



## Uma abordagem geral da Fibromialgia: revisão de literatura

A general approach to Fibromyalgia: literature review

Un enfoque general de la Fibromialgia: revisión de la literatura

Italo Bernardes de Athayde<sup>1</sup>, Ester Tannus da Fonseca Marques<sup>1</sup>, João Pedro de Resende Côrtes<sup>1</sup>.

### RESUMO

**Objetivo:** Analisar as características da Fibromialgia (FM). **Revisão bibliográfica:** A FM é definida como dor crônica generalizada e não degenerativa, persistindo por mais de 3 meses, sem qualquer lesão orgânica óbvia e é comumente acompanhada por sintomas adicionais, como rigidez articular, fadiga, distúrbios do sono, disfunção cognitiva e depressão. A prevalência da FM está entre 2-8% da população, sendo a terceira doença reumática mais comum. A proporção de pacientes com fibromialgia do sexo feminino e masculino é relatada como 9:1 e a faixa etária mais surge é a de indivíduos entre 30 e 35 anos. Os medicamentos Duloxetina, Milnaciprano, e Pregabalina são aprovados para o tratamento. **Considerações finais:** A FM é uma síndrome complicada caracterizada por dor crônica, rigidez articular, fadiga, interrupção do sono, disfunção cerebral e depressão com grande comprometimento da qualidade de vida dos pacientes e peso econômico no sistema de assistência médica. Sua patogênese não é bem conhecida, e seu diagnóstico é apenas clínico. O tratamento é feito com antidepressivos e anticonvulsivantes, além de terapias não farmacológicas como atividade física.

**Palavras-chave:** Fibromialgia, Dor crônica, Reumatologia.

### ABSTRACT

**Objective:** To analyze the characteristics of Fibromyalgia (FM). **Bibliographic review:** FM is defined as chronic, generalized, non-degenerative pain, persisting for more than 3 months, without any obvious organic damage and is commonly accompanied by additional symptoms such as joint stiffness, fatigue, sleep disturbances, cognitive dysfunction and depression. The prevalence of FM is between 2-8% of the population, being the third most common rheumatic disease. The proportion of female and male fibromyalgia patients is reported as 9:1 and the most common age group is individuals between 30 and 35 years old. The drugs Duloxetine, Milnacipran, and Pregabalin are approved for treatment. **Final considerations:** FM is a complicated syndrome characterized by chronic pain, joint stiffness, fatigue, sleep disruption, brain dysfunction, and depression, with great impairment of patients' quality of life and economic burden on the health care system. Its pathogenesis is not well known, and its diagnosis is only clinical. Treatment is with antidepressants and anticonvulsants, in addition to non-pharmacological therapies such as physical activity.

**Key words:** Fibromyalgia, Chronic pain, Rheumatology.

### RESUMEN

**Objetivo:** Analizar las características de la Fibromialgia (FM). **Revisión bibliográfica:** La FM se define como un dolor crónico, generalizado, no degenerativo, que persiste durante más de 3 meses, sin ningún daño

<sup>1</sup> Universidade de Vassouras (UV), Vassouras – RJ.

orgânico evidente y que suele acompañarse de síntomas adicionales como rigidez articular, fatiga, trastornos del sueño, disfunción cognitiva y depresión. La prevalencia de FM está entre el 2-8% de la población, siendo la tercera enfermedad reumática más común. Se informa que la proporción de pacientes con fibromialgia femeninos y masculinos es de 9:1 y el grupo de edad más común son las personas de entre 30 y 35 años. Los medicamentos Duloxetine, Milnacipran y Pregabalin están aprobados para el tratamiento. **Consideraciones finales:** La FM es un síndrome complicado caracterizado por dolor crónico, rigidez articular, fatiga, interrupción del sueño, disfunción cerebral y depresión, con gran deterioro de la calidad de vida de los pacientes y carga económica para el sistema de salud. Su patogenia no es bien conocida y su diagnóstico es únicamente clínico. El tratamiento es con antidepresivos y anticonvulsivantes, además de terapias no farmacológicas como la actividad física.

**Palabras clave:** Fibromialgia, Dolor crónico, Reumatología.

## INTRODUÇÃO

Uma proporção considerável da população geral sofre de sintomas de dor; estudos populacionais mostraram que 10% a 55% da população experimentam diversos sintomas de dor crônica em um determinado momento. A Fibromialgia (FM) é uma síndrome de dor crônica não degenerativa comum e complexa que afeta entre 2% e 4% da população mundial, sendo a prevalência maior em mulheres com idade entre 50 a 80 anos, chegando a 7% (PARK DJ e LEE SS, 2017; NADAL-NICOLÁS Y, et al., 2020; ATZENI F, et al., 2019).

A FM é definida como dor crônica generalizada, persistindo por mais de 3 meses, sem qualquer lesão orgânica óbvia. A FM é comumente acompanhada por sintomas adicionais, como rigidez articular, fadiga, distúrbios do sono, disfunção cognitiva e depressão (PARK DJ e LEE SS, 2017; GIORGI V, et al., 2022). A FM é uma manifestação principalmente de alterações do sistema nervoso central (SNC) decorrentes de uma complexa interação de fatores biológicos e psicossociais (LUMLEY MA, et al., 2017; COLLADO A, et al., 2021).

A etiologia subjacente da fibromialgia permanece obscura. Embora se acredite que fatores genéticos e hormonais, entre outros, desempenhem um papel em pacientes com fibromialgia, a sensibilização central é considerada o principal mecanismo (BOULIS M, et al., 2021). A sensibilização central refere-se ao embotamento das vias inibitórias da dor e alterações nos níveis de neurotransmissores, levando ao processamento anormal de sinais sensoriais no Sistema Nervoso Central (SNC), eventualmente diminuindo o limiar da dor e amplificando as sensações dos sinais normais, causando dor crônica (PARK DJ e LEE SS, 2017).

A complexa gama de sintomas da fibromialgia perpassa por três esferas: campo da saúde física (envolvendo o sistema muscular e esquelético), meios de regulação da dor (sistema neurológico e endócrino) além de fatores associados à saúde mental e bem-estar psicológico. As atividades da vida diária de um indivíduo podem ser profundamente afetadas pela fibromialgia. É uma condição que causa incapacidade com altos custos diretos (por exemplo, custos de terapia medicamentosa e cuidados de saúde) e custos indiretos (por exemplo, perda de produtividade) (NADAL-NICOLÁS Y, et al., 2020; MASCARENHAS RO, et al., 2021; BOULIS M, et al., 2021).

A FM é reconhecida como um grande problema de saúde pública. Dessa maneira, torna-se imperativo o estudo da fibromialgia a fim de propiciar adequado diagnóstico e um tratamento eficaz para a dor e outros sintomas incapacitantes. O objetivo do estudo foi analisar as características da Fibromialgia.

## REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

### Definição e epidemiologia

A fibromialgia é uma síndrome de dor crônica generalizada que exhibe dor espontânea sem estímulos externos e é caracterizada por aumento da sensibilidade a estímulos dolorosos, bem como a estímulos não dolorosos (hiperalgesia e alodinia, respectivamente) (CONVERSANO C, et al., 2019). A Organização Mundial da Saúde (OMS) lançou recentemente a nova Classificação Internacional de Doenças (CID-11), no qual a

fibromialgia foi classificada em um novo grupo, Dor Primária Crônica, enquanto dor neuropática, dor crônica relacionada ao câncer e outros tipos de dor são classificadas como Dor Secundária Crônica, pois são pelo menos inicialmente concebidas como um sintoma (UEDA H, 2019).

A prevalência da FM está entre 2-8% da população. É a terceira doença reumática mais comum depois da lombalgia e da osteoartrite. Não há evidência de variação entre países, culturas e etnias. Geralmente está presente em mulheres jovens, mas pode afetar qualquer sexo ou idade (KHAMISY-FARAH R, et al., 2021; BOULIS M, et al., 2021). A proporção de pacientes com fibromialgia do sexo feminino e masculino é relatada como 9:1 nos países ocidentais (UEDA H, 2019). A faixa etária em que a FM geralmente aparece é entre 30 e 35 anos (SIRACUSA R, et al., 2021).

Os cuidados com a fibromialgia e as comorbidades exigem recursos e custos de saúde significativos. Os custos de saúde incluem visitas de saúde e hospitalizações, produtos farmacêuticos e extensos testes de diagnóstico. Em média, os indivíduos com fibromialgia fazem 10 a 18 consultas de cuidados primários por ano e são hospitalizados a cada 3 anos (KIM SY, et al., 2019).

### Fisiopatologia

A fisiopatologia da FM não é bem elucidada. Entretanto, supõe-se que os sintomas da FM estejam associados a diversas alterações metabólicas, genéticas, alterações no eixo hipotalâmico e aumento do cortisol, disfunção mitocondrial e estresse oxidativo e alterações no SNC, com ativação de células gliais no líquido cefalorraquidiano (SILVA AR, et al., 2019; ERDRICH S, et al., 2020).

A FM está relacionada a um problema de processamento da dor no cérebro. Na maioria dos casos, os pacientes tornam-se hipersensíveis à dor. A constante hipervigilância à dor também pode estar associada a problemas psicológicos. As principais alterações observadas na FM são disfunções na neurotransmissão monoaminérgica, levando a níveis elevados de neurotransmissores excitatórios, como glutamato e substância P, e diminuição dos níveis de serotonina e norepinefrina na medula espinhal ao nível das vias antinociceptivas descendentes. Outras anomalias observadas são a desregulação da dopamina e a atividade alterada de opióides cerebrais endógenos. Tomados em conjunto, esses fenômenos parecem explicar a fisiopatologia central da FM (SIRACUSA R, et al., 2021; RODRÍGUEZ DFG e MENDOZA CA, 2020).

O sistema neuroimune está envolvido no desenvolvimento estrutural do cérebro, função neurocomportamental, envelhecimento e neurodegeneração. Há pesquisas sugerindo que a neuroinflamação é proeminente na síndrome de sensibilização central da FM. Níveis elevados de citocinas no líquido cefalorraquidiano (LCR) foram relatados na FM, e as quimiocinas também foram implicadas (DUQUE L e FRICCHIONE G, 2019).

De fato, a liberação de agentes biologicamente ativos, como quimiocinas e citocinas, leva à ativação do sistema imune inato e adaptativo. Tudo isso se traduz em muitas das características clínicas periféricas relatadas pelos pacientes com FM, como edema e disestesia, que também podem afetar os sintomas centrais, incluindo alterações cognitivas e fadiga. Além disso, os mecanismos fisiológicos relacionados ao estresse e às emoções são considerados condutores a montante da inflamação neurogênica na FM (SIRACUSA R, et al., 2021).

A dor comumente se agrega nas famílias, e estudos anteriores mostraram que a hereditariedade explica até 50% do desenvolvimento da dor crônica. O gene transportador de serotonina ( SLC64A4 ) e o gene do canal vanílico potencial do receptor transitório 2 ( TRPV2 ) são os principais genes responsáveis pela suscetibilidade à dor na FM. O SLC64A4 é caracterizado por um polimorfismo de nucleotídeo único e está associado a condições de dor crônica (por exemplo, distúrbio da articulação mandibular), bem como níveis aumentados de depressão e distúrbios psicológicos relacionados a uma alteração na recaptação de serotonina. O gene TRPV2 é expresso em neurônios mecano- e termo-responsivos na raiz dorsal e nos gânglios do trigêmeo e parece ser responsável pela redução do limiar de dor em pacientes com FM. Outros polimorfismos genéticos que foram identificados e associados à suscetibilidade à FM estão nos genes do transportador de serotonina (5-HTT), catecol-O-metiltransferase (COMT) e serotonina 2A (5-HT2A) (DUQUE L e FRICCHIONE G, 2019; SIRACUSA R, et al., 2021; PARK DJ e LEE SS, 2017).

Pacientes com fibromialgia produzem níveis mais altos de radicais livres nocivos do que pessoas saudáveis e têm uma capacidade antioxidante diminuída, contribuindo para o estresse oxidativo (HAUSER W e FITZCHARLES MA, 2018).

As taxas de adversidades psicossociais ao longo da vida, traumas, dificuldades interpessoais e conflitos emocionais são substancialmente elevadas na FM. Embora os mecanismos exatos que ligam experiências adversas e emoções à FM ainda estejam sendo investigados, a sensibilização e o aumento dos circuitos do SNC que modulam as emoções e a dor provavelmente estão envolvidos de forma proeminente. É importante ressaltar que a falha em processar e resolver de forma adaptativa conflitos e traumas parece gerar sintomas somáticos e psicológicos (LUMLEY MA, et al., 2017).

### **Quadro Clínico e Diagnóstico**

Pacientes com FM queixam-se de dor multifocal, fadiga, insônia e disfunção cognitiva. A dor é o achado predominante; alodinia e hiperalgesia são comuns. Fadiga severa, cognição prejudicada e sono não reparador também são encontrados, juntamente com uma série de outras queixas somáticas. Esses pacientes também apresentam alterações de humor, diminuição da libido e alterações no funcionamento social e ocupacional. A fibromialgia pode envolver a descoloração das pontas dos dedos resultante de um sistema nervoso simpático hiperativo (DUQUE L e FRICCHIONE G, 2019; GOTA CE, 2018).

Enquanto a fadiga é uma queixa comum para indivíduos com fibromialgia, a dor é a característica definidora para diagnosticá-la. Um dos aspectos mais desafiadores da fibromialgia é a natureza variável da dor. Pode estar associada à rigidez matinal, bem como ao aumento da dor ao longo do dia. Pacientes com fibromialgia apresentam funcionamento desregulado do eixo hipotálamo-hipofise-adrenal-córtex e sensibilização central, o que leva ao aumento da sensibilidade à dor. A dor em indivíduos com fibromialgia tem sido associada a maior gravidade da doença, função reduzida e sintomas de fibromialgia. Assim, a dor é um sintoma significativo que pode afetar o funcionamento físico (NADAL-NICOLÁS Y, et al., 2020).

A dor da FM é do tipo centralizada, ou seja, não tem danos identificáveis nos nervos ou tecidos e acredita-se que resulte de desregulação neuronal persistente, vias ascendentes de dor hiperativas e deficiência de vias inibitórias descendentes de dor. Há evidências de alterações bioquímicas nos músculos, possivelmente relacionadas à isquemia crônica e a um sistema nervoso simpático hiperativo. A desregulação do sistema simpatoadrenal e do eixo hipotálamo-hipofisário também tem sido implicada. E a predisposição genética é possível (GOTA CE, 2018).

Além disso, pacientes com FM sofrem desafios de equilíbrio, rigidez, problemas de memória, ansiedade e sensibilidade a ruídos altos, luzes brilhantes, odores e frio. Esses sintomas comprometem a qualidade de vida, impactando os ambientes doméstico e de trabalho e possivelmente levando à perda de produtividade, desemprego e incapacidade (KIM SY, et al., 2019). A FM também pode estar associada a doenças específicas, como infecções, diabetes e doenças reumáticas (SIRACUSA R, et al., 2021).

Os transtornos de humor não são apenas comuns em pacientes com fibromialgia, mas a prevalência de condições psiquiátricas complexas também é elevada. Cerca de 22% dos pacientes têm depressão maior existente e cerca de 58% a desenvolvem durante a vida. Em um estudo com 678 pacientes com fibromialgia, 21% tinham transtorno bipolar. A gravidade da fibromialgia aumenta linearmente com a gravidade da depressão. Pacientes com fibromialgia e um “estilo de equilíbrio de afeto depressivo” relatam mais dor, fadiga, insônia, ansiedade, depressão e função diária diminuída. Dessa forma, a obtenção de uma história psiquiátrica é importante ao avaliar um paciente com sintomas de fibromialgia. Os pacientes devem ser questionados se têm histórico de depressão, ansiedade, transtorno de estresse pós-traumático ou outras condições (GOTA CE, 2018).

O diagnóstico da fibromialgia não requer vários exames laboratoriais, visto que não existem biomarcadores específicos, e de imagem. Os principais indicadores são derivados do histórico do paciente e do exame físico. Considera-se que um paciente tem fibromialgia (satisfaz os critérios de fibromialgia modificados de 2016) se as 3 condições a seguir forem atendidas: (1) Índice de dor generalizada (WPI)  $\geq 7$  e pontuação da escala de gravidade dos sintomas (SSS)  $\geq 5$  OU WPI de 4-6 e pontuação SSS  $\geq 9$ ; (2) dor generalizada, definida como

dor em pelo menos 4 de 5 regiões (superior esquerdo e direito, inferior esquerdo e direito, axial), deve estar presente sabendo-se que dor no maxilar, tórax e abdome não estão incluídos na definição de dor generalizada; (3) os sintomas geralmente estão presentes há pelo menos 3 meses (WOLFE F, et al., 2018; GOTA CE, 2018; SIRACUSA R, et al., 2021).

O índice de dor generalizada é uma contagem resumida do número de 19 regiões dolorosas da Regional Pain Scale (RPS), uma lista autorrelatada de regiões dolorosas. Já a escala de gravidade dos sintomas é a soma dos escores de gravidade de 3 sintomas (fadiga, despertar não revigorado e sintomas cognitivos) (0-9) mais a soma (0-3) do número dos seguintes sintomas que incomodaram o paciente e que ocorreram durante os 6 meses anteriores: (1) Dores de cabeça (0-1), (2) Dor ou câibras na parte inferior do abdome (0-1) e (3) depressão (0-1) (WOLFE F, et al., 2018).

## Tratamento

As diretrizes atuais publicadas sobre o tratamento da fibromialgia defendem unanimemente uma abordagem multidisciplinar, combinando o tratamento farmacológico com modalidades complementares, incluindo terapia cognitivo-comportamental (TCC), treinamento físico aeróbico e de fortalecimento e até terapias de movimento meditativo (DUQUE L e FRICCHIONE G, 2019; TZADOK R e ABLIN JN, 2020).

Em termos de medicamentos, antidepressivos tricíclicos e inibidores da recaptação de serotonina-norepinefrina como a Duloxetina e Milnaciprano (IRSSs) e ligantes  $\alpha 2-\delta$  (Gabapentina e Pregabalina) mostraram eficácia na redução das queixas de dor (DUQUE L e FRICCHIONE G, 2019). Estudos demonstraram que os ISRSs melhoram a dor, a depressão e a qualidade de vida geral. Atualmente, apenas a Duloxetina, o Milnaciprano, e a Pregabalina são recomendados pelo Federal Drug Administration (FDA) dos Estados Unidos para o controle dos sintomas da FM. A grande maioria dos estudos que avaliaram o Milnaciprano mostrou uma melhora significativa nos níveis de dor, além da fadiga (MAFFEI ME, 2020; SARZI-PUTINI P, et al., 2021).

A fibromialgia é resistente ao tratamento com Anti-Inflamatórios Não Esteroidais (AINEs) e morfina, mas apresenta sensibilidade aos medicamentos aprovados. Pregabalina e Duloxetina, apresentam efeitos colaterais como tontura, sonolência ou edema periférico (UEDA H, 2019). Uma meta-análise de ensaios clínicos randomizados sobre pregabalina e gabapentina enfatizou seu efeito na melhora da dor, fadiga, sono e qualidade de vida geral (TZADOK R e ABLIN JN, 2020).

Um outro medicamento usado na melhora dos sintomas é a Ciclobenzaprina, um bloqueador do receptor 5-HT<sub>2</sub>, que atua em uma subfamília de receptores de serotonina e causa relaxamento muscular. Assemelha-se à amitriptilina na estrutura e são comumente usados em pacientes com FM. Uma revisão sistemática da literatura relatou que tem um benefício moderado na melhora dos distúrbios do sono e apenas uma leve melhora na dor (TZADOK R e ABLIN JN, 2020; MAFFEI ME, 2020).

Medicamentos para FM carecem de eficácia para muitos pacientes, portanto, foram desenvolvidas intervenções psicológicas que ajudam os pacientes a aprender habilidades de autogestão para melhorar os sintomas e o funcionamento, particularmente a Terapia Cognitivo-Comportamental (TCC). A TCC foi estudada extensivamente e é considerada o tratamento não farmacológico padrão ouro da FM e é fortemente recomendada nas diretrizes de prática clínica. Uma terapia focada no trauma dentro do TCC é a Terapia de Consciência e Expressão Emocional (EAET). A EAET é projetada para ajudar os pacientes a atribuir sua dor e outros sintomas a mecanismos do SNC emocionalmente ativados e a se conscientizar, experimentar e expressar de forma adaptativa suas emoções decorrentes de adversidade, trauma ou conflito (LUMLEY MA, et al., 2017).

Tratamentos não farmacológicos, especialmente treinamento físico, são recomendados como a primeira opção de tratamento para fibromialgia. As recomendações de tratamento da fibromialgia incluem treinamento individualizado de exercícios adaptados às habilidades físicas de uma pessoa e ao nível de condicionamento em exercícios apreciados ou preferidos pelo indivíduo (KIM SY, et al., 2019; MERRIWETHER EN, et al., 2018). Baseia-se em exercícios aeróbicos, exercícios resistidos para fortalecimento muscular e exercícios de alongamento (ARAÚJO FM e DESANTANA JM, 2019).

Atualmente, a ozonioterapia parece ser um tratamento que pode ser proposto a pacientes com fibromialgia cujos resultados com outras terapêuticas disponíveis, podendo ser considerada como uma terapia complementar. O mecanismo de ação do tratamento com o ozônio é atuar exercendo um estresse oxidativo de forma leve, transitória e controlada, a qual propicia uma regulação positiva dos agentes antioxidantes e além de modular o sistema imune. Por ser um tratamento sem efeitos colaterais, e de acordo com o seu mecanismo de ação a ozonioterapia pode ser amplamente utilizada na terapêutica da fibromialgia (TIRELLI U, et al., 2019).

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

A fibromialgia é uma síndrome complicada caracterizada por dor crônica, rigidez articular, fadiga, interrupção do sono, disfunção cerebral e depressão com grande comprometimento da qualidade de vida dos pacientes e peso econômico no sistema de assistência médica. Sua patogênese não é bem conhecida, e seu diagnóstico é apenas clínico. O tratamento é feito com antidepressivos e anticonvulsivantes, além de terapias não farmacológicas como atividade física.

## REFERÊNCIAS

1. ARAÚJO FM, DESANTANA JM. Physical therapy modalities for treating fibromyalgia. *F1000Res*, 2019; 8:F1000.
2. ATZENI F, et al. One year in review 2019: fibromyalgia. *Clin Exp Rheumatol*, 2019; 116(1): 3-10.
3. BOULIS M, et al. Magnesium and Fibromyalgia: A Literature Review. *J Prim Care Community Health*, 2021; 12: 21501327211038433.
4. COLLADO A, et al. Fibromyalgia. Old opinions versus new knowledge. *Reumatol Clin (Engl Ed)*, 2021; 17(9): 554.
5. CONVERSANO C, et al. A psychoeducational intervention is a treatment for fibromyalgia syndrome. *Clin Exp Rheumatol*, 2019; 116(1): 98-104.
6. DUQUE L, FRICCHIONE G. Fibromyalgia and its New Lessons for Neuropsychiatry. *Med Sci Monit Basic Res*, 2019; 25: 169-178.
7. ERDRICH S, et al. Determining the association between fibromyalgia, the gut microbiome and its biomarkers: A systematic review. *BMC Musculoskelet Disord*, 2020; 21(1): 181.
8. GIORGI V, et al. Fibromyalgia: one year in review 2022. *Clin Exp Rheumatol*, 2022; 40(6): 1065-1072.
9. GOTA CE. What you can do for your fibromyalgia patient. *Cleve Clin J Med*, 2018; 85(5): 367-376.
10. HAUSER W, FITZCHARLES MA. Facts and myths pertaining to fibromyalgia. *Dialogues Clin Neurosci*, 2018; 20(1): 53-62.
11. KHAMISY-FARAH R, et al. Inflammatory Markers in the Diagnosis of Fibromyalgia. *Isr Med Assoc J*, 2021; 23(12): 801-804.
12. KIM SY, et al. Flexibility exercise training for adults with fibromyalgia. *Cochrane Database Syst Rev*, 2019; 9(9): CD013419.
13. LUMLEY MA, et al. Emotional awareness and expression therapy, cognitive behavioral therapy, and education for fibromyalgia: a cluster-randomized controlled trial. *Pain*, 2017; 158(12): 2354-2363.
14. MAFFEI ME. Fibromyalgia: Recent Advances in Diagnosis, Classification, Pharmacotherapy and Alternative Remedies. *Int J Mol Sci*, 2020; 21(21):7877.
15. MASCARENHAS RO, et al. Association of Therapies With Reduced Pain and Improved Quality of Life in Patients With Fibromyalgia: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Intern Med*, 2021; 181(1): 104-112.
16. MERRIWETHER EN, et al. Physical activity is related to function and fatigue but not pain in women with fibromyalgia: baseline analyses from the Fibromyalgia Activity Study with TENS (FAST). *Arthritis Res Ther*, 2018; 20(1): 199.
17. NADAL-NICOLÁS Y, et al. Effects of Manual Therapy on Fatigue, Pain, and Psychological Aspects in Women with Fibromyalgia. *Int J Environ Res Public Health*, 2020;17(12): 4611.
18. PARK DJ, LEE SS. New insights into the genetics of fibromyalgia. *Korean J Intern Med*, 2017; 32(6): 984-995.
19. RODRÍGUEZ DFG, MENDOZA CA. Physiopathology of fibromyalgia. *Reumatol Clin (Engl Ed)*, 2020; 16(3): 191-194.
20. SARZI-PUTINI P, et al. Fibromyalgia position paper. *Clin Exp Rheumatol*, 2021; 130(3): 186-193.
21. SILVA AR, et al. Dietary interventions in fibromyalgia: a systematic review. *Ann Med*, 2019; 51(1): 2-14.
22. SIRACUSA R, et al. Fibromyalgia: Pathogenesis, Mechanisms, Diagnosis and Treatment Options Update. *Int J Mol Sci*, 2021; 22(8): 3891.
23. TIRELLI U, et al. Ozone therapy in 65 patients with fibromyalgia: an effective therapy. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2019; 23(4): 1786-1788.
24. TZADOK R, ABLIN JN. Current and Emerging Pharmacotherapy for Fibromyalgia. *Pain Res Manag*, 2020; 2020: 6541798.
25. UEDA H. Systems Pathology of Neuropathic Pain and Fibromyalgia. *Biol Pharm Bull*, 2019; 42(11): 1773-1782.
26. WOLFE F, et al. Fibromyalgia diagnosis and biased assessment: Sex, prevalence and bias. *PLoS One*, 2018; 13(9): e0203755.