, o qual está frequentemente reduzido em doentes com FM. O efeito directo da pregabalina no sono fornece suporte para a razão pela qual os doentes com FM com distúrbios mais severos do sono experienciaram um maior benefício com o tratamento com a pregabalina.

Não é clara a razão pela qual os doentes com idade mais avançada têm maior probabilidade de obter melhor resposta ao tratamento com pregabalina. Uma explicação possível poderá estar relacionada com o sono, uma vez que está bem documentado que a arquitectura do sono muda com a idade, com uma diminuição da quantidade do sono de ondas lentas. É provável que a capacidade da pregabalina em aumentar a quantidade de sono de ondas lentas leve a grandes efeitos naqueles que têm défices maiores, resultantes da idade.

Numa metanálise realizada (Hauser, et al. 2009), o tratamento com pregabalina reduziu significativamente a dor ($p < 0.001$), melhorou o sono ($p < 0.001$) e qualidade de vida relacionada com a saúde ($p < 0.001$) nos doentes com FM, relativamente ao

placebo. Os efeitos da pregabalina na redução da fadiga ($p < 0.001$) e dos sintomas de ansiedade ($p < 0.001$) também foi significativa, embora menos robusta. No entanto, não foi encontrada evidência do efeito da pregabalina na melhoria de sintomas depressivos ($p = 0.18$).

Os diversos ensaios clínicos realizados com a pregabalina caracterizaram-se por um perfil de tolerância favorável.

Num dos ensaios clínicos anteriormente mencionados (Arnold, Russell, et al. 2008), 86% dos doentes tratados com pregabalina e 72% dos doentes a receber placebo referiram reacções adversas. A taxa de abandono devido a reacções adversas foi de 12% no grupo a receber placebo, 16% no grupo com pregabalina 300mg/dia, 22% com a dose de 450mg/dia e 26% com a dose de 600mg/dia (Figura 8).

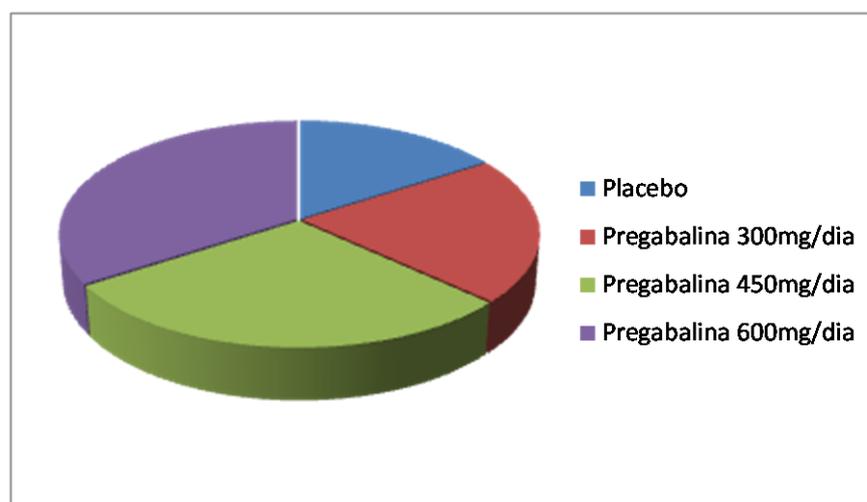


Figura 8 – Taxas de abandono devido a reacções adversas com a pregabalina. Adaptado de Arnold, Russell, et al. 2008.

Em comparação com o placebo, foi maior o número de doentes tratados com pregabalina que abandonou o ensaio clínico. A proporção de doentes que abandonou o ensaio foi também relacionada com a dose, o que sugere que alguns doentes podem não tolerar doses mais elevadas de pregabalina.

Já no ensaio clínico (Crofford, Mease, et al. 2008) realizado com o objectivo de avaliar a eficácia, segurança e tolerância da pregabalina a longo prazo, 45% dos doentes com placebo, 59% dos doentes com pregabalina 300mg/dia, 63% dos doentes com a dose de 450mg/dia e 62% dos doentes com pregabalina 600mg/dia experienciaram reacções adversas durante a fase duplamente cega. Também nesta fase, as reacções adversas levaram ao abandono da terapêutica em 7% dos doentes com placebo, 19% com a dose de 300mg/dia, 18% com a dose de 450mg/dia e 15% com a pregabalina 600mg/dia.

Num dos ensaios clínicos (Arnold, Russell, et al. 2008), verificou-se uma incidência de efeitos secundários relacionada com a dose, sendo a maioria das reacções adversas de severidade média a moderada. As reacções adversas que mais frequentemente levaram ao abandono nos grupos de doentes tratados com pregabalina foram vertigens (em 4%) e sonolência (em 3%) (Figura 9).

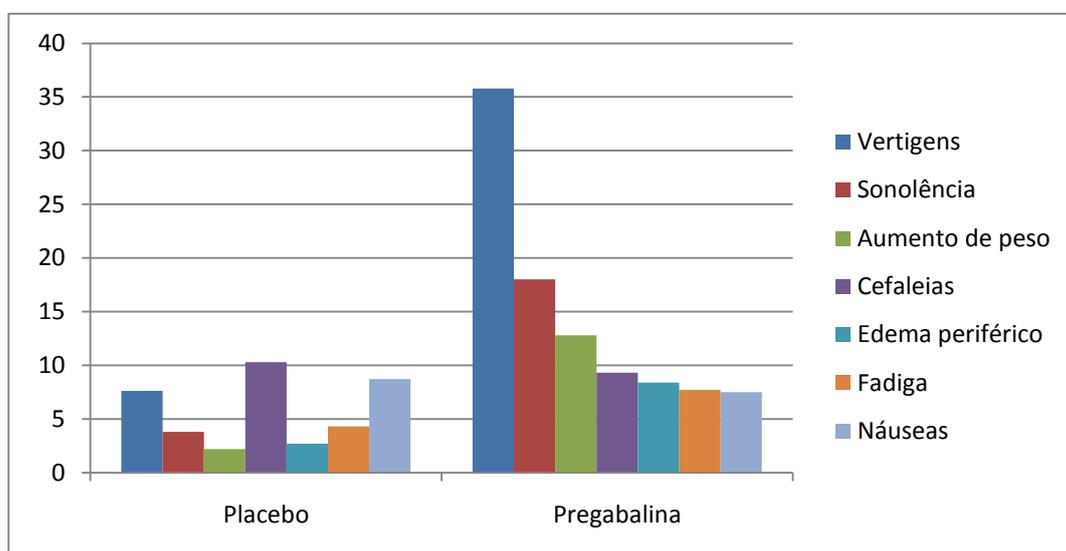


Figura 9 – Incidência de reacções adversas em doentes com placebo e em todos os grupos de pregabalina. Adaptado de Arnold, Russell, et al. 2008.

As reacções adversas mais comuns, não relacionadas com o SNC, foram aumento de peso e edema periférico. Um aumento de peso clinicamente significativo (\geq a 7%) foi relatado por 9%, 10% e 9% dos doentes tratados com pregabalina nas doses de 300, 450 e 600mg/dia, respectivamente, e em 6% dos doentes no grupo com placebo. O aumento de peso relacionado com a toma de pregabalina está relacionado com a dose e duração do tratamento, mas não parece estar relacionado com os níveis de base do índice de massa corporal, sexo ou idade. Apesar de, nos ensaios clínicos de curta duração, o aumento de peso não estar associado a mudanças clinicamente relevantes na tensão arterial, são desconhecidos os efeitos cardiovasculares do aumento de peso provocado pela pregabalina.

O edema periférico levou ao abandono do tratamento em 2.1% dos doentes. O mecanismo de indução do edema periférico não é claro, mas não foram encontradas alterações nas funções cardiovascular, hepática ou renal nos doentes que desenvolveram esta reacção adversa. O edema ocorreu independentemente do aumento de peso.

O aumento gradual da dose, a utilização da dose mínima eficaz e a toma da pregabalina com alimentos são os factores chave para reduzir a incidência de reacções adversas, levando a uma melhor tolerância ao tratamento com pregabalina (Tzellos, et al. 2010).

Todos os ensaios clínicos utilizaram uma rápida titulação do fármaco em estudo, com os doentes a atingir doses de 300mg/dia no final da primeira semana e as doses máximas do ensaio no final da segunda semana. Uma vez que na prática clínica não é utilizado um aumento tão rápido da dose, as taxas de abandono e de reacções adversas observadas nos ensaios clínicos podem ser superiores às observadas na prática clínica. Por outro lado, a absorção da pregabalina é alterada pelo facto de ser tomada com alimentos, resultando no prolongamento do tempo de concentração máxima plasmática

(T_{máx}) para três horas e uma diminuição da concentração máxima plasmática (C_{máx}) de 25-30%, o que pode limitar a incidência de reacções adversas (Boomershine 2010).

A náusea é uma reacção adversa frequente nos doentes com FM tratados com duloxetina e milnaciprano. No entanto, os doentes tratados com pregabalina não tiveram um aumento da incidência de náuseas em comparação com os que receberam placebo (9% e 8% respectivamente), tornando a pregabalina uma alternativa em doentes com queixas gastrointestinais.

No período de pós-comercialização da pregabalina existem relatos de angioedema e de reacções de hipersensibilidade, situações em que o tratamento com pregabalina deve ser imediatamente suspenso (Pfizer Inc 2010).

Não foram encontrados achados clinicamente significativos em parâmetros como a hematologia, bioquímica, urina, sinais vitais, exame físico e neurológico ou electrocardiograma, com a utilização da pregabalina (Arnold, Russell, et al. 2008).

9.3.8. Risco de suicídio associado aos antiepilépticos

Em Janeiro de 2008, a FDA emitiu um alerta de segurança devido ao risco de suicídio associado aos fármacos antiepilépticos. O alerta resumiu os resultados de uma metanálise (US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research, Office of Translational Sciences, Office of Biostatistics 2008) de 199 ensaios clínicos controlados com placebo, que avaliaram 11 antiepilépticos diferentes.

A metanálise mostrou que os doentes tratados com antiepilépticos tiveram aproximadamente o dobro do risco de pensamento ou comportamento suicida em comparação com o grupo que recebeu placebo, com um odds ratio (OR) de 1.80. No

entanto, o tamanho limitado da análise e o pequeno número de eventos, impede retirar conclusões definitivas sobre a segurança dos fármacos individualmente.

O risco de pensamentos ou comportamentos suicidas foi geralmente consistente nos dados analisados, entre os diferentes fármacos. O risco de suicídio foi elevado para antiepilépticos com vários mecanismos de acção e para uma variedade de condições, o que sugere que o risco se aplica a todos os antiepilépticos usados em qualquer indicação. O risco relativo de pensamentos ou comportamentos suicidas foi superior nos ensaios clínicos em doentes com epilepsia do que nos ensaios clínicos em doentes com patologia psiquiátrica ou com outras condições, mas as diferenças de risco absoluto foram semelhantes para os doentes com epilepsia e patologia psiquiátrica.

Nos ensaios clínicos analisados, o risco de suicídio não varia substancialmente com a idade dos doentes. Contrariamente a esta metanálise realizada pela FDA, uma análise observacional (Arana, et al. 2010) de dados colhidos da prática clínica no Reino Unido, não fornece suporte para uma associação entre os fármacos antiepilépticos e o suicídio nos doentes com epilepsia. No entanto, observou-se uma associação entre o uso de fármacos antiepilépticos e o suicídio entre os doentes com depressão e com outras patologias.

Apesar destes dados contraditórios, todos os fármacos antiepilépticos, incluindo a pregabalina, advertem no seu folheto informativo que o seu uso pode estar associado a risco aumentado de suicídio. Como o risco individual de cada doente não pode ser previsto, recomenda-se que todos os doentes tratados com qualquer antiepiléptico para qualquer indicação sejam monitorizados para o surgimento ou agravamento da depressão, pensamentos ou comportamentos suicidas e/ou alterações do humor ou comportamento (Boomershine 2010).

10. Limitações dos ensaios clínicos relativos à terapêutica farmacológica em doentes com Fibromialgia

A maioria dos ensaios clínicos realizados foi de curta duração, pelo que há necessidade de mais informação sobre a eficácia dos fármacos a longo prazo, já que a FM é uma doença crónica.

A maioria dos ensaios clínicos utilizou, como parâmetro de avaliação final, a eficácia dos fármacos na intensidade da dor, mas avaliou, inconsistentemente, outros sintomas associados, tais como, distúrbios do sono, fadiga, depressão, ansiedade e alterações da função, o que reduz a capacidade de comparação e a aplicação clínica dos ensaios.

Nos mais recentes ensaios sobre a FM, o parâmetro de avaliação final foi a redução média da dor em doentes a receber fármacos, em comparação com aqueles a receber placebo. Apesar de esta abordagem fornecer informação sobre a eficácia de um determinado tratamento na redução da dor, não determina a proporção de doentes que experienciam melhorias clinicamente significativas.

Os ensaios clínicos utilizaram diferentes medidas para avaliação de sintomas e domínios de função. Há falta de consenso sobre a definição do conceito de redução clinicamente significativa da dor nos ensaios clínicos sobre a FM. Adicionalmente, não é claro se a melhoria isolada na intensidade da dor deve definir a resposta ao tratamento da FM. Parâmetros de avaliação final padronizados, relativamente às melhorias na FM, iriam aumentar a capacidade de comparação, bem como a validade e aplicabilidade clínica dos ensaios.

Os doentes com FM têm elevada frequência de comorbilidades, que podem influenciar a resposta ao tratamento. Apesar das elevadas taxas de prevalência de

alterações do humor e da ansiedade em doentes com FM, poucos ensaios clínicos avaliaram sistematicamente os doentes no que diz respeito às comorbilidades psiquiátricas.

A maioria dos ensaios clínicos excluiu doentes com dor associada a outras patologias, tais como AR ou doenças auto-imunes, pelo que no futuro devem ser realizados ensaios com o objectivo de determinar a eficácia dos fármacos neste grupo de doentes.

Uma vez que a maioria dos ensaios clínicos só incluiu mulheres na sua população, o que reflecte a maior prevalência da FM no sexo feminino, os resultados não devem ser generalizados à população masculina com FM.

11. Terapêutica não farmacológica da Fibromialgia

Actualmente, mesmo com o desenvolvimento de novos fármacos com maior eficácia e segurança, o tratamento farmacológico da FM continua a ser realizado de forma empírica, criando um grande desafio para a generalidade dos médicos.

Apesar dos resultados positivos obtidos em diversos ensaios clínicos, os novos fármacos prescritos não controlam suficientemente os sintomas em alguns doentes com FM, pelo que a maioria obtém um alívio modesto com os tratamentos farmacológicos e em geral, a adesão à terapêutica é baixa.

Desta forma, a terapêutica farmacológica deve ser integrada com a terapêutica não farmacológica. A terapêutica farmacológica pode diminuir a dor ou o seu processamento, enquanto a terapêutica não farmacológica pode resolver as consequências funcionais da dor, tais como a fadiga, ansiedade, diminuição da actividade e sono não reparador, experienciadas pelos doentes com FM (Claw 2008).

São várias as terapêuticas não farmacológicas que mostraram ser eficazes no tratamento da FM. Segundo as recomendações da EULAR (Carville, et al. 2008) para o tratamento da FM, o tratamento em piscina aquecida, com ou sem exercício físico, é eficaz. Existe uma forte evidência a suportar programas de exercício, incluindo exercício aeróbico e treino de força, que podem ser benéficos em alguns doentes com FM. Existe também uma forte evidência a suportar outras terapias, tais como, relaxamento, fisioterapia e suporte psicossocial, que podem ser usadas tendo em conta as necessidades individuais de cada doente. Já para a terapia cognitivo-comportamental existe fraca evidência de que possa ser benéfica em alguns doentes com FM.

Na revisão elaborada sobre novas terapias para a FM (L. M. Arnold 2006), foram sumariados achados provenientes de vários ensaios sobre o exercício físico na FM. O exercício físico deve ser recomendado desde o início do tratamento da FM. De entre os vários tipos de exercício, a evidência fornece maior suporte à eficácia do exercício aeróbico. Para a maioria dos doentes, um aumento gradual do exercício, de forma a atingir o objectivo da prática de 30 a 60 minutos de exercício aeróbico de intensidade baixa a moderada (caminhada, hidroginástica, bicicleta estática), pelo menos duas a três vezes por semana, tem sido bem tolerado, podendo levar a melhorias nos pontos dolorosos, avaliações globais e qualidade de vida em doentes com FM. Por outro lado, a prática de exercício físico contínuo está associada a manutenção das melhorias na FM.

No entanto, a evidência mostra que o cumprimento da prática de exercício é muito baixo e influenciado por factores como a severidade da dor, stress, incapacidade, depressão, fraco suporte social e obstáculos ao exercício. Assim, antes de recomendar a prática de exercício físico, devem ser abordados estes aspectos, bem como o nível de condição física.

A evidência sugere que em doentes com sintomas de dor, fadiga, distúrbios do sono ou sintomas psicológicos, o exercício não melhora, de forma consistente, este conjunto de sintomas, uma vez que os doentes podem não estar aptos a tolerar o exercício, podendo experienciar um agravamento da dor. Consequentemente, estes sintomas devem ser tratados, em primeiro lugar, por fármacos, de forma a aumentar a aptidão dos doentes para a prática de exercício e beneficiar do impacto positivo do exercício a nível cardiovascular, no limiar da dor por pressão, bem-estar global e função física.

Na mesma revisão (L. M. Arnold 2006), foi feito um sumário de achados provenientes de vários ensaios relacionados com terapias cognitivas e comportamentais, educação e medicinas alternativas. Em geral, o treino de capacidades cognitivas não obteve mais benefícios do que a educação em grupo ou o suporte social, na melhoria dos sintomas da FM. A terapêutica cognitivo-comportamental, que é voltada para alvos específicos como a função, sono ou *coping*, pode ser benéfica na FM. A combinação da educação com o exercício pode melhorar o sentimento de controlo dos sintomas e reduzir o impacto da FM. Tal como no exercício, a adesão aos programas psicológicos e educacionais é problemática, enfatizando a necessidade de identificar subgrupos de doentes que podem beneficiar destes programas. Por exemplo, doentes com depressão severa podem não ser candidatos para esta abordagem, até que a depressão seja tratada.

Já a acupunctura tradicional não foi mais eficaz na redução da dor associada à FM do que as intervenções simuladas. Não existe evidência convincente de que o uso de medicinas alternativas seja eficaz no tratamento da FM.

Assim, a natureza multifacetada da FM sugere que são necessários vários programas de tratamento multimodais e individualizados que combinam terapêuticas

farmacológicas e não farmacológicas para atingir resultados óptimos em doentes com FM.

12. Conclusão

A FM é uma doença crónica, caracterizada por dor generalizada, fadiga e distúrbios do sono.

Apesar da fisiopatologia desta doença ainda não ser completamente conhecida, a evidência sugere que provavelmente a FM resulta da sensibilização do SNC, através de vários mecanismos, incluindo a supressão das vias inibitórias descendentes, anomalias na libertação de neurotransmissores, factores predisponentes e eventos desencadeantes (traumatismos, infecções, abuso sexual, entre outros) e factores psicológicos e comportamentais (depressão, entre outros). No entanto, provavelmente estes mecanismos não se excluem.

Existe uma grande variedade de instrumentos para a avaliação de doentes com FM, da qual resultou uma grande heterogeneidade na forma como esta doença é avaliada e na forma como as potenciais terapêuticas são avaliadas nos ensaios clínicos, dificultando a determinação da eficácia relativa de diferentes fármacos no tratamento da FM.

A dor crónica generalizada e outros sintomas da FM resultam em perda de função que se traduz num impacto negativo na qualidade de vida dos doentes, pelo que devem ser identificadas terapêuticas que forneçam melhorias multidimensionais. Desde logo, é necessário providenciar aos doentes informação relativa aos objectivos terapêuticos, que devem ser definidos como uma possível redução dos sintomas e não como uma perspectiva de cura definitiva.

Segundo as recomendações da EULAR, a evidência de eficácia dos AINEs e dos opióides no tratamento da FM é fraca; existe uma evidência de moderada eficácia para o oxibato de sódio. Diversos ensaios clínicos mostraram forte evidência de eficácia para o tramadol, ISRS, agonistas da dopamina, TCA, IRSN e ligandos $\alpha 2$ - δ . A elevada evidência de eficácia e segurança da duloxetina, milnaciprano e pregabalina culminou na aprovação destes fármacos pela FDA para o tratamento da FM. Os mecanismos de acção destes fármacos estão relacionados com os mecanismos fisiopatológicos propostos para a FM.

Tendo três fármacos aprovados para a abordagem da FM, decidir qual o fármaco a utilizar em primeiro lugar em cada doente pode ser um desafio, já que os três fármacos aprovados têm eficácia semelhante no alívio da dor. A escolha do fármaco deve ser feita tendo em conta os sintomas predominantes num determinado doente e o perfil de efeitos secundários.

Os doentes com FM devem ser avaliados para a presença de sintomas depressivos e de ansiedade e se estes sintomas estiverem presentes, a duloxetina deve ser considerada como o fármaco de primeira linha, uma vez que para além de estar indicado para o tratamento da FM, está também indicado para o tratamento da depressão major e de sintomas de ansiedade.

Em doentes em que a fadiga é o sintoma mais limitativo, o fármaco de primeira linha deve ser o milnaciprano. Adicionalmente, a experiência clínica mostra que muitos doentes que falharam previamente na resposta a cada um dos outros fármacos aprovados podem ter resposta terapêutica com o milnaciprano.

Em doentes com distúrbios do sono, o fármaco de primeira linha é a pregabalina, que também mostrou ser eficaz na melhoria de sintomas de ansiedade, mas que não melhora os sintomas depressivos em doentes com FM.

Em qualquer fármaco dos que foram sujeitos a aprovação pela FDA para o tratamento da FM, há a necessidade de vigilância de pensamentos e/ou comportamentos suicidas, já que tanto para os antidepressivos como para os antiepilépticos existe um risco aumentado de suicídio.

Apesar da grande variedade de abordagens terapêuticas farmacológicas e não farmacológicas, a FM continua inadequadamente tratada. O tratamento eficaz da FM requer reavaliações regulares, uma possível rotação dos fármacos e a eventual necessidade da utilização de uma associação de fármacos. É razoável a hipótese de que uma terapêutica combinada entre a pregabalina e os IRSN possa ser sinérgica. O potencial de sinergia pode ter implicações clinicamente significativas, uma vez que as terapêuticas utilizadas isoladamente têm eficácia moderada no tratamento dos sintomas da FM.

A experiência clínica demonstrou que a combinação de pregabalina ao deitar e de duloxetina ou milnaciprano ao levantar pode fornecer eficácia terapêutica em doentes que falharam a monoterapia, utilizando doses mais baixas e melhor toleradas. No entanto, são necessários mais ensaios clínicos para melhor entender os riscos e benefícios da terapêutica combinada em doentes com FM. A terapêutica combinada deve ser usada com precaução devido ao potencial de reacções adversas aditivas.

Assim, o tratamento ideal da FM requer uma abordagem multidisciplinar, com a combinação de tratamentos farmacológicos e não farmacológicos adaptados de acordo com a intensidade da dor, função e características associadas (depressão, fadiga, distúrbios do sono), em discussão com o doente.

13. Agradecimentos

Gostaria de agradecer ao Dr. Jorge Silva pela disponibilidade que sempre demonstrou para a orientação deste artigo de revisão.

Gostaria também de agradecer aos meus pais e amigos pelo apoio que me deram ao longo do período de tempo em que este artigo de revisão foi elaborado.

14. Referências

- Abeles, AM, MH Pillinger, BM Solitar, e M Abeles. (2007) "Narrative review: the pathophysiology of fibromyalgia." *Ann Intern Med.* 146: 726-734.
- Akiskal, HS, e F Benazzi. (2006) "Does the FDA proposed list of possible correlates of suicidality associated with antidepressants apply to an adult private practice population?" *J Affect Disord.* 94: 105-110.
- Arana, A, CE Wentworth, JL Ayuso-Mateos, e FM Arellano. (2010) "Suicide-related events in patients treated with antiepileptic drugs." *N Engl J Med.* 363: 542-551.
- Arnold, Lesley M, et al. (2009) "Efficacy of duloxetine in patients with fibromyalgia: pooled analysis of 4 placebo-controlled clinical trials." *Prim Care Companion J Clin Psychiatry.* 11: 237-244.
- Arnold, Lesley Mussio. (2006) "Biology and therapy of fibromyalgia. New therapies in fibromyalgia." *Arthritis Res Ther.* 8: 212.
- Arnold, Lesley, Philip Mease, e Stuart Silverman. (2010) "Pregabalin: An Alpha2-delta (a2-d) Ligand for the Management of Fibromyalgia." *Am J Manag Care.* 16: S138-S143.
- Arnold, LM, et al. (2004) "A double-blind, multicenter trial comparing duloxetine to placebo in the treatment of fibromyalgia patients with or without major depressive disorder." *Arthritis Rheum.* 50: 2974-2984.
- Arnold, LM, et al. (2005) "A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of duloxetine in the treatment of women with fibromyalgia with or without major depressive disorder." *Pain.* 119: 5-15.
- Arnold, LM, IJ Russell, EW Diri, e et al. (2008) "A 14-week, randomized, double-blind, placebo-controlled monotherapy trial of pregabalin in patients with fibromyalgia." *J Pain.* 9: 792-805.

- Arnold, LM, RM Gendreau, RH Palmer, JF Gendreau, e Y Wang. (2010) “Efficacy and safety of milnacipran 100 mg/day in patients with fibromyalgia: Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial.” *Arthritis Rheum.* 62: 2745-2756.
- Baldwin, D, RA Moreno, e M Briley. (2008) “Resolution of sexual dysfunction during acute treatment of major depression with milnacipran.” *Hum Psychopharmacol.* 23: 527-532.
- Bennett, R M, M Kamin, R Karim, e et al. (2003) “Tramadol and acetaminophen combination tablets in the treatment of fibromyalgia pain: a double-blind, randomized, placebo-controlled study.” *Am J Med.* 114: 537-545.
- Bennett, Robert. (2009) “Clinical manifestations and diagnosis of fibromyalgia.” *Rheum Dis Clin North Am.* 35: 215–232.
- Bennett, Robert M. (1996) “Fibromyalgia and the disability dilemma. A new era in understanding a complex, multidimensional pain syndrome.” *Arthritis Rheum.* 39: 1627-1634.
- Biasi, G, S Manca, S Manganelli, e et al. (1998) “Tramadol in the fibromyalgia syndrome: a controlled clinical trial versus placebo.” *Int J Clin Pharmacol Res.* 18: 13-19.
- Boomershine, Chad S. (2010) “Pregabalin for the management of fibromyalgia syndrome.” *J Pain Res.* 3: 81–88.
- Branco, JC, et al. (2010) “Prevalence of fibromyalgia: a survey in five European countries.” *Semin Arthritis Rheum.* 39: 448-453.
- Buskila, D, L Neumann, G Vaisberg, D Alkalay, e F Wolfe. (1997) “Increased rates of fibromyalgia following cervical spine injury. A controlled study of 161 cases of traumatic injury.” *Arthritis Rheum.* 40: 446-452.
- Buskila, Dan. (1999) “Drug therapy.” *Baillieres Best Pract Res Clin Rheumatol.* 13: 479-485.
- Carville, SF, S Arendt-Nielsen, H Bliddal, e et al. (2008) “EULAR evidence-based recommendations for the management of fibromyalgia syndrome.” *Ann Rheum Dis.* 67: 536–541.
- Choy, EH, e PJ Mease. (2009) “Pharmacotherapy of fibromyalgia.” *Rheum Dis Clin North Am.* 35: 359–372.
- Choy, Ernest H, et al. (2009) “Safety and tolerability of duloxetine in the treatment of patients with fibromyalgia: pooled analysis of data from five clinical trials.” *Clin Rheumatol.* 28: 1035-1044.

Clauw, DJ, P Mease, RH Palmer, RM Gendreau, e Y Wang. (2008) “Milnacipran for the treatment of fibromyalgia in adults: a 15-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, multiple-dose clinical trial.” *Clin Ther.* 30: 1988–2004.

Claw, Daniel J. (2008) “Pharmacotherapy for patients with fibromyalgia.” *J Clin Psychiatry* 69: 25–29.

Crofford, LJ, et al. (2008) “Fibromyalgia relapse evaluation and efficacy for durability of meaningful relief (FREEDOM): a 6-month, double-blind, placebo-controlled trial with pregabalin.” *Pain.* 136: 419-431.

Crofford, LJ, MC Rowbotham, PJ Mease, e et al. (2005) “Pregabalin for the treatment of fibromyalgia syndrome: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial.” *Arthritis Rheum.* 52: 1264-1273.

Curran, Monique P. (2009) “Duloxetine in patients with fibromyalgia.” *Drugs.* 69: 1217-1227.

Delgado, PL, et al. (2005) “Sexual functioning assessed in 4 double-blind placebo- and paroxetine-controlled trials of duloxetine for major depressive disorder.” *J Clin Psychiatry.* 66: 686-692.

Dussias, Peter, Amir H Kalali, e Roland M. Staud. (2010) “Treatment of Fibromyalgia.” *Psychiatry (Edgemont).* 7: 15-18.

Eli Lilly and Company. “A 1-year safety study of duloxetine in patients with fibromyalgia.”

Emir, B, TK Murphy, DL Petersel, e E Whalen. (2010) “Treatment response to pregabalin in fibromyalgia pain: effect of patient baseline characteristics.” *Expert Opin Pharmacother.* 11: 2275-2280.

Fergusson, Dean, et al. (2005) “Association between suicide attempts and selective serotonin reuptake inhibitors: systematic review of randomised controlled trials.” *BMJ.* 330: 396.

Finestone, HM, P Stenn, F Davies, C Stalker, R Fry, e J Koumanis. (2000) “Chronic pain and health care utilization in women with a history of childhood sexual abuse.” *Child Abuse Negl* 24: 547-556.

Forest Pharmaceuticals, Inc. “Savella (Milnacipran Hydrochloride) Prescribing Information.” 2010.

Geisser, ME, Donnell C Strader, F Petzke, RH Gracely, DJ Clauw, e DA Williams. (2008) “Comorbid somatic symptoms and functional status in patients with fibromyalgia and chronic fatigue syndrome: Sensory amplification as a common mechanism.” *Psychosomatics.* 49: 235-242.

Geisser, ME, RH Palmer, RM Gendreau, Y Wang, e DJ Clauw. (2011) “A Pooled Analysis of Two Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trials of Milnacipran Monotherapy in the Treatment of Fibromyalgia.” *Pain Pract.* 11: 120-131.

Gendreau, RM, et al. (2005) “Efficacy of milnacipran in patients with fibromyalgia.” *J Rheumatol.* 32: 1975-1985.

Goldenberg, DL, DJ Clauw, RH Palmer, P Mease, W Chen, e RM Gendreau. (2010) “Durability of therapeutic response to milnacipran treatment for fibromyalgia. Results of a randomized, double-blind, monotherapy 6-month extension study.” *Pain Med* 11: 180-194.

Greenfield, S, MA Fitzcharles, e JM Esdaile. (1992) “Reactive fibromyalgia syndrome.” *Arthritis Rheum.* 35: 678-681.

Häuser, W, K Thieme, e DC Turk. (2010) “Guidelines on the management of fibromyalgia syndrome - a systematic review.” *Eur J Pain.* 14: 5-10.

Hauser, W, N Uceyler, K Bernardy, e C Sommer. (2009) “Treatment of fibromyalgia syndrome with gabapentin and pregabalin: a meta-analysis of randomized controlled trials.” *Pain.* 145: 69–81.

Hawley, DJ, F Wolfe, e MA Cathey. (1994) “A double-blind placebo controlled trial of fluoxetine in fibromyalgia.” *Scand J Rheumatol.* 23: 255-259.

Holman, AJ, e RR Myers. (2005) “A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of pramipexole, a dopamine agonist, in patients with fibromyalgia receiving concomitant medications.” *Arthritis Rheum.* 52: 2495-2505.

Hudson, James I, David G Perahia, Fujun Wang, Inmaculada Gilaberte, John G Watkin, e Michael J Detke. (2007) “Duloxetine in the treatment of major depressive disorder: an open label study.” *BMC Psychiatry.* 7: 1-11.

ICAGEN Ion Channel Advances . 2011.
<http://www.icagen.com/randd/paindisorders.html> (acedido em 20 de Março de 2011).

Imbierowicz, K, e UT Egle. (2003) “Childhood adversities in patients with fibromyalgia and somatoform pain disorder.” *Eur J Pain.* 7: 113-119.

Isacsson, G, CL Rich, J Jureidini, e M Raven. (2010) “The increased use of antidepressants has contributed to the worldwide reduction in suicide rates.” *Br J Psychiatry.* 196: 429-433.

Kasper, S, e G Pail. (2010) “Milnacipran: a unique antidepressant?” *Neuropsychiatr Dis Treat.* 6: 23-31.

Keck, PE Jr, LM Arnold, e JA Welge. (2000) “Antidepressant treatment of fibromyalgia: a meta-analysis and review.” *Psychosomatics.* 41: 104-113.

Kemple, KL, G Smith, e J Wong-Ngan. (2003) “Opioid therapy in Fibromyalgia: a four year prospective evaluation of therapy selection, efficacy, and predictors of outcome.” *Arthritis Rheum* 48: S88.

Kennedy, M, e DT Felson. (1996) “A prospective long-term study of fibromyalgia syndrome.” *Arthritis Rheum*. 39: 682-685.

Kranzler, Jay D, e R Michael Gendreau. (2010) “Role and rationale for the use of milnacipran in the management of fibromyalgia.” *Neuropsychiatr Dis Treat*. 6: 197–208.

Lenzer, Jeanne. (2005) “FDA warns that antidepressants may increase suicidality in adults.” *BMJ*. 331: 70.

“Management of fibromyalgia.” (2010)*Drug Ther Bull*. 48: 89-93.

Marks, David M, Manan J Shah, Ashwin A Patkar, e et al. (2009) “Serotonin-Noepinephrine reuptake inhibitors for pain control: premise and promise.” *Current Neuropharmacology*. 7: 331-336.

Martinez, JE, MB Ferraz, EI Stato, e E Atra. (1995) “Fibromyalgia versus rheumatoid arthritis: a longitudinal comparison of the quality of life.” *J Rheumatol*. 22: 270-274.

Mayskiy, M, D Goldenberg, C Mossey, R Ruthazer, e C Schmid. (1996) “A randomized, double-blind crossover trial of fluoxetine and amitriptyline in the treatment of fibromyalgia.” *Arthritis Rheum*. 39: 1852-1859.

McEwen, BS, e M Kalia. (2010) “The role of corticosteroids and stress in chronic pain conditions.” *Metabolism*. 59: S9-15.

Mease, Philip. (2005) “Fibromyalgia syndrome: review of clinical presentation, pathogenesis, outcome measures, and treatment.” *The Journal of Rheumatology*. 32: 6–21.

O'Malley, PG, E Balden, G Tomkins, e et al. (2000) “Treatment of fibromyalgia with antidepressants: a meta-analysis.” *J Gen Intern Med*. 15: 659-666.

Ormseth, Michelle J, Anne E Eyler, Cara L Hammonds, e Chad S Boomershine. (2010) “Milnacipran for the management of fibromyalgia syndrome.” *J Pain Res*. 3: 15–24.

Perkins, AT, IJ Russell, e JE Michalek. (2009) “Sodium oxybate relieves pain and improves function in fibromyalgia syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter clinical trial.” *Arthritis Rheum*. 60: 299–309.

Pfizer Inc. “Lyrica full prescribing information.” 2010.

Phipps. 2009. *Enfermagem Médico-Cirúrgica: perspectivas de saúde e doença*. Vol. III. Lusodidacta,.

Recla, Jill M. (2010) “New and emerging therapeutic agents for the treatment of fibromyalgia: an update.” *Jl of Pain Res.* 3: 89–103.

Reeves, RR, e ME Ladner. (2010) “Antidepressant-induced suicidality: an update.” *CNS Neurosci Ther.* 16: 227-234.

Rosado, Mda L, JP da Fonseca Pereira, e JC Branco. (2006) “Cultural adaptation and validation of the "Fibromyalgia Impact Questionnaire"--Portuguese version.” *Acta Reumatol Port* 31: 157-165.

Russell, I, M Kamin, RM Bennett, e et al. (2000) “Efficacy of tramadol in treatment of pain in fibromyalgia.” *J Clin Rheumatol.* 6: 250-257.

Russell, IJ, et al. (2008) “Efficacy and safety of duloxetine for treatment of fibromyalgia in patients with or without major depressive disorder: results from a 6-month, randomized, double-blind, placebo-controlled, fixed-dose trial.” *Pain.* 136: 432-444.

Scharf, MB, M Baumann, e DV Berkowitz. (2003) “The effects of sodium oxybate on clinical symptoms and sleep patterns in patients with fibromyalgia.” *J Rheumatol.* 30: 1070-1074.

Scholz, BA, CL Hammonds, e CS Boomershine. (2009) “Duloxetine for the management of fibromyalgia syndrome.” *J Pain Res.* 2: 99-108.

Spitzer, A Robert, e Melissa Broadman. (2010) “Treatment of the narcoleptiform sleep disorder in chronic fatigue syndrome and fibromyalgia with sodium oxybate.” *Pain Practice.* 10: 54-59.

Stahl, SM. (2009) “Fibromyalgia – pathways and neurotransmitters.” *Hum Psychopharmacol Clin Exp.* 24: S11–S17.

Staud, R. (2010) “Pharmacological treatment of fibromyalgia syndrome: new developments.” *Drugs.* 70: 1–14.

Stehlik, R, L Arvidsson, e J Ulfberg. (2009) “Restless legs syndrome is common among female patients with fibromyalgia.” *Eur Neurol.* 61: 107-111.

Stone, M, et al. (2009) “Risk of suicidality in clinical trials of antidepressants in adults: analysis of proprietary data submitted to US Food and Drug Administration.” *BMJ* 339.

Taylor, ML, DR Trotter, e ME Csuka. (1995) “The prevalence of sexual abuse in women with fibromyalgia.” *Arthritis Rheum.* 38: 229-234.

Tzellos, TG, G Papazisis, KA Toulis, Ch Sardeli, e D Kouvelas. (2010) “A2delta ligands gabapentin and pregabalin: future implications in daily clinical practice.” *Hippokratia.* 14: 71-75.

US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research, Office of Translational Sciences, Office of

Biostatistics. *Statistical Review and Evaluation: Antiepileptic Drugs and Suicidality*. 2008. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/UCM192556.pdf> (acedido em 19 de Fevereiro de 2011).

Wernicke, J, et al. (2008) “Hepatic effects of duloxetine: non-clinical and clinical trial data.” *Curr Drug Saf*. 3: 132-142.

White, KP, e M Harth. (2001) “Classification, epidemiology, and natural history of fibromyalgia.” *Curr Pain Headache Rep*. 5: 320–329.

Wolfe, F, et al. (1990) “The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia: report of the multicenter criteria committee.” *Arthritis Rheum*. 33: 160-172.

Wolfe, F, et al. (2010) “The American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity.” *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 62: 600-610.

Yunus, MB, AT Masi, e JC Aldag. “Short term effects of ibuprofen in primary fibromyalgia syndrome: a double blind, placebo controlled trial.” *J Rheumatol*. 16 (1989): 527-532.