

ARTIGO ORIGINAL

# Uso de psicofármacos no tratamento da fibromialgia: uma revisão sistemática

## *Use of psychotropic drugs in the treatment of fibromyalgia: a systematic review*

Ana Vívian Ferreira da Costa<sup>a</sup>, Larissa de Carvalho Bezerra<sup>b</sup>, Juliane dos Anjos de Paula<sup>c</sup>



<sup>a</sup>Médica pela Faculdade de Medicina Estácio de Juazeiro do Norte- FMJ,CE- Brasil;

<sup>b</sup>Acadêmica do curso de Medicina da Faculdade de Medicina Estácio de Juazeiro do Norte- CE, Brasil;

<sup>c</sup>Mestrado em ciências da saúde pela faculdade de Medicina do ABC, Residência Médica em Psiquiatria no Hospital das Clínicas da UFPE, Professora do curso de medicina na disciplina de saúde mental da Faculdade de Medicina Estácio de Juazeiro do Norte –FMJ, Brasil

**Autor correspondente**  
julianepaula2@hotmail.com

*Manuscrito recebido: Fevereiro 2021*  
*Manuscrito aceito: Junho 2021*  
*Versão online: Julho 2021*

### Resumo

**Introdução:** O tratamento da fibromialgia vem evoluindo, e cada vez mais fármacos estão disponíveis no mercado.

**Objetivo:** Verificar a resposta, tolerabilidade e eventos adversos do uso de psicofármacos no tratamento da fibromialgia.

**Método:** Foi realizada uma revisão sistemática de artigos sobre fibromialgia e medicações psicotrópicas, indexados no banco de dados MEDLINE (PUBMED) com os meSH terms: “fibromyalgia”, “psychotropic drugs” e “treatment outcome”. Dos 89 estudos identificados, 23 preencheram os critérios de elegibilidade.

**Resultados:** Foi visto que algumas classes de medicações psicotrópicas melhoraram significativamente os episódios dolorosos dos doentes o que causa impacto positivo importante sobre a qualidade de vida. Assim percebeu-se que o tratamento farmacológico dos transtornos psiquiátricos associados à fibromialgia faz melhorar a condição da aceitação da doença pelo paciente. A maioria das medicações causou um bom impacto na qualidade de vida do doente sem grandes efeitos colaterais. Sabe-se que os eventos adversos são proporcionais a dose dos psicotrópicos, logo para cada paciente tem-se que individualizar a conduta.

**Conclusão:** Antidepressivos foram à classe medicamentosa mais bem tolerada, mas antipsicóticos, anticonvulsivantes e outros medicamentos mais recentes como a agomelatina fizeram parte do estudo das principais drogas usadas na prática clínica.

**Palavras-chave:** fibromialgia, psicotrópicos, resultado do tratamento.

**Suggested citation:** Costa AVF, Bezerra LC, Paula JA. Use of psychotropic drugs in the treatment of fibromyalgia: a systematic review. *J Hum Growth Dev.* 2021; 31(2):336-345. DOI: 10.36311/jhgd.v31.12228

## Síntese dos autores

### Por que este estudo foi feito?

Porque a associação entre fibromialgia e transtornos psiquiátricos tem sido cada vez mais estudada, principalmente pelos avanços terapêuticos favoráveis alcançados com o uso dos psicofármacos. Dessa forma, o estudo pode auxiliar a profissionais que atuam nessa área a tomar condutas assertivas quanto ao tratamento da fibromialgia, e ampliar a pesquisa científica nessa temática, melhorando indiretamente o tratamento clínico dos pacientes com essa patologia. **O que os pesquisadores fizeram e encontraram?** Este é um relato de caso e revisão da literatura sobre métodos de diagnóstico pré-operatório.

### O que essas descobertas significam?

Este é um estudo de revisão sistemática conduzido de acordo com as diretrizes do Preferred Reporting Items for Systematic (PRISMA). Analisamos 23 artigos e as medicações utilizadas nos estudos foram: acetil L-carnitina, duloxetine, quetiapina, milnacipran, pregabalina, amitriptilina, mianserina (Lerivon®), mirtazapina, agomelatina. Cada vez mais, médicos e pacientes estão percebendo a necessidade de um atendimento multidisciplinar dessa condição clínica. Além dos antidepressivos, viu-se que antipsicóticos e anticonvulsivantes também podem ser aliados dos pacientes para melhora da qualidade de vida, quando em uso isolado ou em combinação com os inibidores de recaptção de serotonina ou noradrenalina.

### O que essas descobertas significam?

Viu-se que para sucesso no tratamento, os antidepressivos estão bem empregados, a exemplo da duloxetine e do milnaciprano, que vem para romper com a ideologia ultrapassada de que a medicação padrão-ouro no tratamento da fibromialgia seja a amitriptilina. Este trabalho significa uma atualização para os profissionais médicos de diferentes especialidades, principalmente reumatologistas e psiquiatras, de forma que eles possam conduzir melhor a morbidade dos pacientes à medida que se utilizam de tais medicações para manejo do doente com fibromialgia.

## INTRODUÇÃO

Fibromialgia (FM) é uma condição médica crônica caracterizada por dor músculo-esquelética generalizada que persiste por pelo menos 3 meses junto com a presença de pelo menos 11 dos 18 pontos sensíveis no exame. Além disso, muitos pacientes também experimentam fadiga, distúrbios do humor, dor de cabeça, distúrbios do sono e prejuízo cognitivo<sup>1</sup>.

Essa condição reumatológica é frequentemente debilitante por ter na sua sintomatologia importantes distúrbios da dor que se caracterizam por mialgia e sensibilidade muscular, podendo ser acompanhada de astenia, rigidez, ansiedade, distúrbios do sono e depressão. A condição clínica é bastante comum e ocorre em cerca de 2% da população geral. A fisiopatologia da fibromialgia ainda é desconhecida, entretanto a neurotransmissão monoaminérgica central desempenha um papel importante na sua etiologia<sup>2</sup>.

Nos estados de dor patológica, os mecanismos inibidores da dor podem estar disfuncionais, contribuindo para a sensibilização central e hiperexcitabilidade espinal e supra-espinal gerando transmissão ininterrupta das vias neuronais e manifestando-se como dor persistente<sup>3</sup>.

A associação entre fibromialgia e transtornos psiquiátricos tem sido cada vez mais estudada. Nos últimos anos, o médico psiquiatra passou a ser mais requisitado no que diz respeito ao seu tratamento, principalmente pelos avanços terapêuticos alcançados com os psicofármacos, tendo, por isso, um desfecho mais favorável de tratamento<sup>4</sup>.

Dessa forma, o objetivo deste é avaliar a resposta, tolerabilidade e eventos adversos do uso de psicofármacos no tratamento da fibromialgia.

## MÉTODO

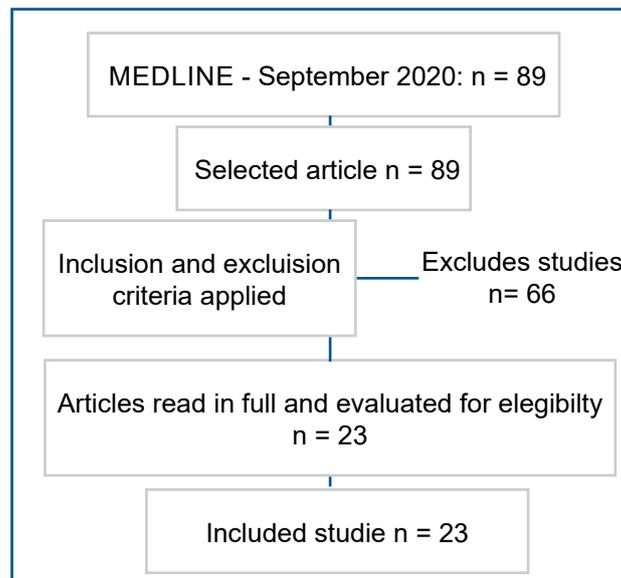
Foi realizada uma revisão sistemática de artigos sobre o uso de psicotrópicos na fibromialgia publicados nos bancos de dados eletrônicos escolhidos. Uma pesquisa de literatura foi conduzida online pela base de dados MEDLINE (via PUBMED) em setembro de 2020, sem limitação temporal. Inicialmente os termos pesquisados na base de dados MEDLINE foram:

- a) #1 “fibromyalgia” (MeSH Terms);
- b) #2 “psychotropic drugs” (MeSH Terms);
- c) #3 “treatment outcome” (MeSH Terms).

Os descritores foram escritos entre aspas. As pesquisas seguintes foram realizadas #1 AND #2 AND #3.

A pesquisa e os artigos captados foram revisados três vezes em três oportunidades para garantir uma amostra adequada. A análise dos artigos se deu após a determinação de sua pertinência para o estudo. Foi utilizado o protocolo PRISMA<sup>5</sup> para revisão sistemática de literatura. Os critérios de inclusão foram obedecidos: a) artigo com títulos que remetam a temática; b) estudos que tratem de medicações psicotrópicas e fibromialgia; c) artigos originais on-line acessíveis ao texto completo; d) estudos prospectivos (coorte) ou retrospectivos (caso-controle), observacional (analítico ou descritivo, com exceção de relatos de caso), experimentais (ensaio clínico randomizado) ou estudos quase-experimentais (ensaio aberto). Critérios de exclusão foram: a) outros projetos, como estudos de caso, série de casos, revisão de literatura e comentários; b) estudos não originais, incluindo editoriais, revisões, prefácios e cartas ao editor. A metodologia do trabalho foi descrita na figura 1.

Em seguida cada estudo foi lido na íntegra e os dados foram extraídos e colocados em uma tabela (tabela 1) que inclui autores, ano de publicação, descrição do estudo, amostra, achados principais do estudo. Alguns dos estudos não tratavam exclusivamente de fibromialgia, mas também, de transtornos psiquiátricos como depressão.



**Figura 1:** Ilustração da metodologia utilizada no trabalho de revisão de literatura segundo o protocolo PRISMA.

## ■ RESULTADOS

**Tabela 1:** Autores, ano de publicação, descrição do estudo, amostra, achados principais do estudo.

Autor/ ano	Tipo de estudo	Amostra	Achados Principais
Mease et al. <sup>1</sup> (2010)	Estudo Experimental (Ensaio Clínico Randomizado)	Estudo 1: 278 pacientes entraram na fase de extensão do estudo: Grupos com variação de dose desde placebo a 120mg de duloxetine. Estudo 2: 204 pacientes entraram na fase de extensão do estudo: grupos com variação de dose desde placebo a 120mg de duloxetine.	Em geral, a duloxetine apresentou uma segurança e tolerabilidade favoráveis durante as fases de extensão de 6 meses a 2 anos dos estudos de pacientes com fibromialgia. (90% CI: 0,39-0,77; P<0,580)
Arnold et al. <sup>2</sup> (2005)	Estudo Experimental (Ensaio Clínico Randomizado)	354 mulheres selecionadas, n=118 usaram 60mg/dia de duloxetine, n=116 fizeram uso de 120mg/dia e n=120 utilizaram placebo.	Tanto a duloxetine na dose de 60 mg/dia (8.38 IC 95% :12.58 - 4.17) como 120mg/dia (8.46 IC 95%: 12.68 - 4.25) foram eficazes e seguras no tratamento da fibromialgia nos pacientes com ou sem transtorno depressivo maior.
Samborski, Lezanska-Szpera and Rybakowski <sup>3</sup> (2004)	Estudo quase-experimental (Ensaio Aberto)	26 pacientes com FM foram tratados com mirtazapina: 15mg na primeira semana e 30mg/dia nas semanas seguintes.	O estudo sugere que a mirtazapina, 15-30 mg diário é eficaz na redução da intensidade da dor, distúrbios do sono e fadiga.
Bruno et al. <sup>4</sup> (2013)	Estudo Experimental (Ensaio Clínico Randomizado)	15 pacientes com FM do sexo feminino em uso de Agomelatina 25mg ao dia.	A agomelatina melhorou significativamente a depressão (p<0,002), ansiedade (p<0,002) e dor (p<0,006) em pacientes com FM.

**Continuação - Tabela 1:** Autores, ano de publicação, descrição do estudo, amostra, achados principais do estudo.

<b>Autor/ ano</b>	<b>Tipo de estudo</b>	<b>Amostra</b>	<b>Achados Principais</b>
Leombruni et al. <sup>6</sup> (2015)	Estudo Experimental (Ensaio Clínico Randomizado)	65 pacientes do sexo feminino com diagnóstico de FM foram separados em dois grupos, um recebeu duloxetina e outro acetil L-carnitina.	Confirmam a eficácia da duloxetina e sugerem que a acetil L-carnitina também é eficaz na melhora dos sintomas depressivos, da dor e da qualidade de vida dos pacientes com FM ( $p < 0,001$ ), porém mais estudos são necessários.
Matthey et al. <sup>7</sup> (2013)	Estudo Experimental (Ensaio Clínico Randomizado)	80 mulheres foram randomizadas e utilizaram milnaciprano ( $n=40$ ) e placebo ( $n=40$ ).	Os pacientes em uso de milnaciprano relataram uma redução significativa na dor e melhora na qualidade de vida dose-resposta dependente. (IC 95%: 1,0 - 25,9, $P = 0,04$ )
Potvin et al. <sup>8</sup> (2012)	Estudo Experimental (Ensaio Clínico Randomizado)	51 pacientes do sexo feminino com FM foram randomizados para quetiapina ( $n = 25$ ) ou placebo ( $n = 26$ ).	Em contraste com os efeitos positivos da quetiapina sobre os distúrbios do sono, não encontramos quaisquer benefícios do tratamento com quetiapina sobre os sintomas físicos da FM.
Jensen et al. <sup>9</sup> (2014)	Estudo Experimental (Ensaio Clínico Randomizado)	92 pacientes com fibromialgia participaram de um ensaio clínico com milnaciprano. O estudo foi de 12 semanas, duplo-cego e controlado por placebo.	As avaliações da resposta ao estímulo revelaram efeitos anti-hiperalgésicos específicos em respondedores ao milnaciprano, que também foi correlacionado com a redução da dor clínica e o aumento da ativação do cingulo posterior. ( $P < 0,05$ )
Arnold et al. <sup>10</sup> (2012)	Estudo Experimental (Ensaio Clínico Randomizado)	1025 pacientes: Utilizaram milnaciprano ( $n= 516$ ) ou placebo ( $n= 509$ ).	O milnaciprano causou uma redução dos sintomas dolorosos em pacientes com depressão independente da gravidade. (87,2 95%IC:76,3 -95,2) em pacientes com depressão leve, e (85,7 95%IC: 76-94,7) em paciente com depressão grave.
Arnold et al. <sup>11</sup> (2011)	Estudo Experimental (Ensaio Clínico Randomizado)	530 pacientes em sua maioria do sexo feminino foram randomizados: duloxetina 60mg -120mg ao dia ( $n=263$ ) e placebo ( $n=267$ ).	O tratamento com duloxetina melhorou significativamente as múltiplas dimensões da fadiga em pacientes com fibromialgia. ( $p < 0,05$ )

**Continuação - Tabela 1:** Autores, ano de publicação, descrição do estudo, amostra, achados principais do estudo.

<b>Autor/ ano</b>	<b>Tipo de estudo</b>	<b>Amostra</b>	<b>Achados Principais</b>
García-Campayo et al. <sup>12</sup> (2009)	Estudo Experimental (Ensaio Clínico Randomizado)	180 pacientes sem tratamento psicológico e farmacológico prévio em 29 centros de saúde de atenção primária na cidade de Zaragoza, Espanha. Os pacientes fizeram uso de terapia psicológica e farmacológica: pregabalina (300-600 mg / dia), com adição de duloxetina (60-120 mg / dia) quando houver depressão comórbida).	A eficácia da farmacologia e psicologia na sintomatologia da fibromialgia foram demonstrados, apesar o efeito do tamanho sendo bastante limitado.
Gendreau et al. <sup>13</sup> (2005)	Estudo Experimental (Ensaio Clínico Randomizado)	125 pacientes randomizados receberam milnaciprano em dose única (n=46), milnaciprano duas vezes ao dia (n=51) no máximo 191mg e placebo (n=28).	As taxas de resposta para os pacientes que receberam milnaciprano foram iguais naqueles sem depressão. (P<0,05)
McIntyre et al. <sup>14</sup> (2014)	Estudo Experimental (Ensaio Clínico Randomizado)	120 adultos não psicóticos de ambos os sexos utilizaram quetiapina de liberação prolongada. 38 de 61 pacientes no grupo quetiapina XR e 34 de 59 pacientes no grupo placebo.	A depressão, dor e qualidade de vida melhoram significativamente com a quetiapina XR em comparação com o placebo em pacientes com diagnóstico duplo de TDM e fibromialgia. (0,4 95% CI: 0,7 -0,1) (P=0,019)
Moore et al. <sup>15</sup> (2013)	Estudo Experimental (Ensaio Clínico Randomizado)	4349 pacientes foram randomizados e utilizaram duloxetina no grupo osteoartrite (n=1011), FM (n= 1332), dor crônica lombar (n=982), neuropatia diabética (n=1024).	A maioria dos pacientes teve mais de 50% de melhoria na resposta de relato da dor.NNT 9,3 (95%IC: 6,6-16).
Heymann, Helfenstein and Feldman <sup>16</sup> (2001)	Estudo Experimental (Ensaio Clínico Randomizado)	Cento e dezoito pacientes com fibromialgia foram divididos aleatoriamente em três grupos, amitriptilina (n = 40), nortriptilina (n = 38) e placebo (n = 40), e foram administrados às cegas 25 mg do tratamento na hora de dormir por 8 semanas.	Após 8 semanas, os três grupos melhoraram em todos os parâmetros incluindo o número do concurso pontos (NTP), pontuação FIQ e melhoria global conforme relatado pelos pacientes em uma escala verbal (VSGI).: 36,5% do grupo da amitriptilina, 26,7% da nortriptilina, e 24% do grupo placebo.
Kim, Landon and Solomon <sup>17</sup> (2013)	Estudo Prospectivo (Coorte)	74.378 pacientes com diagnóstico de FM, iniciaram: amitriptilina (n=13.404), duloxetina (n=18.420), gabapentina (n=23.268), pregabalina (n= 19.286).	Depressão 2,14 (IC 95%: 2,02-2,23) e ansiedade 1,32 (IC 95%: 1,25-1,40) foram fatores significativos para iniciar duloxetina em comparação com gabapentina.

**Continuação -Tabela 1:** Autores, ano de publicação, descrição do estudo, amostra, achados principais do estudo.

<b>Autor/ ano</b>	<b>Tipo de estudo</b>	<b>Amostra</b>	<b>Achados Principais</b>
Tabeeva et al. <sup>18</sup> (1998)	Estudo Prospectivo (Coorte)	23 pacientes com fibromialgia. Grupo 1: administração de mianserina (Lerivon®). Grupo 2: administração de ibuprofeno (Nurofen.®). Grupo 3: fototerapia.	A administração de mianserina (Lerivon®) ou ibuprofeno (Nurofen.®) promoveu o aumento dos limiares de dor. Há necessidade de terapia complexa aos pacientes com FM, incluindo administração de antidepressivos e analgésicos do grupo AINE.
Freedenfeld et al. <sup>19</sup> (2006)	Estudo Retrospectivo (Caso-controle)	Os prontuários de 51 pacientes com FM tratados com olanzapina.	Em geral, a olanzapina pode, em certos pacientes, melhorar os sintomas associados à fibromialgia (ansiedade e distúrbios do sono). P<0,05
Rivera et al. <sup>20</sup> (2012)	Estudo Prospectivo (Coorte)	232 pacientes, maioria do sexo feminino com introdução de anticonvulsivantes ou antidepressivos.	A introdução de anticonvulsivantes ou antidepressivos, de forma isolada ou combinada, produz uma melhora clínica significativa em pacientes com FM. -0,68 (IC 9%: -1,16; -0,19)
Calandre et al. <sup>21</sup> (2011)	Estudo Quase-experimental (Ensaio Aberto)	66 pacientes receberam a trazodona (1a fase) e 41 pacientes aceitaram receber a pregabalina associada (2a fase).	O tratamento com trazodona melhorou significativamente a gravidade global da fibromialgia, a depressão, bem como a interferência da dor nas atividades de vida diária. Efeito na dor associada a pregabalina. P<0,0001
Calandre et al. <sup>22</sup> (2014)	Estudo Quase-experimental (Ensaio Aberto)	90 pacientes com FM foram randomizados para receber quetiapina XR (n = 45) na dose de 50 a 300 mg/dia ou amitriptilina (n = 45) na dose de 10 a 75 mg/dia por um período de 16 semanas.	Os resultados indicam que a quetiapina XR não conseguiu fornecer eficácia semelhante à amitriptilina e é pouco tolerada.
Dwight et al. <sup>23</sup> (1998)	Estudo Quase-experimental (Ensaio Aberto)	15 pacientes com transtornos depressivos que completaram 8 semanas de ensaio aberto com uso da Venlanfaxina.	Seis (55%) de 11 participantes experimentaram uma redução > ou = 50% dos sintomas de fibromialgia.
Rico-Villademoros et al. <sup>24</sup> (2012)	Estudo Quase-experimental (Ensaio Aberto)	Amisulprida foi adicionado em 40 pacientes que atendiam aos critérios para fibromialgia	A amisulprida não parece oferecer nenhum benefício aos pacientes com fibromialgia.

## DISCUSSÃO

Dos 23 artigos selecionados, 13 são ensaios clínicos randomizados, três são estudos de coorte, um estudo de caso-controle e seis ensaios abertos. Dos ensaios clínicos randomizados, cinco utilizaram como amostra apenas indivíduos do sexo feminino<sup>2,5-8</sup>. Oito utilizaram amostra de ambos os sexos<sup>1,9-15</sup>, porém, a prevalência da amostra foi maior para o sexo feminino. Percebeu-se que não há uma uniformidade entre os ensaios clínicos quando se trata de faixa etária da amostra. A maioria dos estudos clínicos randomizados não especificou a raça dos pacientes, entretanto quatro artigos citaram que a quase totalidade da amostra eram de indivíduos caucasianos<sup>1,2,7,9</sup>.

As medicações psicotrópicas utilizadas nesses estudos foram: acetil L-carnitina, duloxetine, quetiapina, milnaciprano, pregabalina, amitriptilina, nortriptilina. Apenas um artigo citou a acetil L-carnitina como medicação promissora no tratamento da FM<sup>5</sup> enquanto 6 artigos testaram a duloxetine como droga eficaz na FM<sup>1,2,5,10,11,14</sup>. Dois estudaram a quetiapina<sup>7,13</sup>. Quatro testaram a eficácia do milnaciprano<sup>6,8,9,12</sup>. Apenas 1 citou a pregabalina como medicação usada na amostra<sup>11</sup> e um utilizou a amitriptilina e nortriptilina<sup>15</sup>.

Em relação aos estudos longitudinais, apenas dois artigos não especificam o sexo<sup>16,17</sup>. Dois estimaram uma média de idade de 44 anos e de 47,7 (desvio padrão  $\pm$  8,6 anos)<sup>18,19</sup>. Nenhum desses quatro estudos fez referência a uma raça específica. As medicações utilizadas foram amitriptilina, duloxetine, gabapentina e pregabalina<sup>16</sup>. Pregabalina com associação a trazodona<sup>19</sup>, olanzapina<sup>18</sup> e antidepressivo tetracíclico Lerivon<sup>17</sup>.

Dentre os estudos abertos, cinco deles fazem referência a ambos os sexos na escolha da amostra<sup>2,20-23</sup>. Quatro estudos especificavam a faixa etária de pessoas maiores de 18 anos<sup>4,21-23</sup>. Em nenhum dos quatro artigos foi citada a raça da amostra e as medicações estudadas foram bem distintas: quetiapina XR e amitriptilina<sup>21</sup>, mirtazapina<sup>3</sup>, Agomelatina<sup>4</sup>, trazodona e pregabalina<sup>20</sup>, venlafaxina<sup>22</sup>, amilssuprida<sup>23</sup>.

### Ensaios clínicos randomizados

#### Sexo feminino ou ambos os sexos em uso de Duloxetine

Leombruni *et al.*<sup>5</sup> utilizaram a acetil L-carnitina e duloxetine demonstrando eficácia terapêutica de ambas medicações no controle dos sintomas da FM. Arnold *et al.*<sup>2</sup>, verificaram que o uso da duloxetine na dose de 60mg, em 12 semanas, teve impacto positivo e independente sobre a intensidade da dor e do humor em comparação com o placebo. Já Moore *et al.*<sup>14</sup> demonstraram que as taxas de resposta com o uso da duloxetine atingiram 28% logo na segunda semana após o início do uso quando comparado ao placebo que atingiram uma redução da dor na ordem de 18% após 6 semanas de uso.

García-Campayo *et al.*<sup>11</sup> afirmaram que intervenções farmacológicas e dos tratamentos psicoterápicos para a fibromialgia foram eficazes e a catastrofização foi considerada uma das mais importantes variáveis moduladoras na experiência da dor.

Mease *et al.*<sup>1</sup> utilizaram a mesma dose da duloxetine do estudo de García-Campayo<sup>11</sup> variando a dose de

60-120mg dia. Os pacientes que fizeram uso de doses maiores do antidepressivo apresentaram uma taxa maior de abandono devido aos efeitos colaterais, como visão turva, retenção urinária, sedação e ganho de peso. Houve uma melhoria sustentada na pontuação média da dor em pacientes que permaneceram na dose de 60mg dia ou que aumentaram a dose. Já Arnold *et al.*<sup>10</sup> verificaram que o tratamento com a duloxetine melhorou significativamente as múltiplas dimensões da fadiga, incluindo dor, ansiedade, humor deprimido, rigidez e dificuldades no sono.

#### Sexo feminino ou ambos os sexos em uso de Quetiapina

McIntyre *et al.*<sup>13</sup> mostraram que a quetiapina foi bem tolerada na dose média de 224mg por dia, apesar de provocar alterações no perfil lipídico (elevação de triglicerídeos e redução do HDL) e ganho de peso quando comparado com o placebo, entretanto essas mudanças são consistentes com o perfil metabólico esperado da droga.

Potvin *et al.*<sup>7</sup> também mostraram que a quetiapina foi eficaz sobre os distúrbios do sono, revelando melhorias significativas nos itens “descansado”, “ansioso” e “depressivo”. Entretanto, não foi encontrado quaisquer benefícios sobre os sintomas físicos da FM. Os efeitos adversos encontrados nos pacientes foram elevação dos triglicerídeos, diminuição do colesterol HDL, sonolência, boca seca, entre outros, alguns deles congruentes com os achados no estudo de McIntyre *et al.*<sup>13</sup>. Para que a quetiapina possa ter um efeito analgésico sobre os sintomas físicos da FM, alterando, portanto, o desfecho dos pontos dolorosos, os autores sugerem que a dose deva ser elevada variando de 150 a 300mg/dia<sup>7</sup>.

#### Sexo feminino ou ambos os sexos em uso de Milnaciprano

O milnaciprano, um antidepressivo não seletivo de receptação de serotonina e noradrenalina, foi utilizado por Matthey *et al.*<sup>6</sup> para tratamento do componente doloroso da FM. Observaram-se que a medicação reduz a dor e melhora a qualidade de vida na FM independente do estado emocional dos pacientes. Arnold *et al.*<sup>9</sup> mostraram que os pacientes que receberam milnaciprano (MNL) na dose de 100mg por dia tiveram uma melhora do humor e da dor. O estudo de Gendreau *et al.*<sup>12</sup> a droga também foi bem tolerada, não havendo nenhum evento adverso grave. O estudo de Jensen *et al.*<sup>8</sup> também alegou que o MNL está correlacionado com a redução da dor clínica.

#### Ambos os sexos em uso de Amitriptilina e Nortriptilina

Heymann, Helfebstein and Feldman<sup>15</sup> observaram que os pacientes que utilizaram 25 mg nos grupos da amitriptilina, nortriptilina e placebo em 8 semanas tiveram uma melhora na sintomatologia da FM. A melhora foi observada em 36,5% no grupo da amitriptilina, 26,7% no grupo da nortriptilina e 24% no grupo do placebo.

#### Estudos Longitudinais

Kim, Landon and Solomon<sup>16</sup> mostraram que depressão e ansiedade foram fatores significativos para iniciar duloxetine em comparação com gabapentina.

Dor abdominal, distúrbio do sono e artrite inflamatória aumentou significativamente a chance do paciente ser tratado com pregabalina em comparação com gabapentina. Esses achados sugerem que a maioria dos pacientes com FM e em uso de uma das quatro medicações prescritas estavam fazendo uso de doses inadequadas, demonstrando assim a necessidade de melhorar a gestão global da fibromialgia no que diz respeito à educação do paciente, titulação de dose adequada para tratamentos farmacológicos e estratégias de gestão não farmacológica, como o exercício aeróbio.

Rivera *et al.*<sup>19</sup> verificaram que a administração de um antidepressivo ou de um anticonvulsivante melhora a sintomatologia do paciente. Entretanto, quando adicionadas as duas classes de medicações ao mesmo tempo (pregabalina e trazodona), o efeito na melhora dos sintomas da FM aumenta em 50% quando comparado ao uso isolado do antidepressivo e em até 100% quando comparado ao uso isolado do anticonvulsivante.

O estudo retrospectivo de Freedendfeld *et al.*<sup>18</sup> observaram que a olanzapina foi eficaz em melhorar os sintomas da FM em pacientes que tiveram sucesso limitado com outras modalidades de tratamento.

Tabeeva *et al.*<sup>17</sup> mostraram efeito clínico na diminuição da intensidade da síndrome algica e as manifestações autonômicas, bem como a melhora do sono noturno no grupo que utilizou o antidepressivo mianserina (Lerivon®). A administração de mianserina (Lerivon®) ou ibuprofeno (Nurofen®) promoveu o aumento dos limiares de dor (de acordo com os dados do reflexo flexor nociceptivo).

## Estudos Abertos

Calandre *et al.*<sup>21</sup> compararam a eficácia e a tolerabilidade da quetiapina de liberação prolongada (Seroquel XR®) e da amitriptilina no tratamento da fibromialgia. Evidenciou-se ao longo do estudo que a quetiapina XR é pouco tolerada e não fornece eficácia semelhante à amitriptilina em pacientes com FM.

Bruno *et al.*<sup>4</sup> mostraram que a agomelatina foi bem tolerada, sendo eficaz na redução da dor, distúrbio do sono, fadiga diurna e depressão apesar de não ter apresentado um impacto significativo sobre as características neuropsicológicas (sintomas executivos/cognitivos).

O estudo aberto de Calandre *et al.*<sup>21</sup> mostraram que o tratamento com a trazodona melhorou significativamente a gravidade global da fibromialgia, a depressão e o impacto da dor nas atividades de vida diária, sem demonstrar um efeito direto sobre os sintomas dolorosos. A pregabalina teve atuação adicional na melhora da dor física quando em associação com a trazodona.

Samborski, Lezanska-Szpera and Rybakowski<sup>3</sup> demonstraram que a mirtazapina na dose de 30mg por dia é eficaz na redução da intensidade da dor, distúrbios do sono, fadiga, intensidade dos sintomas vegetativos e funcionais, sendo o efeito mais robusto da medicação sobre a qualidade do sono.

Dwight *et al.*<sup>22</sup> utilizaram a venlafaxina na dose de 150 a 300mg. Escalas visuais analógicas individuais de dor, fadiga, qualidade do sono, sensação ao acordar e rigidez matinal, mostraram melhora significativa, porém esse estudo teve uma amostra muito reduzida, limitando seus resultados.

Rico-Villademoros *et al.*<sup>23</sup> demonstraram que a amissulprida não parece oferecer nenhum benefício aos pacientes com fibromialgia. Amissulprida foi mal tolerada pelos participantes do estudo.

As medicações utilizadas nos estudos foram: acetil L-carnitina, duloxetina, quetiapina, milnaciprano, pregabalina, amilssuprida, venlafaxina, mianserina (Lerivon®), mirtazapina, agomelatina. A maioria dos artigos selecionados possuíam informações claras acerca da amostra, tipo e duração do estudo, mas não possuíam conclusões definitivas acerca dos desfechos do tratamento com as medicações estudadas. Boa parte dos estudos contava com a amostra feminina e caucasiana possivelmente por ser o grupo de pacientes mais atingidos pela condição.

## Perceptiva Clínica O que há de novo?

Viu-se que para sucesso no tratamento, os antidepressivos estão bem empregados a exemplo da duloxetina e do milnaciprano que vem para romper com a ideologia ultrapassada de que a medicação padrão-ouro no tratamento da fibromialgia seja a amitriptilina. Além dos antidepressivos, viu-se que antipsicóticos e anticonvulsivantes também podem ser aliados dos pacientes para melhora da qualidade de vida, quando em uso isolado ou em combinação com os inibidores de recaptação de serotonina ou noradrenalina.

## Quais são as implicações clínicas?

A melhora da qualidade de vida dos pacientes desse estudo estava diretamente ligada aos menores níveis de dor. A maioria dos efeitos adversos não foi impedimento para a continuação dos estudos e estavam relacionados diretamente ao aumento da dose das medicações. Dessa forma, cada vez mais, médicos e pacientes estão percebendo a necessidade de um atendimento multidisciplinar da fibromialgia. O conhecimento dos psicotrpicos utilizados no tratamento, incluindo a eficácia das diferentes das classes e os efeitos adversos encontrados após sua administração são importantes para o manejo da patologia, tendo em vista que grande parte dos pacientes não apresentaram efeitos colaterais graves e tiveram boa tolerabilidade.

## CONCLUSÃO

Antidepressivos foram à classe medicamentosa mais bem tolerada, mas antipsicóticos, anticonvulsivantes e outros medicamentos mais recentes como a agomelatina fizeram parte do estudo das principais drogas usadas na prática clínica, com resposta clínica satisfatória e baixos riscos de efeitos adversos.

## REFERÊNCIAS

1. Mease PJ, Russell IJ, Kajdasz DK, Wiltse CG, Detke MJ, Wohlreich MM, et al. Segurança a longo prazo, tolerabilidade e eficácia da duloxetina no tratamento da fibromialgia. *Seminários em Artrite e Reumatismo*. junho de 2010; 39(6): 454-64.
2. Arnold LM, Rosen A, Pritchett YL, D'Souza DN, Goldstein DJ, Iyengar S, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of duloxetine in the treatment of women with fibromyalgia with or without major depressive disorder. *Pain*. dezembro de 2005; 119 (1-3): 5-15.
3. Samborski W, Lezańska-Szpera M, Rybakowski JK. Effects of antidepressant mirtazapine on fibromyalgia symptoms. *Rocz Akad Med Białymst*. 2004; 49:265-9.
4. Bruno A, Micò U, Lorusso S, Cogliandro N, Pandolfo G, Caminiti M, et al. Agomelatine in the treatment of fibromyalgia: a 12-week, open-label, uncontrolled preliminary study. *Journal of Clinical Psychopharmacology*. agosto de 2013; 33 (4): 507-11.
5. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The prisma Group. Principais itens para relatar revisões sistemáticas e meta-análises: A recomendação PRISMA. *Epidemiol. Serv. Saúde*. 2015; 24 (2): 335-342.
6. Leombruni P, Miniotti M, Colonna F, Sica C, Castelli L, Bruzzone M, et al. A randomised controlled trial comparing duloxetine and acetyl L-carnitine in fibromyalgic patients: preliminary data. *Clin Exp Rheumatol*. 2015; 33 (1 Suppl 88).
7. Matthey A, Cedraschi C, Piquet V, Besson M, Chabert J, Daali Y, et al. Dual reuptake inhibitor milnacipran and spinal pain pathways in fibromyalgia patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pain Physician*. outubro de 2013; 16 (5): E553-562.
8. Potvin S, Morin M, Cloutier C, Gendron A, Bissonnette A, Marchand S. Add-on treatment of quetiapine for fibromyalgia: a pilot, randomized, double-blind, placebo-controlled 12-week trial. *Journal of Clinical Psychopharmacology*. outubro de 2012; 32 (5): 684-7.
9. Jensen KB, Petzke F, Carville S, Choy E, Fransson P, Gracely RH, et al. Segregating the cerebral mechanisms of antidepressants and placebo in fibromyalgia. *The Journal of Pain*. dezembro de 2014; 15 (12): 1328-37.
10. Arnold LM, Palmer RH, Gendreau RM, Chen W. Relationships among pain, depressed mood, and global status in fibromyalgia patients: post hoc analyses of a randomized, placebo-controlled trial of milnacipran. *Psychosomatics*. julho de 2012; 53 (4): 371-9.
11. Arnold LM, Wang F, Ahl J, Gaynor PJ, Wohlreich MM. Improvement in multiple dimensions of fatigue in patients with fibromyalgia treated with duloxetine: secondary analysis of a randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Res Ther*. 2011; 13 (3): R86.
12. García-Campayo J, Serrano-Blanco A, Rodero B, Magallón R, Alda M, Andrés E, et al. Effectiveness of the psychological and pharmacological treatment of catastrophization in patients with fibromyalgia: a randomized controlled trial. *Trials*. dezembro de 2009; 10 (1): 24.
13. Gendreau RM, Thorn MD, Gendreau JF, Kranzler JD, Ribeiro S, Gracely RH, et al. Efficacy of milnacipran in patients with fibromyalgia. *J Rheumatol*. outubro de 2005; 32 (10): 1975-85.
14. McIntyre A, Paisley D, Kouassi E, Gendron A. Quetiapine fumarate extended-release for the treatment of major depression with comorbid fibromyalgia syndrome: a double-blind, randomized, placebo-controlled study: quetiapine xr for patients with mdd and fibromyalgia. *Arthritis & Rheumatology*. fevereiro de 2014; 66 (2): 451-61.
15. Moore RA, Cai N, Skljarevski V, Tölle TR. Duloxetine use in chronic painful conditions - Individual patient data responder analysis. *European Journal of Pain (United Kingdom)* [Internet]. 2014 Jan [cited 2021 May 24]; 18(1): 67-75. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23733529>.
16. Heymann RE, Helfenstein M, Feldman D. A double-blind, randomized, controlled study of amitriptyline, nortriptyline and placebo in patients with fibromyalgia. An analysis of outcome measures. *Clin Exp Rheumatol*. 2001 Nov-Dec-PubMed [Internet]. [cited 2021 May 24]; 19(6):697-702. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11791642>.
17. Kim SC, Landon JE, Solomon DH. Clinical characteristics and medication uses among fibromyalgia patients newly prescribed amitriptyline, duloxetine, gabapentin, or pregabalin. *Arthritis Care and Research [Internet]*. 2013 Nov [cited 2021 May 24]; 65(11): 1813-9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23861291>.
18. Tabeeva GR, Levin Ial, Korotkova SB, Khanunov IG. Lechenie fibromialgii [Tratamento da fibromialgia]. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*. 1998 [cited 2021 May 24]; 98(4): 40-3. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9606898>.

19. Rivera J, Vallejo MÁ, Esteve-Vives J, Alegre C, Belenguer R, Belmonte M, et al. Estrategias de prescripción de fármacos en el tratamiento de pacientes con fibromialgia. *Reumatología Clínica* [Internet]. 2012 Jul [cited 2021 May 24];8(4):184–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22609004>.
20. Freedenfeld RN, Murray M, Fuchs PN, Kiser RS. Decreased pain and improved quality of life in fibromyalgia patients treated with olanzapine, an atypical neuroleptic. *Pain Practice* [Internet]. 2006 Jun [cited 2021 May 24]; 6(2): 112–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17309719>.
21. Calandre EP, Morillas-Arques P, Molina-Barea R, Rodriguez-Lopez CM, Rico-Villademoros F. Trazodone plus pregabalin combination in the treatment of fibromyalgia: A two-phase, 24-week, open-label uncontrolled study. *BMC Musculoskeletal Disorders* [Internet]. 2011 [cited 2021 May 24];12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21575194>.
22. Calandre EP, Rico-Villademoros F, Galán J, Molina-Barea R, Vilchez JS, Rodriguez-Lopez CM, et al. Quetiapine extended-release (Seroquel-XR) versus amitriptyline monotherapy for treating patients with fibromyalgia: A 16-week, randomized, flexible-dose, open-label trial. *Psychopharmacology* [Internet]. 2014 [cited 2021 May 24]; 231(12): 2525–31. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24398824>.
23. Dwight MM, Arnold LM, O'Brien H, Metzger R, Morris-Park E, Keck PE. An open clinical trial of venlafaxine treatment of fibromyalgia. *Psychosomatics* [Internet]. 1998 [cited 2021 May 24];39(1):14–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9538670>.
24. Rico-Villademoros F, Rodriguez-Lopez CM, Morillas-Arques P, Vilchez JS, Hidalgo J, Calandre EP. Amisulpride in the treatment of fibromyalgia: An uncontrolled study. *Clinical Rheumatology* [Internet]. 2012 Sep [cited 2021 May 24]; 31(9): 1371–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2>.

## Abstract

**Introduction:** The treatment of fibromyalgia is evolving, and more and more drugs are available on the market.

**Objective:** To verify the response, tolerability, and adverse events of the use of psychotropic drugs in the treatment of fibromyalgia.

**Methods:** A systematic review of articles on fibromyalgia and psychotropic medications were carried out, indexed in the MEDLINE database (PUBMED) with the MeSH terms: “fibromyalgia”, “psychotropic drugs,” and “treatment outcome”. Of the 89 studies identified, 23 met the eligibility criteria.

**Results:** It has been seen that some classes of psychotropic medications have significantly improved patients' painful episodes, which have an important positive impact on quality of life. Thus, it was realized that the pharmacological treatment of psychiatric disorders associated with fibromyalgia improves the condition of the patient's acceptance of the disease. Most medications had a good impact on the patient's quality of life without major side effects. It is known that adverse events are proportional to the dose of psychotropics, so for each patient, it is necessary to individualize the conduct.

**Conclusion:** Antidepressants were the best-tolerated drug class, but antipsychotics, anticonvulsants, and other more recent drugs such as agomelatine were part of the study of the main drugs used in clinical practice.

**Keywords:** fibromyalgia, psychotropics, treatment outcome.

©The authors (2021), this article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated.