

FIBROMIALGIA: DA PATOGÊNESE AO TRATAMENTO

Bruno Silva Borges¹
Rodrigo Martins Carvalho²
Karoline Ellen Borges Siqueira³
Matheus Henrique Bailoni Andreoni⁴

RESUMO: A fibromialgia (FM) é a causa mais comum de dor musculoesquelética crônica generalizada, atingindo principalmente o sexo feminino jovem. A etiologia desta síndrome ainda permanece desconhecida e sua fisiopatologia incerta, porém seu mecanismo central envolve disfunção a dor pelo SNC e hipersensibilidade de origem multifatorial. Visto impacto social e econômico da dor crônica secundária a FM, a epidemiologia, patogênese, manifestações clínicas, diagnóstico e tratamento são revisadas e atualizadas no presente artigo.

Palavras-chave: Fibromialgia. Hipersensibilidade. Dor crônica.

ABSTRACT: Fibromyalgia (FM) is the most common cause of generalized chronic musculoskeletal pain, mainly affecting young females. The etiology of this syndrome remains unknown and its pathophysiology uncertain, but its central mechanism involves pain dysfunction by the CNS and hypersensitivity of multifactorial origin. Given the social and economic impact of chronic pain secondary to FM, the epidemiology, pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis and treatment are reviewed and updated in this article.

1160

Keywords: Fibromyalgia. Hypersensitivity. Chronic pain.

INTRODUÇÃO

A fibromialgia (FM) é a causa mais comum de dor musculoesquelética crônica generalizada, frequentemente acompanhada por manifestações multissistêmicas. (Goldenberg, 1987)

¹Médico residente de Clínica Médica da Faculdade de Medicina de Botucatu, UNESP. Email: brunborges1992@gmail.com.

²Médico residente de Clínica Médica da Faculdade de Medicina de Botucatu, UNESP. Email: rodrigo.unifenas@hotmail.com.

³Acadêmica do curso de medicina da Faculdade de Ciências Médicas de São José dos Campos, humanitas. Email: karoline.borg.adv@gmail.com.

⁴ Médico, graduado pela Faculdade de Medicina de Botucatu, residente de clínica médica pela Universidade Estadual Paulista.

A etiologia desta síndrome ainda permanece desconhecida e sua fisiopatologia incerta. A despeito dos sintomas de dor nos tecidos moles que afetam ligamentos, tendões e músculos, não há evidência e inflamação nesses tecidos. Pesquisas em andamento sugerem que a FM trata-se de um distúrbio de regulação da dor, classificado como forma de sensibilização central (Pomares FB, 2017)

A FM está frequentemente associada a condições que potencialmente podem causar dores musculoesqueléticas, perturbações do sono ou alterações psiquiátricas, sendo de importância considerar a presença de tais distúrbios na avaliação diagnóstica inicial da FM.

Visto impacto social e econômico da dor crônica secundária a FM, a epidemiologia, patogênese, manifestações clínicas, diagnóstico e tratamento serão revisadas no presente artigo. (Woolf CJ, 2011)

EPIDEMIOLOGIA

A fibromialgia é a causa mais prevalente de dor crônica e a causa mais comum de dor musculoesquelética em mulheres de idade entre 20-55 anos. (Vincent A, 2013)

1161

Segundo relatórios de clínica especializadas é seis vezes mais comum no sexo feminino, ocorrendo em crianças e adultos. (Jones GT, 2013)

PATOGÊNESE

A fibromialgia é considerada um distúrbio da regulação da dor, classificado sob a denominação de sensibilização central, definida como amplificação da sinalização neural dentro do sistema nervoso central, resultando em hipersensibilidade à dor. (Nijs, 2009).

A FM compartilha várias características clínicas e fisiopatológicas com outros distúrbios de dor comuns que são mais centrais do que condições algicas de nível periférico, como cefaléia tensional, migrânea e síndrome do intestino irritável. As características clínicas de cada uma dessas condições incluem dor generalizada, fadiga e distúrbios do sono e do humor. Essas condições também compartilham mecanismos genéticos de processamento da dor no sistema nervoso central com a FM.

Uma série de estudos observacionais e biológicos sugerem que a dor crônica generalizada e a FM têm, em parte, base genética (Buskila D, 2006). Parentes de primeiro

grau de pacientes com FM têm 8,5 vezes mais probabilidade de apresentar FM do que parentes de pacientes com artrite reumatóide (Arnold LM, 2004). O primeiro grande estudo de gene candidato avaliou 496 pacientes com FM e 348 controles sem dor crônica, diferenças significativas nas frequências de alelos entre casos de FM e controles foram observadas para três genes: *GABRB3*, *TAAR1* e *GBP1*. Esses três genes e sete outros genes com associação sugestiva foram examinados e uma segunda coorte independente de pacientes com FM e controles genotipados utilizando a plataforma Perlegen 600K. Evidências de associação na coorte de replicação foram observadas para os genes *TAAR1*, *RGS4*, *CNR1* e *GRIA4*.

Várias linhas de evidência demonstram que a FM é um distúrbio do processamento da dor, incluindo: diminuição da inibição da dor endógena (Julien N, 2005), alteração de receptores e neuropeptídeos relacionados à dor (Salemi S, 2003), hipersensibilidade generalizada a estímulos visuais, auditivos e olfativos e somação temporal da dor (Staud R, 2006).

A neuroimagem cerebral utilizando ressonância magnética (RM) funcional demonstrou que pacientes com FM apresentavam maior atividade neuronal em regiões do cérebro que processam a dor em comparação ao controle (Gracely RH, 2002). A análise morfológica por RM em paciente com FM em comparação ao controle saudáveis, demonstrou redução significativa do volume de substância cinzenta e o aumento de três vezes na perda associado à idade, sugerindo envelhecimento precoce cerebral. Utilizando espectrometria observou-se ainda aumento do nível de glutamina na insula posterior direita em relação ao grupo controle e redução dos níveis de GABA na insula anterior direita (Wood PB, 2007). Dados mais limitados utilizando tomografia computadorizada (TC) demonstraram atividade dopaminérgica na insula posterior direita reduzida na resposta à dor.

A disfunção do SNC subjacente é sugerida pelos distúrbios do sono, humor e cognitivos observadas na maioria dos pacientes com FM. Padrões de sono desordenados, caracteristicamente atividade de sono alfa fásica, precedem o desenvolvimento do quadro algico. Sono, humor e distúrbios cognitivos se correlacionam com a intensidade da dor conforme observado em estudos de imagem cerebrais (Giesecke T, 2003). A associação de dor com sono, humor e anormalidades cognitivas tem sido associadas a disfunção do sistema nervoso autônomo. Os distúrbios do sono aumentam a dor, intensificando a reatividade

cardiovascular simpática (Rizzi M, 2017).

Os mecanismos de dor periférica podem incluir pontos-gatilho miofasciais, pontos-gatilho ligamentares ou osteoartrite das articulações e da coluna (Staud R, 2011).

Evidências são limitadas para inferir que a FM é uma doença imunomediada, tendo o papel das citocinas não totalmente esclarecido no processo fisiopatológico (Uçeyler N, 2011).

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A FM é caracterizada por dor musculoesquelética frequentemente acompanhada por manifestações somáticas, particularmente distúrbio do sono, fadiga, bem como alterações cognitivas e psiquiátricas (Clauw DJ, 2014). A propedêutica revela sensibilidade em locais anatômicos do tecido mole. Laboratorialmente, apresenta-se com exames normais na ausência de outras doenças.

Os principais sintomas incluem: dor generalizada, fadiga e distúrbios do sono, presentes há pelo menos três meses e não justificados por qualquer outra condição patológica.

1163

A manifestação cardinal da FM é a dor generalizada crônica, comumente seis locais estão envolvidos, que podem incluir cabeça, braços, torax, abdomen, pernas, porção superior das costas e coluna vertebral e a porção inferior das costas, incluindo nádegas. Os pacientes geralmente descrevem dores predominantemente em todos os grupos musculares e inchaços em articulações, embora sinovite não esteja presente aos exames (Arnold LM, 2019).

Distúrbio do sono e fadiga persistente moderada a grave são características centrais no diagnóstico. Apresentam rigidez matinal e não se sentem revigorados mesmo que tenham dormido 8 a 10 horas.

Perturbações cognitivas estão presentes na maioria dos pacientes, tais distúrbios são conhecidos como “névoa fibro”. Uma meta-análise encontrou comprometimento cognitivo significativo em pacientes com FM em comparação ao grupo controle que foram explicados em parte pelos níveis de dor e depressão (Wu YL, 2018).

Depressão e ansiedade estão presentes em 50% dos pacientes no momento do diagnóstico. A depressão nesse grupo se correlacionou com sexo feminino, idade mais jovem, estado civil solteiro, insegurança alimentar, número de doenças crônicas e limitações

nas atividades. Transtorno de ansiedade, transtorno bipolar, transtorno de estresse pós-traumático e características como catastrofização e alexitimia são mais comuns em pacientes com FM do que na população geral

A cefaléia está presente em mais de 50% dos pacientes, e incluem enxaqueca e tensional.

A FM é especialmente frequente em pacientes com migrânea episódica. Os pacientes frequentemente relatam parestesias, incluindo formigamento, dormência e queimação.

Sintomas de disfunção do sistema nervoso autônomo, xerostomia e fenômeno de Raynaud são comuns.

Ao exame físico o único achado que geralmente está presente é a sensibilidade acentuada a palpação em vários locais do tecido mole. Ao exame laboratorial a FM não causa nenhuma anormalidade nos exames laboratoriais clínicos ou de imagem, exceto ao estudo de neuroimagem conforme descrito em patogênese.

DIAGNÓSTICO

1164

A FM deve ser suspeitada em pacientes com dor crônica há pelo menos três meses sem outra etiologia identificada. Embora a sensibilidade esteja presente em vários locais, há ausência de edema articular e demais alterações inflamatórias ao exame físico. O diagnóstico se baseia na documentação de sintomas subjetivos e na exclusão de outras condições. Não existem testes confirmatórios ou biomarcadores. Portanto, o conhecimento do clínico da doença, sua patogênese e história clínica são essenciais para realização do diagnóstico oportuno.

A anamnese cuidadosa abordando características da dor crônica, questionamento detalhado sobre o sono, energia mental e física, distúrbios cognitivos, distúrbios do humor e outras condições que se sobrepõem à FM e exame físico completo devem ser realizados para o diagnóstico preciso. A pesquisa de “pontos dolorosos” recomendada pelos antigos critérios do American College of Rheumatology (ACR) de 1990 mostrou-se impraticável na rotina clínica, sendo recomendável estimar a sensibilidade generalizada dos tecidos moles (Arnold LM, 2019).

A classificação proposta atualmente inclui os critérios diagnósticos preliminares ACR 2011, conforme demonstrado na figura 1 e critérios de ACTION-American Pain Taxonomy (AAPT).

Figura 1. American College of Rheumatology 2011

Fibromyalgia Symptoms (Modified ACR 2011 Fibromyalgia Diagnostic Criteria)

1. Please indicate below if you have had pain or tenderness over the past 7 days in each of the areas listed below. Check the boxes in the diagram below for each area in which you have had pain or tenderness. Be sure to mark right and left sides separately.

No Pain

2. Using the following scale, indicate for each item your severity over the past week by checking the appropriate box.

No problem
Slight or mild problems: generally mild or intermittent
Moderate: considerable problems; often present and/or at a moderate level
Severe: continuous, life-disturbing problems

	No problem	Slight or mild	Moderate	Severe
a. Fatigue	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b. Trouble thinking or remembering	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c. Waking up tired (unrefreshed)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

3. During the past 6 months have you had any of the following symptoms?

	No	Yes
a. Pain or cramps in lower abdomen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b. Depression	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c. Headache	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

4. Have the symptoms in questions 2-3 and pain been present at a similar level for at least 3 months?
 No Yes

5. Do you have a disorder that would otherwise explain the pain?
 No Yes

FIGURE 2. The 2011 survey criteria for fibromyalgia.⁵² These criteria were intended to be used in epidemiological studies, but can also be used in clinical settings to give clinicians a sense of where individuals fall on the fibromyalgia continuum. The instrument is scored by giving 1 point for each location checked on the body map (0-19), 0 to 3 points depending on the presence of fatigue, memory problems, and sleep disturbances (0-9), and 1 point each for irritable bowel, depression, and headache. Although specific cut points have been published regarding the total score that is generally indicative of fibromyalgia (12-13), it is more useful to consider this problem as a continuum rather than discrete illness and understand that in patients with chronic pain higher scores likely indicate that their pain will be less likely to respond to drugs and procedures that generally work well for nociceptive pain (surgery and opioids) and instead behave much more like fibromyalgia pain (ie, respond to centrally acting analgesics and nonpharmacological therapies). ACR = American College of Rheumatology.

TRATAMENTO

O tratamento objetiva reduzir as principais manifestações desse distúrbio, utilizando tanto medidas não farmacológicas quanto terapia medicamentosa. Devendo ser individualizado e contar com apoio de equipe multidisciplinar. A abordagem inicial inclui educação do paciente através do ensino e aconselhamento sobre a doença, incluindo abordagem terapêutica proposta e papel do paciente na gestão do processo. Os pacientes deve ser orientados quanto a boa higiene do sono e reconhecer distúrbios do sono, a exemplo apnéia obstrutiva do sono e síndrome das pernas inquietas que requerem intervenção. (Goldenberg DL, 2004). Fortalecer a importância da atividade física para o condicionamento e para capacidade funcional, com exercícios aerobicos de baixo impacto.

A terapia cognitiva-comportamental como ferramenta para redução do estresse pode ser considerada, auxiliando no autocuidado com melhora consequente da função física e da dor.

O tratamento medicamentoso inicial preconizado é o antidepressivo tricíclico em baixa dose, amplamente disponível e de fácil acesso. A dose deve ser titulada conforme os efeitos colaterais, com destaque para idosos, grupo mais propenso. Opção aos tricíclicos, em paciente com doença leve a moderada, inclui o uso da ciclobenzaprina. Em grupos onde a depressão e fadiga mostram-se importantes, o uso do inibidor da recaptção de serotonina-norepinefrina configura uma terapia aceitável. Em grupos onde o distúrbio do sono mostram-se importantes o uso de moduladores do canal de cálcio alfa-2 γ / delta, incluindo anticonvulsivantes gabapentina e pregabalina são alternativas razoáveis.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Conclui-se que a fibromialgia se caracteriza por dor musculoesquelética crônica acompanhada por sintomas somáticos, tendo em seu exame físico sensibilidade em vários pontos anatômicos sem evidência de alteração laboratorial. Seu diagnóstico é clínico, com 1166 necessidade de alta suspeição do médico em pacientes com processo algico por mais de três meses na ausência de condições patológicas que justifiquem. Existem evidências que reforçam a patogênese da FM centrada na alteração do processamento da dor no SNC. Disfunção do sono, humor e cognitiva contribuem para hiperirritabilidade do SNC, perpetuando o quadro. O tratamento visa reduzir os principais sintomas desse distúrbio, e deve ser individualizado e multidisciplinar.

REFERÊNCIAS

- Goldenberg DL: Fibromyalgia syndrome: an emerging but controversial condition. *JAMA* 257: 2782-7, 1987.
- Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, Goldenberg DL, Häuser W, Katz RS, et al. Fibromyalgia criteria and severity scales for clinical and epidemiological studies: a modification of the ACR Preliminary Diagnostic Criteria for Fibromyalgia. *J Rheumatol.* 2011;
- Vincent A, Lahr BD, Wolfe F, Clauw DJ, Whipple MO, Oh TH, et al. Prevalence of fibromyalgia: a population-based study in Olmsted County, Minnesota, utilizing the Rochester

Epidemiology Project. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013;

Jones GT, Beasley M, Atzeni F, Fluss E, Sarzi-Puttini P, Macfarlane G. The prevalence of fibromyalgia in the general population - a comparison of the ACR 1990, 2010 and modified 2010 classification criteria. *Arthritis Rheum*. 2013;65. S358-S

Nijs J, Van Houdenhove B. From acute musculoskeletal pain to chronic widespread pain and fibromyalgia: Application of pain neurophysiology in manual therapy practice. *Man Ther*. 2009;

BUSKILA, D.; SARZI-PUTTINI, P. Biology and therapy of fibromyalgia; genetic aspects of fibromyalgia syndrome. *Arthritis Res. Ther.*, v.8, n.5, p.218-22, 2006.

Arnold LM, Hudson JI, Hess EV, Ware AE, Fritz DA, Auchenbach MB *et al*. Family study of fibromyalgia. *Arthritis Rheum*. 2004

Julien N, Goffaux P, Arsenault P, Marchand S. Widespread pain in fibromyalgia is related to a deficit of endogenous pain inhibition. *Pain*. 2005;

Salemi S, Rethage J, Wollina U, *et al*. Detection of interleukin 1beta (IL-1beta), IL-6, and tumor necrosis factor-alpha in skin of patients with fibromyalgia. *J Rheumatol*. 200

STAUD, R. Fibromyalgia pain: do we know the source? *Current Opinion Rheumatology*, v. 16, n. 2, p. 157-163, 2004.

Gracely RH, Petzke F, Wolf JM, Clauw DJ. Functional magnetic resonance imaging evidence of augmented pain processing in fibromyalgia. *Arthritis Rheum*. 2002

. Wood PB, Patterson JC 2nd, Sunderland JJ, Tainter KH, Glabus MF, Lilien DL. Reduced presynaptic dopamine activity in fibromyalgia syndrome demonstrated with positron emission tomography: a pilot study. *J Pain*. 2007

Giesecke T, Clauw DJ *et al*: Subgrouping of Fibromyalgia Patients on the basis of Pressure-Pain Thresholds and Psychological Factors. *Arthritis Rheum* 48: 2916-2922, 2003.

M. Rizzi, P. Sarzi-Puttini, F. Atzeni, F. Capsoni, A. Andreoli, M. Pecis, *et al*.
Cyclic alternating pattern: a new marker of sleep alteration in patients with fibromyalgia, *J Rheumatol*, 31 (2004)

Üçeyler N, Sommer C. Cytokine regulation in animal models of neuropathic pain and in human diseases. *Neurosci Lett*. 2008;

Wu Y-L, Chang L-Y, Lee H-C, Fang S-C, Tsai P-S. Sleep disturbances in fibromyalgia: a meta-analysis of case-control studies. *J Psychosom Res*. 201.