

<https://doi.org/10.24245/mim.v37iS2.7235>

Tripla Evidência Científica no: Tratamento da fibromialgia

Prof^a. Dra. Telma Zakka

No artigo, “*An evidence-based review of pregabalin for the treatment of fibromyalgia*”, Arnold LM *et al.* resumiram as evidências sobre o uso da pregabalina na fibromialgia (FM), com base em estudos clínicos randomizados e controlados com placebo, além de estudos abertos, metanálises, estudos de combinação e retirada do fármaco, com análises *post hoc* dos dados dos estudos clínicos¹.

A pregabalina, anticonvulsivante, agonista $\alpha 2\text{-}\delta$ dos canais de cálcio voltagem-dependente, foi aprovada para o tratamento da FM em mais de 40 países, incluindo Estados Unidos e Japão¹.

INTRODUÇÃO

A fibromialgia caracteriza-se por manifestações clínicas que incluem dor crônica generalizada, fadiga, disfunção do sono, ansiedade, depressão, deficit cognitivo, entre outros sintomas, gerando impacto significativamente negativo na funcionalidade e na qualidade de vida dos pacientes². Afeta cerca de 1% a 10% da população adulta e é mais prevalente em mulheres após os 40 anos³.

Estudos de neuroimagem com pacientes com FM documentaram mudanças nos sistemas de processamento da dor, com padrões de ativação cerebral⁴, alterações na conectividade funcional, sistemas de neurotransmissores aberrantes⁵, incluindo a neurotransmissão glutamatérgica com níveis elevados de glutamato em regiões cerebrais específicas, como a ínsula, associadas à dor crônica^{6,7}. A heterogeneidade clínica da FM motivou o desenvolvimento de múltiplas opções terapêuticas, farmacológicas e não farmacológicas^{8,9}. Entretanto os tratamentos,

Doutora em Ciências pelo Departamento de Neurologia da Universidade de São Paulo (USP).

Colaboradora, pesquisadora e coordenadora do Núcleo de Estudos em Dor Pelve-Perineal do Centro Interdisciplinar de Dor, da Clínica Neurológica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP (HCFMUSP). Título de especialista em acupuntura, área de atuação em dor pela Associação Médica Brasileira (AMB). Presidente do Comitê de Dor da Associação Paulista de Medicina (APM). Membro da Sociedade Brasileira do Estudo da Dor (SBED). Presidente do Comitê de Dor Urogenital da SBED.

Recebido: 20 de maio de 2021

Aceito: 30 de novembro de 2021

Correspondência
equipemica@mpgrupo.com.br

Este artigo deve ser citado como:
Zakka T. Tripla Evidência Científica no: Tratamento da fibromialgia. Med Int Méx. 2021; 37 (Supl. 2): S70-S75.

geralmente, melhoram os sintomas, mas não os eliminam.

A pregabalina, ligante da subunidade do canal de cálcio $\alpha 2\text{-}\delta$, possivelmente atua na neurotransmissão glutamatérgica aberrante, reduzindo o influxo de cálcio no terminal pré-sináptico e impedindo a liberação de glutamato¹⁰.

As diretrizes internacionais recomendam a pregabalina para o tratamento da FM^{11,12}, aprovações e recomendações que se basearam em ensaios clínicos randomizados e controlados com placebo, com análises *post hoc*, sobre sua eficácia e sua segurança. Revisões sistemáticas e metanálises também avaliaram a eficácia e a segurança da pregabalina, isolada ou combinada a outros fármacos¹.

RESULTADOS

Os dados de eficácia clínica foram avaliados a partir da melhora da dor, das qualidades do sono e de vida, assim como da segurança da pregabalina em monoterapia e analgesia multimodal. Eles se baseiam em vários estudos clínicos randomizados, duplos-cegos e controlados por placebo, grupos paralelos, *crossover* bidirecional, estudo de neuroimagem, estudos abertos e metanálises¹.

ALÍVIO DA DOR

A pregabalina melhorou numericamente a pontuação média de dor (Escala Visual Analógica) em relação ao placebo, em todos os braços do tratamento de todos os estudos avaliados, durante a primeira semana, demonstrando rápido início de ação na redução da dor¹.

SONO

Em relação ao sono, a pregabalina melhorou significativamente o tempo total de sono, assim

como a eficácia, o número de despertares, o tempo de vigília, a latência e a quantidade de ondas lentas¹. A análise *post hoc* dos dados de dois estudos clínicos mostrou que a pregabalina (de 300 a 600 mg/dia) melhorou a disfunção do sono em comparação com o placebo, com efeito direto na insônia dos pacientes¹³.

COMORBIDADES

A pregabalina mostrou-se significativamente melhor do que o placebo em pacientes com FM e condições comórbidas, incluindo osteoartrite (450 mg/dia)¹⁴, dor de cabeça¹⁵, doenças imunológicas ou alergias¹⁵, doença do refluxo gastroesofágico¹⁵, insônia¹⁵, depressão¹⁵, síndrome do intestino irritável (450 mg/dia)¹⁵, afecções neurológicas¹⁵, asma¹⁵ e sintomas de ansiedade ou depressão¹⁶. O uso prévio de opioides¹⁷, bem como a gravidade dos pontos dolorosos¹⁸, não foram uma barreira para o alívio significativo da dor com pregabalina.

A magnitude da resposta à dor mostrou-se dependente da idade, da intensidade da dor e da disfunção do sono, com melhora considerável dos pacientes mais velhos e com quadros mais graves¹⁹.

DISCUSSÃO

Estudos clínicos sobre a pregabalina, controlados com placebo, e várias metanálises demonstraram

melhoras consistentes e significativas da dor, do sono e da funcionalidade dos pacientes, com doses entre 300 e 600 mg/dia. Outros estudos clínicos que avaliaram a associação da pregabalina com outros fármacos demonstraram eficácia na redução dos sintomas da FM. Análises *post hoc* demonstraram que a pregabalina melhorou os sintomas da FM entre um e dois dias após o início do tratamento, assim como os aspectos e a qualidade do sono¹. Os efeitos analgésicos

da pregabalina ocorreram independentemente da diversidade dos pacientes e das características demográficas e clínicas do estudo¹. Esses estudos também avaliaram o perfil de segurança e tolerabilidade da pregabalina, identificando baixas taxas de descontinuidade devido aos efeitos adversos (EAs). De forma semelhante, não foi verificada relação considerável entre o aumento da dose e o crescimento da incidência de EAs. Os dados de segurança e tolerabilidade dos estudos individuais se apoiaram em metanálises¹. Tontura e sonolência foram os EAs mais comumente relatados, independentemente da dose de pregabalina.

A interrupção do tratamento por EAs ocorreu em um quarto dos pacientes adultos que receberam doses de pregabalina entre 300 e 450 mg/dia^{20,21,22}. Em geral, a incidência de interrupções do tratamento devido a EAs foram dose-dependentes, o que destacou a importância potencial da titulação da dose terapêutica adequada e tolerada.

O grupo paralelo e os estudos clínicos cruzados de pregabalina incluíram um período de titulação entre uma e três semanas^{20,21,22}, mas os autores hipotetizaram que um período de titulação mais longo poderia melhorar a tolerabilidade inicial ao tratamento¹. Como os pacientes com FM apresentam múltiplos sintomas e comprometimento funcional, a combinação da pregabalina com outros fármacos mostrou-se benéfica, porém os dados são limitados¹.

POSOLOGIA

Embora recomende-se o uso da pregabalina duas vezes ao dia, um ensaio clínico randomizado examinou essa indicação e observou que a prescrição de uma vez, à noite, conferiu algumas vantagens de segurança e tolerabilidade em relação à dosagem preconizada anteriormente, sem alterar a eficácia²³.

CASO CLÍNICO

Identificação: J.A.C., 55 anos, sexo feminino, enfermeira, casada, licença-saúde.

Queixa principal: dor no corpo todo há quatro anos.

História da doença atual: paciente informa dor no corpo todo, desânimo, ansiedade e depressão, sensação de inchaço nas pernas e dor nas articulações. Está sempre cansada, dorme mal e acorda mais cansada ainda.

Sua dor piora nos dias frios, quando fica nervosa ou se movimenta. Não consegue praticar nenhum exercício físico, “caminhar é uma tortura”. Queixa-se de dificuldade para se concentrar e lapsos de memória. Já fez vários tratamentos, sem melhora, inclusive acupuntura e psicoterapia. Exames normais. “Tenho horror à fisioterapia”; “Os remédios sempre me fazem mal”.

Antecedentes pessoais: hipotireoidismo, osteoartrite de joelhos e enxaqueca.

Medicação em uso: duloxetine 30 mg, dipirona 2 g/dia, diclofenaco (quando tem muita dor). As medicações promovem alívio da dor entre 15 e 20%.

Exame físico: ansiosa, face de sofrimento, normotensa, dor à palpação dos *tender-points* (14/18). Índice de dor generalizada = 14; Escala de gravidade dos sintomas = 11 (critério diagnóstico ACR, 2016)²⁴. EVA = 8.

TRATAMENTO

1. Desenvolvimento de estratégias de autogestão, com orientações sobre os exercícios físicos gradativos, a doença, as funções dos fármacos e a importância da aderência ao tratamento.

2. Tratamento farmacológico: duloxetina 60 mg/manhã; tramadol 50 mg, de 6 em 6h; dipirona 1 g, de 6 em 6h; pregabalina 75 mg/noite.

1º retorno (45 dias): EVA = 6, dormindo melhor, menos ansiosa. Caminhando 20 minutos/dia. Obstipada (3/3 dias), tonturas por 15 dias.

Conduta: duloxetina 60 mg/manhã; tramadol 50 mg, de 8 em 8h; dipirona 1 g, de 6 em 6h; pregabalina 75 mg, duas vezes ao dia; lactulona.

2º retorno (90 dias): EVA = 5, dormindo bem, sono leve mais reparador, menos ansiosa e deprimida. Caminhando 40 minutos/dia. Usando tramadol se dor > 6.

Conduta: mantida + pregabalina 75 mg/dia e 150 mg/noite.

3º retorno (180 dias): EVA = 3, dormindo muito bem, sono reparador. Caminhando 40 minutos/dia e hidrogenástica (duas vezes por semana). Retornou ao trabalho.

Conduta: duloxetina 60 mg e pregabalina 225 mg/dia.

COMENTÁRIOS

Síndrome complexa, a FM tem como sintoma principal a dor generalizada e o diagnóstico clínico auxiliado pelos critérios de classificação do ACR (Colégio Americano de Reumatologia). O tratamento interdisciplinar contempla o alívio do quadro doloroso, as melhoras da funcionalidade e da qualidade de vida a partir de medidas farmacológicas e não farmacológicas²⁴. Os pacientes, geralmente, apresentam intolerância aos esforços físicos, por isso necessitam de um programa de exercícios individualizado e gradativo, visto que tal atividade promove o aumento dos níveis de serotonina, estimula a produção de GH-IGF1, além de regular o eixo

hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA) e o sistema nervoso autônomo²⁵. A acupuntura, a terapia cognitivo-comportamental e a fisioterapia, entre outras terapias, também auxiliam na melhora do quadro clínico dos pacientes²⁶.

O tratamento farmacológico atua na nocicepção, modulando a dor e reduzindo a sensibilização central. Os fármacos atuam nos fatores periféricos geradores da dor, nas comorbidades clínicas e psiquiátricas, nas síndromes associadas e no padrão do sono²⁷. Atualmente, contemplam-se classes farmacológicas como os antidepressivos tricíclicos ou duais, anticonvulsivantes, relaxantes musculares e indutores do sono para o tratamento da FM^{27,28}. No caso clínico descrito acima, a escolha dos fármacos recaiu sobre a pregabalina, a duloxetina e o tramadol, conforme as justificativas descritas abaixo.

Anticonvulsivantes gabapentinoides

Eles atuam na subunidade $\alpha 2\text{-}\delta$ dos canais de cálcio para reduzir a liberação sináptica dos neurotransmissores algogênicos. A pregabalina (aprovada em bula para FM) nas doses de 150 a 450 mg, de 12 em 12h, promove o alívio da dor e as melhoras do sono e da ansiedade²⁹. Recomenda-se iniciar com baixas doses e à noite, para minimizar os EAs²³.

Antidepressivos duais

Inibidores da recaptção de serotonina e norepinefrina; a duloxetina em doses de 60 a 120 mg/dia melhora a dor e a fadiga (aprovada em bula para FM). A venlafaxina, outra opção de antidepressivo dual, apresenta menos evidências que a duloxetina no tratamento da FM³⁰.

Opioides

Com exceção do tramadol, opioide atípico de ação dual, os outros opioides não são efetivos

no alívio da dor na FM. Recomenda-se utilizar o tramadol por período de tempo suficiente para promover analgesia e possibilitar a reabilitação, ou seja, até os adjuvantes produzirem efeitos²⁸.

CONCLUSÕES

O artigo de revisão baseado em evidências resumiu os dados clínicos que suportam o uso de pregabalina para o tratamento da FM. Os estudos randomizados, controlados com placebo, demonstraram sua eficácia, sua tolerabilidade e sua segurança no tratamento da dor e de outros sintomas da FM, incluindo disfunções do sono e da funcionalidade, fadiga, ansiedade e depressão¹. Estabeleceu-se o perfil de segurança e tolerabilidade da pregabalina a partir dos estudos clínicos nas populações analisadas, incluindo adolescentes¹.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Arnold LM, Choy E, Clauw DJ, Oka H, Whalen E, Semel D, Pauer L, Knapp L. An evidence-based review of pregabalin for the treatment of fibromyalgia. *Curr Med Res Opin.* 2018;34(8):1397-409.
2. Wolfe F, Brähler E, Hinz A, Häuser W. Fibromyalgia prevalence, somatic symptom reporting, and the dimensionality of polysymptomatic distress: results from a survey of the general population. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2013;65(5):777-785.
3. Queiroz LP. Worldwide epidemiology of fibromyalgia. *Curr Pain Headache Rep.* 2013;17(8):356.
4. Cook DB, Lange G, Ciccone DS, Liu WC, Steffener J, Natelson BH. Functional imaging of pain in patients with primary fibromyalgia. *J Rheumatol.* 2004;31(2):364-78.
5. Napadow V, LaCount L, Park K, As-Sanie S, Clauw DJ, Harris RE. Intrinsic brain connectivity in fibromyalgia is associated with chronic pain intensity. *Arthritis Rheum.* 2010;62(8):2545-55.
6. Harris RE, Sundgren PC, Craig AD, Kirshenbaum E, Sen A, Napadow V, Clauw DJ. Elevated insular glutamate in fibromyalgia is associated with experimental pain. *Arthritis Rheum.* 2009 Oct;60(10):3146-52.
7. Valdes M, Collado A, Bargallo N, Vazquez M, Rami L, Gomez E, et al. Increased glutamate/glutamine compounds in the brains of patients with fibromyalgia: a magnetic resonance spectroscopy study. *Arthritis Rheum* 2010;62:1829-36.
8. Häuser W, Walitt B, Fitzcharles MA, Sommer C. Review of pharmacological therapies in fibromyalgia syndrome. *Arthritis Res Ther.* 2014;16(1):201.
9. Lauche R, Cramer H, Häuser W, Dobos G, Langhorst J. A Systematic Overview of Reviews for Complementary and Alternative Therapies in the Treatment of the Fibromyalgia Syndrome. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2015; 2015:610615.
10. Fink K, Dooley DJ, Meder WP, Suman-Chauhan N, Du_ y S, Clusmann H, et al. Inhibition of neuronal Ca (2+) influx by gabapentin and pregabalin in the human neocortex. *Neuropharmacology.* 2002;42(2):229-36.
11. Macfarlane GJ, Kronisch C, Dean LE, Atzeni F, Häuser W, Fluß E, et al. EULAR revised recommendations for the management of fibromyalgia. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(2):318-28.
12. Fitzcharles MA, Ste-Marie PA, Goldenberg DL, Pereira JX, Abbey S, Choinière M, et al. 2012 Canadian Guidelines for the diagnosis and management of fibromyalgia syndrome: executive summary. *Pain Res Manag.* 2013;18(3):119-26.
13. Russell IJ, Crofford LJ, Leon T, Cappelleri JC, Bushmakin AG, Whalen E, et al. The effects of pregabalin on sleep disturbance symptoms among individuals with fibromyalgia syndrome. *Sleep Med.* 2009;10(6):604-10.
14. Argoff CE, Emir B, Whalen E, Ortiz M, Pauer L, Clair A. Pregabalin Improves Pain Scores in Patients with Fibromyalgia Irrespective of Comorbid Osteoarthritis. *Pain Med.* 2016;17(11):2100-8.
15. Bhadra P, Petersel D. Medical conditions in fibromyalgia patients and their relationship to pregabalin efficacy: pooled analysis of Phase III clinical trials. *Expert Opin Pharmacother.* 2010;11(17):2805-12.
16. Arnold LM, Leon T, Whalen E, Barrett J. Relationships among pain and depressive and anxiety symptoms in clinical trials of pregabalin in fibromyalgia. *Psychosomatics.* 2010;51(6):489-97.
17. Argoff CE, Clair A, Emir B, Whalen E, Ortiz M, Pauer L. Prior Opioid Use Does Not Impact the Response to Pregabalin in Patients with Fibromyalgia. *Clin J Pain.* 2016;32(7):555-61.
18. Starz T, Wilson H, Robinson J, Theodore B, Turk D. The effect of baseline tender point severity on treatment outcome in pregabalin clinical trials. *J Pain.* 2010;11(4):S37.
19. Emir B, Murphy TK, Petersel DL, Whalen E. Treatment response to pregabalin in fibromyalgia pain: effect of patient baseline characteristics. *Expert Opin Pharmacother.* 2010;11(14):2275-80.
20. Crofford LJ, Rowbotham MC, Mease PJ, Russell IJ, Dworkin RH, Corbin AE, et al.; Pregabalin 1008-105 Study Group. Pregabalin for the treatment of fibromyalgia syndrome: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2005;52(4):1264-73.
21. Arnold LM, Russell IJ, Diri EW, Duan WR, Young JP Jr, Sharma U, et al. A 14-week, randomized, double-blinded, placebo-

- controlled monotherapy trial of pregabalin in patients with fibromyalgia. *J Pain*. 2008;9;(9):792-805.
22. Arnold LM, Sarzi-Puttini P, Arsenault P, Khan T, Bhadra Brown P, Clair A, et al. Efficacy and Safety of Pregabalin in Patients with Fibromyalgia and Comorbid Depression Taking Concurrent Antidepressant Medication: A Randomized, Placebo-controlled Study. *J Rheumatol*. 2015;42;(7):1237-44.
 23. Nasser K, Kivitz AJ, Maricic MJ, Silver DS, Silverman SL. Twice daily versus once nightly dosing of pregabalin for fibromyalgia: a double-blind randomized clinical trial of efficacy and safety. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014;66;(2):293-300.
 24. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, Goldenberg DL, Hä user W, Katz RL, et al. 2016 Revisions to the 2010/2011 fibromyalgia diagnostic criteria. *Semin Arthritis Rheum*. 2016 Dec;46(3):319-29.
 25. Bidonde J, Busch AJ, Bath B, Milosavljevic S. Exercise for adults with fibromyalgia: an umbrella systematic review with synthesis of best evidence. *Curr Rheumatol Rev*. 2014;10(1):45-79.
 26. Lauche R, Cramer H, Hä user W, Dobos G, Langhorst J. A systematic overview of reviews for complementary and alternative therapies in the treatment of the fibromyalgiasyndrome. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2015;610-5.
 27. Martinez JE. Fibromialgia. In: *Tratado de dor musculoesquelética*. Sociedade Brasileira de Ortopedia e Traumatologia. Koabayashi R, Luzo MVM, Cohen M (coordenadores). São Paulo: Alef; 2019. pp. 333-42.
 28. Rao SG. The neuropharmacology of centrally acting analgesic medications in fibromyalgia. *Rheum Dis Clin North America*. 2002;28:235-59.
 29. Üçeyler N, Sommer C, Walitt B, Hä user W. Anticonvulsants for fibromyalgia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;16;(10):CD010782.
 30. Hä user W, Wolfe F, Tö lle T, Uç eyler N, Sommer C. The role of antidepressants in the management of fibromyalgia syndrome: a systematic review and meta-analysis. *CNS Drugs* 2012; 26:297-307.