

## O TRATAMENTO FARMACOLÓGICO NA DOR CRÔNICA DOS PORTADORES DE FIBROMIALGIA

PHARMACOLOGICAL TREATMENT FOR CHRONIC PAIN IN FIBROMYALGIA PATIENTS

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DEL DOLOR CRÓNICO EN PACIENTES CON FIBROMIALGIA

Luciana Nascimento Oliveira Delphim<sup>1</sup>  
Alice Rocha Rosati<sup>2</sup>

**RESUMO:** A fibromialgia é uma patologia crônica, com alto grau de comorbidade psiquiátrica e patogênese insuficientemente detalhada. Portanto, seu manejo terapêutico é desafiador, sendo sugeridas abordagens farmacológicas e não farmacológicas como opções de tratamento. O objetivo deste trabalho é analisar o nível atual de evidência a favor do tratamento farmacológico da fibromialgia. Foi realizada uma revisão da literatura através das principais bases de dados médicas utilizando os descritores “fibromialgia”, “chronic pain” e “pharmacological treatment”, utilizando o operador booleano “AND”. Todos os artigos publicados entre 2019-2024 foram incluídos na análise primária. Foi observado que a pregabalina e a duloxetina são os tratamentos farmacológicos mais apoiados por evidências para a fibromialgia em relação ao componente da dor. Amitriptilina, gabapentina e tramadol também foram estudados em vários ensaios clínicos, mas há menos evidências para apoiar seu uso. Disfunções cognitivas, distúrbios do sono e distúrbios do humor foram tópicos menos estudados na investigação de ensaios clínicos, portanto, havendo menos resultados significativos. Dessa forma, a questão algica da fibromialgia se beneficia, majoritariamente, do tratamento das classes anticonvulsivantes e antidepressivos.

6017

**Palavras-chave:** Fibromialgia. Manejo terapêutico. Tratamento farmacológico.

**ABSTRACT:** Fibromyalgia is a chronic pathology, with a high degree of psychiatric comorbidity and insufficiently detailed pathogenesis. Therefore, its therapeutic management is challenging, and pharmacological and non-pharmacological approaches have been suggested as treatment options. The objective of this study is to analyze the current level of evidence in favor of the pharmacological treatment of fibromyalgia. A literature review was carried out through the main medical databases using the descriptors "fibromyalgia", "chronic pain" and "pharmacological treatment", using the Boolean operator "AND". All articles published between 2019-2024 were included in the primary analysis. Pregabalin and duloxetine have been found to be the most evidence-supported pharmacological treatments for fibromyalgia relative to the pain component. Amitriptyline, gabapentin, and tramadol have also been studied in several clinical trials, but there is less evidence to support their use. Cognitive dysfunctions, sleep disorders, and mood disorders benefit from much less investigation in clinical trials, so no clear recommendation can be made about the superiority of one agent over another. Thus, the pain issue of fibromyalgia benefits from the treatment of anticonvulsant and antidepressant classes.

**Keywords:** Fibromyalgia. Therapeutic management. Pharmacological treatment.

<sup>1</sup>Discente da Universidade de Vassouras.

<sup>2</sup>Docente da Universidade de Vassouras.

**RESUMEN:** La fibromialgia es una patología crónica, con un alto grado de comorbilidad psiquiátrica y una patogenia insuficientemente detallada. Por lo tanto, su manejo terapéutico es desafiante y se han sugerido enfoques farmacológicos y no farmacológicos como opciones de tratamiento. El objetivo de este estudio es analizar el nivel actual de evidencia a favor del tratamiento farmacológico de la fibromialgia. Se realizó una revisión bibliográfica a través de las principales bases de datos médicas utilizando los descriptores "fibromialgia", "dolor crónico" y "tratamiento farmacológico", utilizando el operador booleano "AND". Todos los artículos publicados entre 2019-2024 se incluyeron en el análisis primario. Se ha descubierto que la pregabalina y la duloxetina son los tratamientos farmacológicos más respaldados por la evidencia para la fibromialgia en relación con el componente del dolor. La amitriptilina, la gabapentina y el tramadol también se han estudiado en varios ensayos clínicos, pero hay menos evidencia que respalde su uso. Las disfunciones cognitivas, los trastornos del sueño y los trastornos del estado de ánimo se benefician de mucha menos investigación en los ensayos clínicos, por lo que no se puede hacer una recomendación clara sobre la superioridad de un agente sobre otro. Por lo tanto, el problema del dolor de la fibromialgia se beneficia del tratamiento de las clases de anticonvulsivos y antidepresivos.

**Palabras clave:** Fibromialgia. Manejo terapéutico. Tratamiento farmacológico.

## INTRODUÇÃO

A fibromialgia (FM) é uma condição complexa que afeta o sistema de processamento sensorial e tem uma taxa de morbidade significativa (Clauw, 2009 ; Sumpton e Moulin, 2014). Como outras síndromes de dor funcional, a fibromialgia apresenta sintomas sem achados patológicos. É caracterizada por dor musculoesquelética generalizada acompanhada de ansiedade, fadiga, disfunção cognitiva e interrupção do sono (Neumann e Buskila, 2003; Arnold et al., 2008 ; Häuser et al., 2015; Andrade et al., 2020). Outros sintomas associados à fibromialgia incluem cefaleias tensionais, distúrbios da articulação temporomandibular (ATM), síndrome do intestino irritável e depressão; estes, em última análise, levam a um declínio na qualidade de vida dos pacientes (Silver e Wallace, 2002 ; Ayouni et al., 2019; Santos et al., 2019).

Várias condições assintomáticas também podem se desenvolver em pacientes com fibromialgia, como osteoartrite, hiperparatireoidismo, doença degenerativa do disco e calcificações (Maria De Freitas Trindade Costa et al., 2016; Maugars et al., 2021). A condição é relatada em mais mulheres do que em homens (Yunus, 2001). Clinicamente, a presença de fibromialgia foi associada a uma resposta aumentada a quase qualquer tipo de estímulo, incluindo calor, frio, estimulação elétrica, fotossensibilidade e, às vezes, o brilho da luz ou o volume dos tons auditivos. Todos eles contribuem para o aumento da sensibilidade à dor e induzem dor persistente (Geisser et al., 2008 ; Becker e Schweinhardt, 2012; Martenson et al., 2016). A dor generalizada experimentada por indivíduos com fibromialgia tem sido atribuída

principalmente a mecanismos centrais, como sensibilização central no nível espinal e processamento anormal da dor no cérebro ( Desmeules et al., 2003; Cagnie et al., 2014 ).

Embora a causa exata da fibromialgia não seja totalmente compreendida, fatores biológicos, traumas ou lesões mecânicas/físicas, fatores genéticos e estressores psicossociais foram associados pela condição dolorosa (Sommer et al., 2008 ; Amsterdam e Buskila, 2021). A doença é bem conhecida pela sensibilidade anormal à dor que causa, juntamente com níveis de neurotransmissores no líquido cefalorraquidiano (LCR), ativação anormal de áreas centrais do processamento da dor e limiares sensoriais e de dor periférica (Larson et al., 2000 ; Staud e Domingo, 2001 ; Staud, 2002). Esses podem ser alvos de tratamento para alguns medicamentos.

O limiar de dor reduzido da FM e outros distúrbios de dor crônica envolve uma gama complexa de vias neurais e neurotransmissores, especialmente aqueles críticos para a inibição da dor. Portanto, medicamentos que afetam as vias descendentes da dor têm sido de particular interesse no tratamento farmacológico da FM e outros distúrbios de dor central (Santos et al., 2019) A serotonina e a norepinefrina são neurotransmissores moduladores essenciais na via inibitória descendente e fazem parte do sistema analgésico endógeno do corpo (Geisser et al., 2008). Acredita-se que o efeito analgésico dos antidepressivos tricíclicos (TCAs), inibidores da recaptação da serotonina (ISRSs) e inibidores duplos da recaptação da serotonina-norepinefrina (IRSNs) esteja relacionado ao seu impacto nas vias inibitórias descendentes da dor mediadas pela serotonina e norepinefrina no cérebro e na medula espinal (Larson et al., 2000 ; Staud e Domingo, 2001).

Assim como o tratamento da dor crônica em geral, o tratamento da fibromialgia deve ser multimodal, incluindo abordagens farmacológicas, físicas e psicossociais (Andrade et al., 2020). O tratamento deve ser baseado em (1) educação e condicionamento físico do paciente, (2) tratamento farmacológico baseado nas necessidades do indivíduo e (3) psicoterapia (Cagnie et al., 2014). Abordagens físicas e psicossociais são centrais para o tratamento da fibromialgia e seus sintomas associados. Por exemplo, atividades físicas como exercícios, Pilates e exercícios aquáticos são considerados eficazes na redução da dor e na promoção do bem-estar geral. As abordagens físicas e psicossociais geralmente devem ser combinadas com tratamento farmacológico visando reduzir a dor e as comorbidades, como, por exemplo, depressão, fadiga (Santos et al., 2019). De acordo com o algoritmo de Quebec para o tratamento da fibromialgia e as diretrizes canadenses para o diagnóstico e tratamento da síndrome da fibromialgia, o tratamento farmacológico de primeira linha da fibromialgia inclui antidepressivos (por

exemplo, duloxetine) e anticonvulsivantes (por exemplo, pregabalina). No entanto, ainda há uma necessidade de abordar outros métodos da farmacoterapia para elucidação dos quadros algícos desses pacientes (Maugars et al., 2021). Opioides fracos, como tramadol, são vistos como eficazes no tratamento de dor crônica em portadores de neoplasias metastáticas (Ayouni et al., 2019; Santos et al., 2019). Assim como outros tratamentos farmacológicos (cannabinoides, AINES...) são consolidadas na conduta de quadros de dor de longa duração.

Sendo assim, Investigações subsequentes devem ser conduzidas para elucidar regimes de imunoterapia eficazes, oferecendo assim novas abordagens para aumentar a eficácia terapêutica do CMTN. Devido a importância clínica da doença supracitada, esta revisão de literatura possui como objetivo reunir informações acerca das abordagens farmacológicas no tratamento da dor crônica decorrente da fibromialgia.

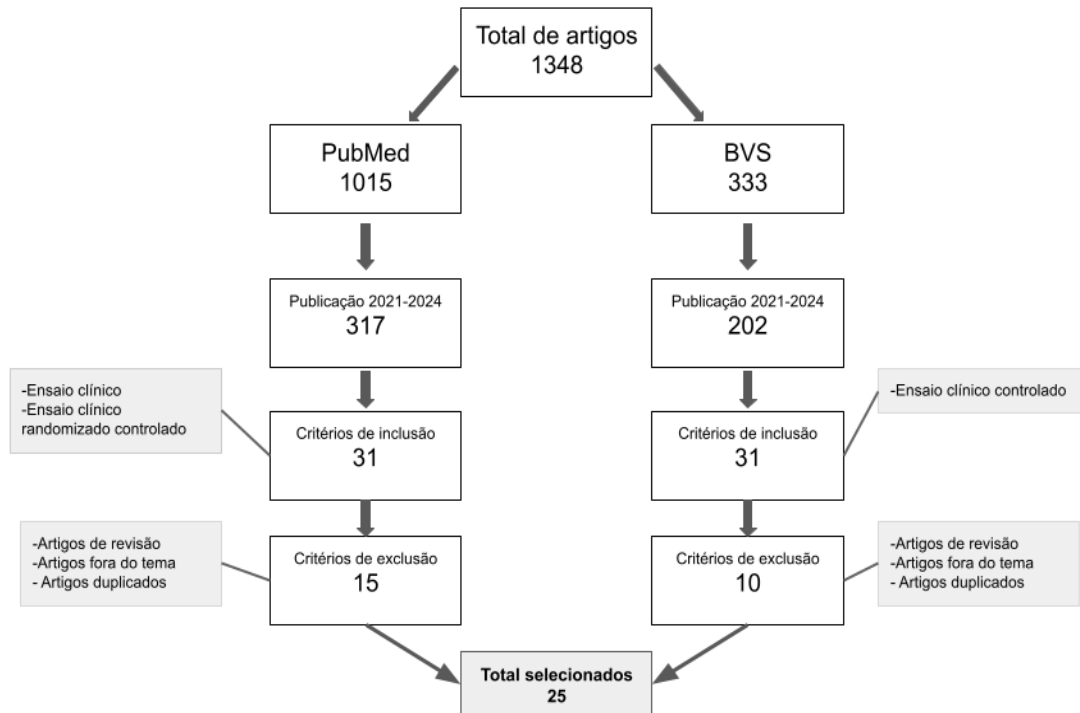
## MÉTODOS

Trata-se de um estudo de abordagem qualitativa, retrospectiva e transversal executado por meio de uma revisão integrativa da literatura. As bases de dados utilizadas foram a National Library of Medicine (PubMed) e a Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). A busca pelos artigos foi realizada considerando os descritores “fibromyalgia”, “chronic pain” e “pharmacological treatment”, utilizando o operador booleano “AND”. A revisão de literatura foi realizada seguindo as seguintes etapas: estabelecimento do tema; definição dos parâmetros de elegibilidade; definição dos critérios de inclusão e exclusão; verificação das publicações nas bases de dados; exame das informações encontradas; análise dos estudos encontrados e exposição dos resultados (Pereira, Shitsuka, Parreira, & Shitsuka, 2018; Silva et al., 2018). Foram incluídos no estudo artigos publicados nos últimos 05 anos (2019-2024) nos idiomas inglês, português e espanhol; de acesso livre e artigos cujos estudos eram do tipo ensaio clínico e estudo clínico randomizado controlado. Foram excluídos os artigos de revisão, os duplicados e os que não tinham definição clara de embasamento teórico e temático afinado aos objetos do estudo.

## RESULTADOS

A busca resultou em um total de 1348 trabalhos. Foram encontrados 1015 artigos na base de dados PubMed e 333 artigos no BVS. Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão foram selecionados 15 artigos na base de dados PubMed e 10 artigos no BVS, conforme apresentado na Figura 1.

**Figura 1.** Fluxograma de identificação e seleção dos artigos nas bases de dados PubMed e BVS



Fonte: Autores (2024)

**Quadro 1.** Caracterização dos artigos conforme ano de publicação, eficácia e sua classe de medicamento.

Autor	Ano	Título	É eficaz?	Qual Classe medicamentosa?
DAN, V, et al.	2023	Cannabis-opioid interaction in the treatment of fibromyalgia pain: an open-label, proof of concept study with randomization between treatment groups: cannabis, oxycodone or cannabis/oxycodone combination—the SPIRAL study	Sim	Cannabinoides
RADI, R. et al	2023	Is low-dose naltrexone effective in chronic pain management?	Sim	Antidepressivos tricíclicos, AINES
CHAVES, C.; BITTENCOURT, P. C. T.; PELEGRINI, A	2020	Ingestion of a THC-Rich Cannabis Oil in People with Fibromyalgia: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial.	Parcial (necessita de outras terapias medicamentosas associadas)	Opióides fracos, anticonvulsivantes

STORARI, M. et al.	2022	Chronic Facial Pain in Fibromyalgia: May ElectroMagnetic Field Represent a Promising New Therapy? A Pilot Randomized-Controlled Study	Sim	anticonvulsivantes e IRSN
ROEHRS, T. et al.	2020	Sleep and pain in humans with fibromyalgia and comorbid insomnia: double-blind, crossover study of suvorexant 20 mg versus placebo.	Sim	Antidepressivos tricíclicos, opióides fracos
ONYEAKAZI, U. M. et al	2024	Melatonin treatment has consistent but transient beneficial effects on sleep measures and pain in patients with severe chronic pain: the DREAM-CP randomised controlled trial	Sim	Cannabinoides e opióides fracos
ELDEMIRDAŞ, A, et al	2024	Efficacy of Medical Ozone for Treatment of Chronic Musculoskeletal Pain with Abnormal Mitochondrial Redox State: Prospective Randomized Clinical Trial.	Sim	AINES, Antidepressivos tricíclicos e IRSN
JIAO J, et al	2019	Ba-Duan-Jin. Alleviates pain and fibromyalgia-related symptoms in patients with fibromyalgia: results of a randomised controlled trial	Parcial (necessita de outras terapias medicamentosas associadas)	Opióides fortes, IRSN e anticonvulsivantes
KOPPOLD, D. A. et al	2024	Effects of Prolonged Medical Fasting during an Inpatient, Multimodal, Nature-Based Treatment on Pain, Physical Function, and Psychometric Parameters in Patients with Fibromyalgia	Não (baixa qualidade de evidência)	anticonvulsivantes, IRSN
POWER, A. et al	2021	Individuals with chronic pain have the same response to placebo analgesia as healthy controls in terms of magnitude and reproducibility.	Sim	Antidepressivos tricíclicos, AINES
GILRON, I. et al	2020	Double-blind, randomized, placebo-controlled crossover trial of alpha-lipoic acid for the treatment of fibromyalgia pain: the IMPALA trial	Sim	Antidepressivos tricíclicos, IRSN
ABLIN, J. N. et al	2023	Hyperbaric oxygen therapy compared to pharmacological intervention in fibromyalgia patients following traumatic brain injury: A randomized, controlled trial.	Sim	AINES e analgésicos comuns
SUCUOĞLU, H.; SOYDAŞ, N	2023	Efficacy of ozone therapy as an add-on treatment in fibromyalgia: A randomized double-blind placebo-controlled study.	Sim	Analgésicos comuns, AINES, Antidepressivos tricíclicos

-PAULA, T. M. H. DE et al.	2022	Association of low-dose naltrexone and transcranial direct current stimulation in fibromyalgia: a randomized, double-blinded, parallel clinical trial	Sim	Antidepressivos tricíclicos, IRSN
-MAURO, G. C, et al	2024	The efficacy of heart rate variability biofeedback training on sleep disorders and impact of fibromyalgia: Results of a phase II randomized controlled trial	Não (baixa qualidade de evidência)	Opióides fracos
ABDEL FATTAH, Y. H.; ELNEMR, R	2020	Efficacy of pregabalin as a monotherapy versus combined pregabalin and milnacipran in the management of fibromyalgia	Sim	Antidepressivos tricíclicos, IRSN
OKA, H. et al	2019	A Multicenter, Prospective, Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Study of a Novel Pain Management Device, AT-02, in Patients with Fibromyalgia.	Sim	Opióides fracos, IRSN
ARGAMA N, Y. et al.	2022	Clinical Effects of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation of the Motor Cortex Are Associated With Changes in Resting-State Functional Connectivity in Patients With Fibromyalgia Syndrome	Parcial (necessita de outras terapias medicamentosas associadas)	anticonvulsivantes, IRSN
ALBERTI, F. F. et al	2022	Comparative efficacy of amitriptyline, duloxetine and pregabalin for treating fibromyalgia in adults.	Sim	Opióides fracos e opióides fortes
KANG, J.-H. et al.	2022	Disentangling Diagnosis and Management of Fibromyalgia. Journal of Rheumatic Diseases.	Sim	Opióides, IRSN
JAMISON, R. N. et al	2021	Effects of Wearable Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation on Fibromyalgia: A Randomized Controlled Trial	Sim	AINES e opióides fortes
-KAPLAN, M. H	2024	Pain relief in refractory fibromyalgia after vestibulocortical stimulation: an open-label pilot trial.	Sim	Antidepressivos tricíclicos, opióides fracos
LOZANO-PLATA, L. I. et a	2021	Efficacy and safety of weekly vitamin D <sub>3</sub> in patients with fibromyalgia: 12-week, double-blind, randomized, controlled placebo trial.	Sim	Antidepressivos tricíclicos, IRSN

Fonte: Autores (2024)

Dos 25 estudos selecionados, 18 destacaram efeitos benéficos no uso de medicações para redução de dores crônicas decorrente da fibromialgia. 3 estudos observaram a necessidade de outras terapias para resolução do quadro algico. Por fim, 2 trabalhos apresentam uma baixa qualidade de evidência da conduta farmacológica em termos de cessação ou redução das dores em pacientes com fibromialgia.

Quanto à escolha das medicações, 12 estudos relataram o uso de Antidepressivos tricíclicos como principal classe a ser escolhida para esses episódios. Em contrapartida, apenas 2 artigos descreveram o uso de medicações derivados do cannabis como alternativa para redução das dores crônicas.

## DISCUSSÃO

No âmbito do tratamento da dor crônica na fibromialgia, os melhores resultados são alcançados com uma abordagem multidisciplinar, considerando a natureza complexa e multifacetada dessa condição. A terapia farmacológica continua sendo um componente crucial no tratamento da fibromialgia e na obtenção de resultados satisfatórios.

A eficácia dos medicamentos antidepressivos no tratamento de síndromes de dor crônica está agora bem estabelecida. O tipo de dor crônica é importante nesse cenário, uma vez que os antidepressivos são especialmente recomendados para síndromes de dor primária crônica, classe à qual pertence a fibromialgia. Os estudos relataram altas evidências sobre os efeitos dos antidepressivos para a dor nessa patologia. Os antidepressivos tricíclicos funcionam inibindo a recaptção de noradrenalina e serotonina no SNC, com alguns, como a amitriptilina, também bloqueando os canais de sódio dependentes de voltagem.

A duloxetina é um inibidor da recaptção da serotonina-norepinefrina (IRSN), que mostra benefícios no alívio da dor neuropática periférica diabética, fadiga, dor e outros sintomas relacionados. Também foi descoberto que reduz significativamente a dor e melhora o funcionamento em pacientes com dor lombar crônica. Em pacientes com fibromialgia, a duloxetina melhorou a gravidade média da dor e a melhora autorrelatada, sendo considerado eficaz no tratamento a longo prazo da fibromialgia. Alguns estudos relatam que a boca seca e a náusea foram os efeitos colaterais mais relatados, mas a duloxetina é geralmente segura e bem tolerada, inclusive em pacientes mais velhos e naqueles com doenças concomitantes.

Os anticonvulsivantes como pregabalina e gabapentina podem afetar a nocicepção modulando a excitabilidade neuronal, podendo beneficiar esses pacientes com dor neuropática



e sintomas psiquiátricos. A pregabalina demonstrou eficácia no tratamento da dor crônica e é aprovada pela FDA. Estudos descobriram que uma dosagem de 450 mg / dia reduziu significativamente a dor e melhorou a qualidade do sono e a fadiga. Geralmente, a pregabalina é segura e bem tolerada (Durkin et al., 2010). No entanto, vários efeitos colaterais desconfortáveis foram relatados com a pregabalina, embora estes tendam a ser transitórios e dependentes da dose. Já a gabapentina mostrou atividade analgésica em condições com dor neuropática crônica, mas os resultados para dor fibromiálgica são limitados.

Em relação aos antiinflamatórios não esteroidais, as evidências limitadas sugerem que estes não são eficazes para o tratamento de dor na fibromialgia. Eles podem ser usados em casos de dor mista ao lado de medicamentos tradicionais para fibromialgia.

Os opióides podem ajudar a controlar a dor crônica, mas podem levar à tolerância, dependência e efeitos colaterais como constipação e sedação. Estudos mostram diminuição da disponibilidade do receptor  $\mu$ -opióide. Apesar das diretrizes serem contra o uso de analgésicos opióides, eles são frequentemente prescritos para essa condição devido à falta de tratamentos alternativos. Seu uso deve ser considerado apenas quando todas as outras terapias farmacológicas e não farmacológicas falharem, ou em doses baixas em combinação com medicamentos com mecanismo de ação diferente.

6025

Em termos de cannabis medicinal (CM), os estudos indicaram redução da intensidade da dor pelo uso de preparações de cannabis. Em uma publicação recente, um estudo de coorte prospectivo envolvendo 30 mulheres diagnosticadas com fibromialgia demonstrou uma melhora significativa em vários aspectos da qualidade de vida, incluindo qualidade de vida geral, saúde geral, saúde física e bem-estar psicológico, após 30 dias de tratamento com cannabis. Esses achados sugerem um papel potencialmente significativo para a cannabis no tratamento da dor fibromiálgica, particularmente em casos resistentes a outros tratamentos. O tratamento precoce com cannabis pode levar a benefícios de curto prazo, melhorando a qualidade de vida ao abordar a dor, o sono e o bem-estar físico e psicológico, embora sejam necessários mais estudos para entender seu potencial e impacto a longo prazo. Em particular, os efeitos colaterais incluem impactos no sistema nervoso central, efeitos psicológicos, alterações visuais, problemas psiquiátricos, problemas gastrointestinais, sonolência, diarreia e sofrimento psicológico. As evidências apoiam a evitação da cannabis durante a adolescência e o início da idade adulta, em pessoas propensas ou com transtornos mentais, na gravidez e antes e durante a condução.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em conclusão, existem atualmente várias opções farmacológicas para a dor crônica em pacientes com fibromialgia, incluindo antidepressivos, anticonvulsivantes, opióides, tramadol, antipsicóticos e cannabis. Embora todos esses medicamentos tenham demonstrado alguns benefícios, a extensão desses costuma ser limitada. Especificamente, eles tendem a abordar apenas alguns domínios da complexa sintomatologia da fibromialgia ou têm um efeito limitado sobre a dor. Além disso, pode ser benéfico dividir os pacientes em subpopulações clínicas, como fibromialgia associada a depressão comórbida, para um tratamento mais eficaz. Além disso, cada opção de tratamento vem com potenciais efeitos colaterais e riscos que requerem uma consideração cuidadosa. É crucial que pesquisas futuras estabeleçam seus perfis de eficácia e segurança de forma mais definitiva.

## REFERÊNCIAS

- 1-DAM, V, et al. Cannabis-opioid interaction in the treatment of fibromyalgia pain: an open-label, proof of concept study with randomization between treatment groups: cannabis, oxycodone or cannabis/oxycodone combination—the SPIRAL study. *Trials*, 2023; 24 (1): 64 jan.
- 2-RADI, R. et al. Is low-dose naltrexone effective in chronic pain management? *The Journal of Family Practice*, 2023; 72 (7): 320-321.
- 3-CHAVES, C.; BITTENCOURT, P. C. T.; PELEGRINI, A. Ingestion of a THC-Rich Cannabis Oil in People with Fibromyalgia: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial. *Pain Medicine*, 2020; 21 (10): 2212-2218.
- 4-STORARI, M, et al. Chronic Facial Pain in Fibromyalgia: May ElectroMagnetic Field Represent a Promising New Therapy? A Pilot Randomized-Controlled Study. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 2022; 20 (1): 391.
- 5-ROEHRS, T, et al. Sleep and pain in humans with fibromyalgia and comorbid insomnia: double-blind, crossover study of suvorexant 20 mg versus placebo. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, 2020; 16 (3): 415-421.
- 6-ONYEAKAZI, U. M, et al. Melatonin treatment has consistent but transient beneficial effects on sleep measures and pain in patients with severe chronic pain: the DREAM-CP randomised controlled trial. *British journal of anaesthesia*, 2024; 132(4): 725-734 .
- 7-ELDEMRDASH, A, et al. Efficacy of Medical Ozone for Treatment of Chronic Musculoskeletal Pain with Abnormal Mitochondrial Redox State: Prospective Randomized Clinical Trial. *Pain Physician*. 2024; 27(4): 371-382.
- 8-JIAO J, et al. Ba-Duan-Jin. Alleviates pain and fibromyalgia-related symptoms in patients with fibromyalgia: results of a randomised controlled trial. *Clin Exp Rheumatol*, 2019; 37(6): 953-962.
- 9-KOPPOLD, D. A, et al. Effects of Prolonged Medical Fasting during an Inpatient, Multimodal, Nature-Based Treatment on Pain, Physical Function, and Psychometric Parameters in Patients with Fibromyalgia: An Observational Study. *Nutrients*, 2024; 16(7); 1059-1069

- 10-POWER, A. et al. Individuals with chronic pain have the same response to placebo analgesia as healthy controls in terms of magnitude and reproducibility. *Pain*, 2020; 161(12): 2720–2730.
- 11-ICHESCO, E. et al. Prediction of Differential Pharmacologic Response in Chronic Pain Using Functional Neuroimaging Biomarkers and a Support Vector Machine Algorithm: An Exploratory Study. *Arthritis & Rheumatology*, 2021; 73 (11): 2127–2137.
- 12-GILRON, I. et al. Double-blind, randomized, placebo-controlled crossover trial of alpha-lipoic acid for the treatment of fibromyalgia pain: the IMPALA trial. *Pain*, 2020; 162 (2): 561–568.
- 13-ABLIN, J. N. et al. Hyperbaric oxygen therapy compared to pharmacological intervention in fibromyalgia patients following traumatic brain injury: A randomized, controlled trial. *PLOS ONE*, 2023;18(3): 2406–2409.
- 14-SUCUOĞLU, H.; SOYDAŞ, N. Efficacy of ozone therapy as an add-on treatment in fibromyalgia: A randomized double-blind placebo-controlled study. *Journal of Back and Musculoskeletal Rehabilitation*, 2023; 36(2): 357–366.
- 15-PAULA, T. M. H. DE et al. Association of low-dose naltrexone and transcranial direct current stimulation in fibromyalgia: a randomized, double-blinded, parallel clinical trial. *Brazilian Journal of Anesthesiology*, 2022; 73(4): 409–417.
- 16-MAURO, G. C, et al. The efficacy of heart rate variability biofeedback training on sleep disorders and impact of fibromyalgia: Results of a phase II randomized controlled trial. *Journal of Psychosomatic Research*, 2024; 181 (1): 1166.
- 17-ABDEL FATTAH, Y. H.; ELNEMR, R. Efficacy of pregabalin as a monotherapy versus combined pregabalin and milnacipran in the management of fibromyalgia. *International Journal of Rheumatic Diseases*, 2020; 23(11): 1474–1480.
- 18-OKA, H. et al. A Multicenter, Prospective, Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Study of a Novel Pain Management Device, AT-02, in Patients with Fibromyalgia. *Pain Medicine*, 2019; 21(2): 326–332.
- 19-ARGAMAN, Y. et al. Clinical Effects of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation of the Motor Cortex Are Associated With Changes in Resting-State Functional Connectivity in Patients With Fibromyalgia Syndrome. *The Journal of Pain*, 2022; 23(4): 595–615.
- 20-ALBERTI, F. F. et al. Comparative efficacy of amitriptyline, duloxetine and pregabalin for treating fibromyalgia in adults. *Clinical Rheumatology*, 2022; 41(1): 1965–1978.
- 21-SHEN, W. et al. Combining Ozonated Autohemotherapy with Pharmacological Therapy for Comorbid Insomnia and Myofascial Pain Syndrome: A Prospective Randomized Controlled Study. *Pain Research & Management*, 2022; 202 (1): 1–10.
- 22-KANG, J.-H. et al. Disentangling Diagnosis and Management of Fibromyalgia. *Journal of Rheumatic Diseases*, 2022; 29 (1): 4–13.
- 23-JAMISON, R. N. et al. Effects of Wearable Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation on Fibromyalgia: A Randomized Controlled Trial. *Journal of Pain Research*, 2021; 14(1): 2265–2282.
- 24-KAPLAN, M. H. et al. Pain relief in refractory fibromyalgia after vestibulocortical stimulation: an open-label pilot trial. *Pain Medicine*, 2024; 25(3): 252–254.
- 25-LOZANO-PLATA, L, et al. Efficacy and safety of weekly vitamin D<sub>3</sub> in patients with fibromyalgia: 12-week, double-blind, randomized, controlled placebo trial. *Clinical Rheumatology*, 2021; 40 (8): 3257–3264.