



Conselho Federal de Farmácia
Centro Brasileiro de Informação sobre Medicamentos - CEBRIM/CFF

FARMACOTERAPÊUTICA

ISSN 1413-9626

Ano XV • Número 01 • jan-fev/2010

Fibromialgia: doença obscura e tratamentos indefinidos

Rogério Hoefler e Camila Diniz Dias

Introdução

Em 2005, a fibromialgia afetava cerca de cinco milhões de adultos nos Estados Unidos da América (EUA), com prevalência estimada de 2%¹(0,5% a 5,8%).² Na Europa, estima-se uma prevalência de 1%.³ A prevalência aumenta com a idade¹ e mais de 80% dos pacientes são mulheres.^{1,3}

Estima-se que as pessoas com fibromialgia necessitam de hospitalização cerca de uma vez a cada três anos.¹

Fibromialgia é um distúrbio crônico.³ A maioria dos pacientes recebe diagnóstico durante a meia idade;¹ geralmente, a primeira consulta ao médico se dá vários meses ou anos após o início dos sintomas, os quais permanecem regularmente estáveis pelos anos seguintes.³

Dor crônica, rigidez e fadiga podem restringir as atividades diárias e ocupacionais dos pacientes.³

Caracterização da fibromialgia

O próprio termo fibromialgia é controverso e sua etiologia ainda não foi elucidada.¹ Na França, alguns especialistas preferem o termo “síndrome de polialgia difusa idiopática”.³ Fibromialgia é classificada como doença do sistema muscular esquelético associada a distúrbios mentais somatoformes.³

Vários pesquisadores tentam identificar os mecanismos fisiopatológicos responsáveis pela doença. Hipóteses recentes incluem anormalidade na percepção e na integração da dor pelo sistema nervoso central.³

As causas e os fatores de risco para fibromialgia são desconhecidos, porém, sabe-se que acidentes automobilísticos, distúrbios estressantes pós traumáticos, lesões repetitivas, doenças (p. ex.: infecções virais, lúpus eritematoso sistêmico, síndrome da fadiga crônica) e predisposição genética podem estar associados com o início da doença.¹

Alguns especialistas consideram que ansiedade e distúrbios depressivos, frequentemente observados em pacientes com fibromialgia, são as causas basais da síndrome. Outros os vêem como sintomas da doença. Uma associação com hipocondria neurótica e histeria também já foi postulada.³

O principal sintoma é dor muscular difusa,^{3,4} geralmente presente em mulheres entre 30 e 50 anos de idade. A dor é permanente e pode se acentuar por fatores como frio, umidade e distúrbios emocionais. É acompanhada por rigidez e quase sempre por fadiga crônica inexplicada,^{3,4} especialmente pela manhã. Quando este sintoma é percebido como mais grave do que a dor propriamente dita, é feito um diagnóstico de “síndrome da fadiga crônica”, uma condição estreitamente ligada à fibromialgia. Muitas vezes, atividade física é pouco tolerada.³

Distúrbios do sono estão quase sempre presentes,^{3,4} pois o sistema nociceptivo possui conexões com a regulação do estresse, do sistema imune e do sono. O sono é “leve” e não restaurativo. Alguns pacientes ainda manifestam sintomas parecidos com a síndrome das pernas inquietas.³

Outros sintomas são mais raros, como distúrbios gastrointestinais recorrentes, disfunção temporomandibular, enxaqueca, cefaléia de tensão e cistalgia (dor na bexiga) com urina límpida.³

NESTE NÚMERO

- Fibromialgia: doença obscura e tratamentos indefinidos
- **Evidência Farmacoterapêutica:** Exenatida no tratamento de pacientes com diabete melito tipo 2
- **Farmacovigilância:** Vareniclina: relatos de reações psiquiátricas; Sibutramina: riscos cardiovasculares.
- **Dia-a-dia:** uso de testosterona em mulher para tratar disfunção sexual
- **Nova publicação:** Ética e Farmácia

^a Síndrome das pernas inquietas: distúrbio sensorimotor com urgência irresistível de mover as pernas, ou às vezes os membros superiores, que frequentemente está associada a disestesias rastejantes ou incômodas nos tecidos profundos dos membros acometidos. (fonte: Fauci AS et al. Harrison: Medicina Interna. 17ª edição. Rio de Janeiro: McGrawHill, 2008).



Diagnóstico por exclusão

Fibromialgia é principalmente diagnosticada por exclusão. A associação de dor difusa, fadiga e distúrbios do sono é também sinal de outras doenças, tais como envolvimento reumático precoce da coluna, distúrbios dos tecidos conectivos, lúpus eritematoso sistêmico, polimiosite, artrite reumatóide, hipotireoidismo, entre outras.³

Os principais diagnósticos diferenciais são o envolvimento reumático da coluna, distúrbios inflamatórios sistêmicos e hipotireoidismo. Normalmente, testes laboratoriais como o índice de sedimentação eritrocitária, o nível de proteína C-reativa, autoanticorpos e fator reumático, níveis séricos de cálcio e fósforo e hormônio estimulante da tireóide (TSH), são suficientes para excluir outras causas em pacientes queixosos de dor difusa.³

Os sintomas da fibromialgia não são associados a anormalidades radiológicas ou laboratoriais. Em particular, não são observados sinais inflamatórios ou distúrbios imunológicos; além disso, o metabolismo de cálcio e fósforo é normal. Se uma anormalidade comum não específica (alta taxa de sedimentação transitória ou discopatia) estiver presente, pode ser simples coincidência.³

O conjunto de critérios para diagnóstico mais utilizado é o do Colégio Americano de Reumatologia (ACR),³ que define fibromialgia como uma dor difusa que afeta os lados direito e esquerdo do corpo, acima e abaixo da cintura, associada a dor esquelética axial e dor provocada por pressão de dedos em ponto bem definido no corpo, todos com duração de pelo menos três meses.^{1,3}

Tratamento

O tratamento de pacientes com fibromialgia deve levar em conta a condição heterogênea e polissintomática da doença^{3,4} e requer abordagem multidisciplinar, sempre considerando a opinião do paciente. Pode-se associar tratamento não farmacológico e farmacológico, de acordo com a intensidade da dor, nível de comprometimento de atividades e problemas associados.⁴

Não existe tratamento que aborde todos os sintomas.⁴ É importante reconhecer a existência da dor, mesmo que sua causa seja obscura e as opções de tratamento sejam limitadas.³

A qualidade de vida pode ser melhorada com suporte psicológico, médico, social, ocupacional e também com associação de tratamentos não farmacológico e farmacológico (que devem ser reavaliados em intervalos regulares). A eficácia limitada dos medicamentos, seus potenciais efeitos adversos e as opções de tratamento disponíveis devem ser discutidos com o paciente.³

Inevitavelmente, por não haver tratamento com efetividade estabelecida, alguns pacientes buscarão outras opções não convencionais. A eficácia limitada do tratamento pode ainda levar alguns pacientes à ansiedade ou depressão.³

Tratamento não farmacológico

Considerando que a fibromialgia limita a mobilidade, alguns especialistas recomendam exercícios físicos aeróbicos aquáticos, para fortalecimento cardiorrespiratório, e alongamentos,³ por haver evidência de redução dos sintomas da doença.¹ Todavia, os exercícios podem aumentar a dor e estão associados a elevada taxa de abandono em vários estudos.³

Uma revisão sistemática avaliou os efeitos dos exercícios aeróbicos, fortalecimento muscular e/ou exercícios de flexibilidade sobre o bem estar geral, sinais e sintomas selecionados e desempenho físico, em indivíduos com fibromialgia. Os autores concluíram que treinamentos de força podem ser benéficos para alguns sintomas de fibromialgia, contudo, são necessários estudos adicionais que avaliem os benefícios dos exercícios de fortalecimento muscular e de flexibilidade, e estudos que avaliem os benefícios de longo-prazo destas e demais abordagens terapêuticas.⁵

A acupuntura é bem tolerada, contudo, os estudos que avaliaram o método obtiveram resultados não convincentes e sem melhora nos escores de dor. Além disso, associa-se com a ocorrência de eventos adversos como náusea, vômito, mal-estar, quebra das agulhas (algumas vezes requerendo remoção cirúrgica) e infecções (hepatite B).³

Em uma revisão sistemática que avaliou terapias cognitivas comportamentais, incluindo 16 estudos comparativos de baixa qualidade metodológica, os



CFF – Conselho Federal de Farmácia
Cebrim – Centro Brasileiro de
Informação sobre Medicamentos

Coordenador:
Radif Domingos

Farmacêuticos:
Carlos Cezar Flores Vidotti
(Gerente Técnico)
Emília Vitória da Silva
Rogério Hoefler

Secretária:
Valnides Ribeiro de Oliveira Vianna

Elaboração:
Rogério Hoefler

Revisão

Carlos Cezar Flores Vidotti
Emília Vitória da Silva

FARMACOTERAPÊUTICA

Informativo do Centro Brasileiro de
Informação sobre Medicamentos – Cebrim
SBS Qd. 01 – Bl. K – Ed. Seguradoras – 8º andar

Fones: (61) 3255-6550

Fax: (61) 3321-0819

CEP 70093-900 – Brasília-DF

e-mail: cebrim@cff.org.br

home page: <http://www.cff.org.br>



autores concluíram que o benefício apresentado foi pouco relevante.³

Reabilitação multidisciplinar é uma intervenção comumente empregada para tratar pacientes com distúrbios musculares esqueléticos crônicos que causam muito sofrimento e perda econômica substancial para a sociedade. Uma revisão sistemática que avaliou a eficácia da reabilitação multidisciplinar, em adultos profissionalmente ativos, com fibromialgia e dor muscular esquelética, concluiu que a evidência científica disponível ainda é limitada.⁶

Outros tratamentos, insuficientemente avaliados, incluem hidroterapia, suplementos dietéticos, dieta vegetariana, colchões magnéticos, quiropraxia, massagem, relaxamento, *biofeedback*^b e aplicação de calor.³

Tratamento farmacológico

Os objetivos da terapia farmacológica devem ser bem definidos. Como não se conhece uma cura para a fibromialgia, busca-se uma possível redução dos sintomas.²

Quatro ensaios clínicos que testaram anti-inflamatórios não-esteróides (AINE), ibuprofeno e naproxeno, *versus* placebo, não demonstraram efeito analgésico satisfatório.³

O único analgésico opióide avaliado para o tratamento de fibromialgia em estudos controlados foi o tramadol, o qual apresentou eficácia limitada e efeitos adversos comuns dos opióides, como náusea, vômito, vertigem e dependência. Geralmente, a interrupção do tratamento é associada a síndrome de abstinência, com sintomas parecidos com os da fibromialgia. Além disso, o tramadol interage com vários outros medicamentos. Alguns fármacos reduzem a eficácia deste, enquanto outros aumentam seus efeitos adversos por uma ação aditiva ou reduzindo sua biotransformação. O risco de síndrome serotoninérgica aumenta quando o tramadol é associado a inibidores da monoamina oxidase (IMAO), antidepressivos inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS) e buspirona.³

Em duas metanálises que avaliaram o uso de antidepressivos tricíclicos no tratamento de pacientes com fibromialgia, 25% a 30% dos pacientes melhoraram após algumas semanas. Contudo, esses fármacos apresentam vários efeitos adversos, como boca seca, distúrbios urinários, distúrbios visuais, sonolência, cefaléia, tremor, distúrbios neurológicos, gastrintestinais e sexuais, hipotensão postural, hiponatremia e prolongamento do intervalo QT, com risco grave de arritmia ventricular. Interações são numerosas e superdoses podem ser fatais.³

Em outra metanálise, na qual se avaliou a eficácia dos antidepressivos no tratamento de pacientes com fibromialgia, os autores concluíram que o uso de amitriptilina e duloxetina, por curto prazo, pode ser útil para o trata-

mento de dor e distúrbios do sono.² Contudo, segundo análise independente da revista francesa *Prescrire* com base em quatro estudos controlados *versus* placebo, o benefício absoluto da duloxetina foi mínimo e os dados foram inconclusivos devido a frequentes abandonos prematuros do tratamento (40% a 60%). Ou seja, enquanto a melhora tangível é incerta, efeitos adversos são reais e frequentes.³

Ensaio com outros tipos de antidepressivos foram pouco convincentes e produziram resultados contraditórios (fluoxetina e paroxetina), ou não demonstraram eficácia (citalopram), ou apresentaram importantes falhas metodológicas (fluoxetina e milnaciprana).³

Outra revisão sistemática que avaliou a eficácia de antidepressivos no tratamento de pacientes com fibromialgia concluiu que a amitriptilina (antidepressivo melhor estudado) reduziu dor, fadiga e depressão, e melhorou o sono e a qualidade de vida. Fluoxetina, sertralina e paroxetina reduziram dor e depressão, e melhoraram sono e qualidade de vida, assim como a duloxetina e a milnaciprana. O citalopram não apresentou resultado melhor do que o placebo. Os resultados obtidos com os IMAO são inconclusivos e não há evidência de superioridade de uma classe específica de antidepressivos em detrimento de outras. Além disso, um dos estudos demonstrou que é vantajosa a associação de antidepressivos tricíclicos com ISRS, quando comparada a monoterapia. O índice de redução de dor foi de 26% e a melhora da qualidade de vida foi de 30%, indicando que pacientes podem ter algum benefício. Contudo, estão longe de alcançar ao menos 50% de melhora ou a remissão dos sintomas.⁷

É necessário identificar as características de cada paciente com fibromialgia e possíveis associações dessas aos resultados positivos ou negativos da terapia para uma melhor orientação das condutas. Considerando a falta de evidência dos efeitos do tratamento prolongado de fibromialgia com antidepressivos, os pacientes devem ser monitorados e os efeitos reavaliados em intervalos regulares para determinar se os benefícios superam os riscos.²

Atualmente, não está estabelecido se os benefícios dos antidepressivos persistem após interrupção do tratamento.² Estudos de maior duração são necessários para investigar a eficácia do uso prolongado dos antidepressivos para o tratamento de fibromialgia.^{2,7} Neste contexto, seria importante avaliar a influência desses fármacos sobre a qualidade de vida dos pacientes e a quantidade de pacientes que retornam à vida normal cotidiana e profissional durante o tratamento.⁷

Ademais, não existe evidência da eficácia de antidepressivos em pacientes com menos de 18 e mais de 70 anos de idade, nem em negros, homens e pacientes com diferentes co-morbidades.⁷

^b **Biofeedback:** é o processo que consiste em fornecer a um indivíduo informação, usualmente de um modo auditivo ou visual, sobre o estado de uma ou mais variáveis fisiológicas, tais como a frequência cardíaca, pressão arterial ou temperatura da pele; esse procedimento muitas vezes capacita o indivíduo a ganhar algum controle voluntário sobre a variável fisiológica que está sendo amostrada (fonte: Dicionário Médico Ilustrado Dorland, 28ª edição, 1999).



Considerações finais

O diagnóstico de fibromialgia requer experiência clínica, uma boa anamnese e adequada exclusão de doenças que apresentam sinais e sintomas semelhantes e que requerem abordagens terapêuticas diferenciadas.

Nenhum dos tratamentos disponíveis é curativo. Assim, os objetivos do tratamento são aliviar a dor e melhorar a qualidade de vida dos pacientes. As condutas não farmacológicas e as farmacológicas disponíveis não foram adequadamente avaliadas em ensaios clínicos de longo prazo e apresentam benefício marginal no alívio dos sintomas. Elas podem ser tentadas, isoladas ou em combinação, para melhorar a qualidade de vida dos pacientes conforme a disponibilidade e concordância dos mesmos.

O uso de antidepressivos e analgésicos, (sobretudo os opióides), requer cautela, monitoramento e reavaliação periódica, pois esses fármacos estão relacionados à ocorrência de efeitos adversos e interações importantes.

Estudos mais amplos, com seguimento de longo prazo e com adequada metodologia, são necessários para avaliar as condutas empregadas no tratamento de pacientes com fibromialgia.

Referências bibliográficas

1. U.S. Department of Health and Human Services. Centers for Disease Control and Prevention and National Institutes of Health. Arthritis Types – Overview: Fibromyalgia. Atlanta, 2008. Disponível em: <http://www.cdc.gov/arthritis/arthritis/fibromyalgia.htm>. Acesso em 07.12.2009.
2. Häuser W, Bernardy K, Üçeyler N, Sommer C. Treatment of Fibromyalgia Syndrome with Antidepressants. JAMA 2009; 301(2):198-208.
3. Reviews. Fibromyalgia: Poorly understood; treatments are disappointing. In: Prescrire International, August 2009; 18(102): 169-173.
4. Carville SF, Arendt-Nielsen S, Bliddal H, Blotman F, Branco JC, Buskila D et al. EULAR evidence-based recommendations for the management of fibromyalgia syndrome. Ann Rheum Dis 2008;67:536-541.
5. Busch Angela J, Barber Karen A.R., Overend Tom J, Peloso Paul Michael J, Schachter Candice L. Exercise for treating fibromyalgia syndrome. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: *The Cochrane Library*, Issue 3, Art. No. CD003786. DOI: 10.1002/14651858.CD003786.pub2
6. Karjalainen Kaija A, Malmivaara Antti, van Tulder Maurits W, Roinne Risto, Jauhiainen Merja, Hurri Heikki, Koes Bart W. Multidisciplinary rehabilitation for fibromyalgia and musculoskeletal pain in working age adults. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: *The Cochrane Library*, Issue 3, Art. No. CD001984. DOI: 10.1002/14651858.CD001984.pub1
7. Üçeyler N, Häuser W, Sommer C. A Systematic Review on the Effectiveness of Treatment with Antidepressants in Fibromyalgia Syndrome. Arthritis & Rheumatism (Arthritis Care & Research) 2008;59(9):1279-1298.

Evidência Farmacoterapêutica^{c, d}

Exenatida no tratamento de pacientes com diabetes melito tipo 2

Byetta® (Eli Lilly do Brasil Ltda); solução injetável 250 mcg/mL, embalagem com 1,2 mL.¹

★★ **Não Apresenta Novidade:** fármaco não oferece vantagem em relação aos existentes.^e

Diabetes melito (DM) compreende um grupo de distúrbios metabólicos caracterizados por hiperglicemia, que é resultante de defeitos na secreção e/ou na ação da insulina.^{2,3}

Os diferentes tipos de DM são causados por uma interação complexa de fatores genéticos, ambientais⁴ e de estilo de vida. DM tipo 2 é a forma mais prevalente da doença⁵ e caracteriza-se por diferentes graus de resis-

tência à insulina, secreção reduzida deste hormônio e produção aumentada de glicose.⁴

Os fatores de risco conhecidos para o DM tipo 2 são: idade > 45 anos; sobrepeso; história familiar (pais ou irmãos com DM tipo 2); falta de atividade física regular; etnia (afroamericanos, hispanoamericanos, americanos nativos, asiáticoamericanos e nativos das ilhas do Pacífico); glicemia em jejum comprometida ou tolerân-

^c A Seção Evidência Farmacoterapêutica é resultado do Projeto Avaliação de Medicamentos Novos no Brasil, do Centro Brasileiro de Informação sobre Medicamentos (Cebrim/CFF). Coordenação: Dr. Rogério Hoefler. Consultores que contribuíram com esta avaliação: Dr. Carlos César Flores Vidotti, Dra. Emília Vitória da Silva, Dr. Marcus Tolentino Silva, Dr. Paulo Sérgio Dourado Arrais e Dr. Tarcísio José Palhano. Estagiária: Camila Diniz Dias.

^d **Metodologia e limitações:** Para a elaboração da seção Evidência Farmacoterapêutica, buscamos artigos científicos originais e documentos técnicos que representem a melhor evidência disponível, na ocasião, em fontes como: The Cochrane Library, Bandolier, Therapeutics Initiative, Ficha de Novedad Terapêutica (Cadime), Prescrire International, Australian Prescriber, NPS – RADAR, Rational Assessment of Drugs and Research, TripDatabase, Medline, IDIS, Lilacs, Scielo, Drugdex®, Anvisa, órgãos regulatórios internacionais, entre outros. Consideramos apenas os artigos publicados em inglês, espanhol ou português. Os ensaios clínicos são lidos e criticamente avaliados, aplicando-se o método proposto por Jadad (Jadad AR, et al. *Controlled Clin Trials* 1996;17:1-12). Antes de publicados, os textos elaborados no Cebrim são submetidos à revisão pelos consultores externos.

^e **Classificação do medicamento:**

★★★★ **Novidade terapêutica especial:** fármaco eficaz para uma situação clínica que não possuía tratamento farmacológico adequado.

★★★★ **Melhora terapêutica de interesse:** fármaco apresenta melhor eficácia e (ou) segurança em relação aos existentes.

★★★ **Utilidade eventual:** fármaco oferece modesta vantagem em relação aos existentes. Pode ser útil em alguma situação clínica eventual.

★★ **Não apresenta novidade:** fármaco não oferece vantagem em relação aos existentes.

★ **Experiência clínica insuficiente:** os ensaios clínicos e a literatura disponível sobre o fármaco são insuficientes e não permitem estabelecer conclusões significativas.