



Características da relação entre fibromialgia e saúde do trato gastrointestinal

Characteristics of the relationship between fibromyalgia and gastrointestinal tract's health

Características de la relación entre la fibromialgia y la salud del tracto gastrointestinal

Matheus Serapião Teodoro¹, Renata Amorim Fantoni Martins¹, Taciana Moreira Mourão¹, Sarah Victória Oliveira², Carlos Henrique Barros de Souza¹, Letícia Ferreira da Fonseca¹, Isadora Assunção Vaz Porto Campos¹, Sonila Carvalho da Rocha¹, Katherine Oliveira Ferreira¹, Diogo Oliveira Chaves³.

RESUMO

Objetivo: Abordar a relação entre a Fibromialgia (FM) e saúde do trato gastrointestinal (TGI) e sua importância para o diagnóstico e tratamento da FM. **Revisão bibliográfica:** A FM é um quadro reumatológico caracterizado, principalmente, por dor crônica difusa. Outras manifestações possíveis envolvem fadiga, alteração do sono, acometimento cognitivo, distúrbios de humor e sintomas gastrointestinais. Existe uma relação muito próxima entre a FM e afecções gastrointestinais e o diagnóstico bem-feito, tal como a boa avaliação do paciente, são necessárias para alcançar o melhor resultado terapêutico possível. **Considerações finais:** Ainda que pouco elucidada, há uma estreita correlação entre a FM e o TGI. Portanto, é importante valorizar a sintomatologia e conhecer a relação bidirecional entre FM e afecções do TGI, sobretudo a síndrome do intestino irritável (SII). Contudo, necessitamos de mais estudos que explorem a etiopatogenia e a fisiopatologia da FM, tal como a influência do TGI nesses aspectos, para melhorar tanto o diagnóstico quanto o tratamento da FM.

Palavras-chave: Fibromialgia, Microbiota, Intestino Irritável, Saúde Intestinal.

ABSTRACT

Objective: To address the relationship between Fibromyalgia (FM) and the gastrointestinal tract's (GIT) health and its importance for the diagnosis and treatment of FM. **Literature review:** FM is a rheumatological condition mainly characterized by diffuse chronic pain. Other possible manifestations involve fatigue, sleep disorders, cognitive impairment, mood disorders and gastrointestinal symptoms. There is a very close relationship between FM and gastrointestinal disorders and a well-made diagnosis, as well as a good evaluation of the patient, are necessary to achieve the best possible therapeutic result. **Final considerations:** Although little elucidated, there is a close correlation between FM and GIT. Therefore, it is important to value the symptomatology and know the bidirectional relationship between FM and GI disorders, especially irritable bowel syndrome (IBS). However, further studies are needed to explore the etiopathogenesis and

¹ Faculdade de Minas (FAMINAS-BH), Belo Horizonte - MG.

² Universidade de Patos de Minas (UNIPAM), Patos de Minas - MG.

³ Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora (SUPREMA), Juiz de Fora - MG.

pathophysiology of FM, as well as the influence of the GIT on these aspects, in order to improve both the diagnosis and the treatment of FM.

Keywords: Fibromyalgia, Microbiome, Irritable Bowel, Gut Health.

RESUMEN

Objetivo: Abordar la relación entre la Fibromialgia (FM) y la salud del tracto gastrointestinal (TGI) y su importancia para el diagnóstico y tratamiento de la FM. **Revisión bibliográfica:** La FM es una condición reumatológica caracterizada principalmente por dolor crónico difuso. Otras posibles manifestaciones incluyen fatiga, trastornos del sueño, deterioro cognitivo, trastornos del estado de ánimo y síntomas gastrointestinales. Existe una relación muy estrecha entre la FM y los trastornos gastrointestinales y un diagnóstico bien hecho, así como una buena evaluación del paciente, son necesarios para lograr el mejor resultado terapéutico posible. **Consideraciones finales:** Aunque poco aclarada, existe una estrecha correlación entre la FM y el TGI. Por eso, es importante valorar la sintomatología y conocer la relación bidireccional entre la FM y los trastornos gastrointestinales, especialmente el síndrome del intestino irritable (SII). Sin embargo, son necesarios más estudios que exploren la etiopatogenia y fisiopatología de la FM, así como la influencia del TGI en estos aspectos, con el fin de mejorar tanto el diagnóstico como el tratamiento de la FM.

Palabras clave: Fibromialgia, Microbiota, Intestino Irritable, Salud Intestinal.

INTRODUÇÃO

A fibromialgia (FM) é uma complexa condição reumatológica que afeta em torno de 2 a 4% da população mundial (PEARSON J, et al., 2021; MINERBI A, et al., 2019; GALVEZ-SÁNCHEZ CM, et al., 2019). Alguns estudos apontam que essa estatística é ainda mais significativa, relatando prevalência de até 10% na população geral, sendo ainda maior quando pesquisada em populações específicas, como pessoas com outras doenças reumatológicas, intestinais ou diabetes mellitus (ALBAYRAK B, et al., 2021; RODRIGO L, et al., 2013; HEIDARI F, et al., 2017). A FM é a 2ª reumatopatia mais comum e é responsável por até 15% de todas as consultas em reumatologia (ERDRICH S, et al., 2020; ALBAYRAK B, et al., 2021; MCCARBERG BH, 2012). Esse quadro é mais comum em mulheres, quando comparada aos homens, com uma proporção estimada entre 6 e 10:1 e com a prevalência aumentando com o avançar da idade, tendo como pico de aparecimento a idade entre 20 e 50 anos (RODRIGO L, et al., 2013; GOTA CE, 2021).

A FM é caracterizada por dor musculoesquelética crônica generalizada, rigidez motora, que é pior pela manhã ou após imobilização prolongada, alteração do sono, diminuição da cognição, principalmente nos campos da memória e da concentração, e distúrbios do humor (PEARSON J, et al., 2021; SIRACUSA R, et al., 2021). Ainda, parestesias, dor articular e cefaleias também são sintomas frequentemente relatados (GARCÍA-LEIVA JM, et al., 2014; ÜÇÜNCÜ MZ, et al., 2020).

Outrossim, há uma grande frequência de sintomas gastrointestinais que podem ser atribuídos à vários possíveis diagnósticos subjacentes, sendo uma área frequentemente explorada nos estudos que envolvem a FM (GALVEZ-SÁNCHEZ CM, et al., 2019). Essa doença é altamente debilitante e associada à baixa qualidade de vida, além de absenteísmo no trabalho, maiores gastos com saúde e comparecimento frequente aos serviços de saúde (PEARSON J, et al., 2021; ERDRICH S, et al., 2020; SETTEMBRE C, et al., 2022).

Muitas são as hipóteses sobre a etiopatogenia da FM, havendo uma vasta literatura evidenciando o quanto a situação socioeconômica, o ambiente de convivência e o estado psicológico interfere na somatização e na intensidade dos sintomas da FM. Estresse e fatos traumáticos, sejam físicos ou psicoemocionais, muitas vezes servem como o gatilho inicial da doença (ALBRECHT PJ e RICE FL, 2016; MCCARBERG BH, 2012). Além dos fatores mencionados, existem estudos mostrando influência do fator genético, estresse oxidativo, fatores biológicos e um possível envolvimento da disbiose na gênese da FM (FREIDIN MB, et al., 2021; MINERBI A, et al., 2019; MINERBI A e FITZCHARLES MA, 2020).

A fisiopatologia envolve a percepção, transmissão e interpretação anômala dos estímulos, a nível do sistema nervoso central e periférico, gerando os estados de hiperalgesia e alodínia, além de alterações de neurotransmissores, como redução de serotonina, dopamina e GABA, com aumento de substância P e glutamato (ALBAYRAK B, et al., 2021; ERDRICH S, et al., 2020). Ainda, há uma relação bidirecional entre a intensidade da dor musculoesquelética com os distúrbios de humor e do sono que advém da FM, de forma que a FM é a causa desses sintomas e os mesmos são fatores que intensificam a dor musculoesquelética, por agirem nos mecanismos fisiopatológicos descritos no processamento da dor a nível central (SIRACUSA R, et al., 2021; SETTEMBRE C, et al., 2022).

O diagnóstico da FM é desafiador, uma vez que os exames complementares não demonstraram qualquer valia para esse fim (HEYMANN RE, et al., 2017). Em 1990 o colégio americano de reumatologia (ACR) criou um escore em que o diagnóstico era estabelecido quando houvesse dor em ao menos 11 dos 18 pontos de maior sensibilidade, quando aplicada uma força de aproximadamente 4 kg/cm, e dor difusa com duração maior que 3 meses (GOTA CE, 2021; MCCARBERG BH, 2012). Pela dificuldade de reprodutibilidade do teste, principalmente na atenção primária pelos médicos não treinados, e por desconsiderar os outros sintomas tão prevalentes da FM, esse escore foi atualizado (HEYMANN RE, et al., 2017; WOLFE F, et al., 2010).

Essa atualização se deu em 2010 e revista em 2011, também pelo ACR, tendo o novo escore a abrangência do índice de dor generalizada (WPI) e escala de severidade dos sintomas (SS). A pontuação do WPI se dá em 19 áreas, sem a necessidade da técnica do exame físico dos critérios de 1990, dividida em 5 regiões corporais: superior direita, superior esquerda, inferior direita, inferior esquerda e axial. A SS considera a gravidade, pontuando de 0 a 3, dos sintomas antes não valorizados, como a fadiga, sono não reparador e redução cognitiva, e acrescentando 1 ponto para cada um dos seguintes sintomas, se estiverem presentes nos últimos 6 meses: cefaleia, dor ou câimbras no abdome inferior e depressão, totalizando 12 pontos na SS (WOLFE F, et al., 2016; HEYMANN RE, et al., 2017).

Wolfe F et al. (2016), avaliou como esse escore impactou no diagnóstico da FM e evidenciou, além do aumento da sensibilidade e especificidade, pequenas vulnerabilidades, em que propôs certas alterações que eliminassem essas falhas (WOLFE F, et al., 2016). Então, para o diagnóstico da FM, devemos cumprir ao menos 3 dos 4 critérios a seguir: $WPI \geq 7 + SS \geq 5$ ou WPI entre 4 e 6 + $SS \geq 9$, dor difusa caracterizada por acometimento de 4 das 5 regiões corporais que compreendem os 19 pontos do WPI, sintomas presentes por um período maior que 3 meses e, por último, o diagnóstico de FM é válido independente de outros quadros (HEYMANN RE, et al., 2017).

Esse trabalho pontua que a FM pode estar presente e ser concomitante a outros quadros, de forma que uma doença não exclui a possibilidade da outra, além de alterar de 3 para 4 a quantidade de regiões necessárias a ser acometida para cumprir esse critério. Ainda, recomenda a utilização da escala de fibromialgia (FS), cuja pontuação máxima é a somatória dos 19 pontos da WPI e os 12 pontos da SS, sendo utilizado ≥ 12 pontos como o ponto de corte com boa sensibilidade para FM (WOLFE F, et al., 2016).

O tratamento da FM é complexo e um tópico frequentemente abordado e estudado dentro do campo dessa condição. O tratamento com maior nível de recomendação na FM é o exercício físico, em que o ideal é associar o treino de força com o aeróbico (MACFARLANE GJ, et al., 2017). Outra modalidade terapêutica não farmacológica que mostrou benefícios foi a terapia cognitivo-comportamental (TCC) (MCCARBERG BH, 2012). Uma boa orientação do paciente sobre sua condição associado a eliminação de possíveis estressores também é necessária (GOTA CE, 2021; JOHNSON CM e MAKAI GEH, 2018).

Por outro lado, no que tange a farmacoterapia, os consensos existentes pelas sociedades de reumatologia indicam certas medicações, mas sabendo que a base para essas recomendações são estudos de evidência baixa a moderada. As medicações, que quando clinicamente eficazes reproduzem uma redução de ao menos 30% na intensidade da dor, são a Amitriptilina, Duloxetina, Milnacipran, Pregabalina, Ciclobenzaprina e Tramadol (GOTA CE, 2021; JOHNSON CM e MAKAI GEH, 2018).

A primeira medicação a ser escolhida deve levar em consideração não somente a dor, mas também os sintomas secundários que são mais prevalentes, dando preferência à Duloxetina e Milnacipran quando há

predominância de distúrbios do humor, e à Amitríptilina, Ciclobenzaprina ou Pregabalina quando os distúrbios do sono forem mais importantes (GOTA CE, 2021; MCCARBERG BH, 2012).

O objetivo desse estudo foi abordar a FM de forma geral, mas aprofundando mais na sua relação com as alterações do trato gastrointestinal (TGI), não somente na questão sintomatológica, mas também no que tange ao seu envolvimento na etiopatogenia da FM e as possíveis comorbidades associadas à essa doença reumática.

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

A FM faz parte de um grupo de doenças que são classificadas como distúrbios de sensibilidade central, também conhecido como síndromes somáticas funcionais, distúrbios funcionais idiopáticos ou síndrome de dor central. Além da FM, outro diagnóstico muito frequente nesse grupo é a síndrome do intestino irritável (SII) (SETTEMBRE C, et al., 2022; SLIM M, et al., 2015). Os quadros presentes nesse grupo se manifestam com sintomas com pouca base científica que explique sua ocorrência, e se trata de distúrbios com etiopatogenia e fisiopatologia pouco desvendada, não tendo qualquer marcador sorológico ou alteração em exame de imagem que seja valioso para seu diagnóstico (ERDRICH S, et al., 2020; ALBRECHT PJ e RICE FL, 2016). Por ser comum a sobreposição de 2 ou mais quadros funcionais, observamos com muita frequência pacientes com FM manifestando sintomas gastrointestinais (GI), em que podemos atribuir à diversos fatores (ALBAYRAK B, et al., 2021).

Os sintomas GI estão envolvidos em até 70% dos pacientes com FM e geralmente são descritos como dor e/ou distensão abdominal, alteração no trânsito intestinal, podendo predominar um padrão constipante, diarreico ou uma alternância entre os dois. Essa sintomatologia é semelhante à da SII, ainda que o indivíduo não preencha os critérios diagnósticos para tal. Além disso, esses sintomas são muito frequentes em diversos outros quadros GI, como as doenças inflamatórias intestinais (DII), supercrescimento bacteriano (SIBO), doença celíaca (DC), hipersensibilidade à algum componente alimentar, como o glúten, a lactose ou alimentos do grupo FODMAPS (GARCÍA-LEIVA JM, et al., 2014; ALBAYRAK B, et al., 2021).

A associação entre FM e SII é positiva e bidirecional, já demonstrado em diversos estudos que exploraram essa relação. A prevalência desses quadros, no entanto, tem uma variabilidade significativa, a depender do desenho do estudo, da amostra populacional, dos critérios diagnósticos utilizados, das questões socioeconômicas e culturais (GARCÍA-LEIVA JM, et al., 2014; ERDRICH S, et al., 2020). Há trabalhos que apontam prevalência de 30 a 80% de SII nos pacientes com FM (KLEYKAMP BA, et al., 2021; MCCARBERG BH, 2012). No caminho inverso, estima-se que a prevalência de FM em pacientes com SII varia em torno de 15 a 50% (OTU-NYARKO CG, et al., 2015; HAUSTEINER-WIEHLE C e HENNINGSEN P, 2014). Contudo, somando ao fato de que a SII está presente em 10 a 15% da população geral e, assim como na FM, é mais comum em mulheres, é importante lembrar que frequentemente existem sintomas extra intestinais na SII que mimetizam os sintomas da FM sem que essa esteja presente (BERSTAD A, et al., 2012; OLIVE LS, et al., 2020; SLIM M, et al., 2015).

A SII é 1,5 a 3 vezes mais comum em pessoas com FM, quando comparados à população geral, em que os tipos constipante e misto são os mais comuns (ERDRICH S, et al., 2020; YANG TY, et al., 2017). Considerando que ambas as doenças são causas de grande desconforto e incapacidade, e que um bom diagnóstico de forma precoce é de grande valia para uma boa adesão e boa resposta ao tratamento, é importante que os reumatologistas pesquisem e valorizem os sintomas GI, assim como devem fazer os gastroenterologistas com a fadiga importante e sintomas musculoesqueléticos dos seus pacientes (KLEYKAMP BA, et al., 2021; OTU-NYARKO CG, et al., 2015; HAUSTEINER-WIEHLE C e HENNINGSEN P, 2014).

Outros quadros GI que também são mais frequentes em pacientes com FM envolvem a má resposta intestinal à certos tipos de alimentos, como glúten, lactose ou FODMAPS. Alguns estudos avaliaram que a DC, por si só, pode configurar um fator de risco para o desenvolvimento da FM, enquanto a FM, por sua vez, não é um fator de risco para o desenvolvimento de DC (TOVOLI F, et al., 2013).

Existem trabalhos que observaram, ainda que em uma pequena amostra populacional, maior prevalência de DC em pessoas que sofrem com ambas SII e FM (RODRIGO L, et al., 2013; SLIM M, et al., 2015). Apesar disso, o rastreamento rotineiro não é recomendado, assim como também não é recomendado a restrição dietética de glúten para todos os pacientes (NISIHARA R, et al., 2016).

Outra realidade envolve um estado de hipersensibilidade ao glúten ou à lactose, sem que haja a propriedade autoimune e estrutural da DC ou a intolerância à lactose como diagnóstico. Esses quadros de hipersensibilidade alimentar muitas vezes se manifestam com sintomas não tão frequentes na SII, como dispepsia, náusea e vômitos (GARCÍA-LEIVA JM, et al., 2014). No entanto, apesar de não recomendada de rotina, os indivíduos com DC ou hipersensibilidade ao glúten que aderiram à dieta pobre em glúten observaram melhora na sintomatologia GI e musculoesquelética (TOVOLI F, et al., 2013; NISIHARA R, et al., 2016).

É complexo afirmar qual a origem dos sintomas, uma vez que a FM pode ser a causa da hipersensibilidade alimentar, assim como a SII também o pode, uma vez que essa hipersensibilidade é frequentemente observada na SII. Por fim, para adicionar à complexidade nessa relação, o próprio estado de hipersensibilidade alimentar pode levar à sintomas extra intestinais que se assemelham à FM (GARCÍA-LEIVA JM, et al., 2014; BERSTAD A, et al., 2012; SLIM M, et al., 2015).

De igual modo as DII, representadas pela Doença de Crohn e a Colite Ulcerativa, também se mostraram potenciais fatores de risco para o desenvolvimento da FM além de, por si só, manifestarem sintomas extra intestinais musculoesqueléticos em até 45% dos pacientes, mesmo sem a presença dessa reumatopatia. Entretanto, os estudos que existem explorando essa relação entre DII e FM não contém evidências de grande monta e frequentemente encontram dados que se contradizem, com alguns atestando uma prevalência aumentada de FM em pacientes com DII, enquanto outros afirmam que essa prevalência é semelhante à população geral (ATZENI F, et al., 2014).

Um ramo de pesquisa tem ganhado notoriedade e espaço na investigação da relação entre FM e o TGI, que envolve o papel da microbiota intestinal na fisiopatologia e na sintomatologia da FM. Estudos demonstraram que há uma alteração tanto na quantidade quanto na variedade dessa microbiota em pessoas com essa condição reumatológica (ALBAYRAK B, et al., 2021; MINERBI A, et al., 2019). Essa disbiose pode se dar por diversos fatores, como obesidade, síndrome metabólica, uso de medicações, ambiente, estilo de vida e tabagismo (ERDRICH S, et al., 2020; MINERBI A e FITZCHARLES MA, 2020; FREIDIN MB, et al., 2021).

Os estudos que avaliam essa microbiota e seus metabólitos na FM estão apenas em seus primeiros avanços e seus resultados devem ser interpretados com cautela, uma vez que a maioria dos estudos tem uma amostra populacional pequena. O aprofundamento das pesquisas nesse assunto pode oferecer vantagens que facilitem o diagnóstico, que esclareçam os mecanismos envolvidos na FM e, portanto, ajudar a propor terapêuticas mais eficientes que as já existentes (TECKCHANDANI S, et al., 2021).

As evidências que temos são conflitantes no que tange aos gêneros das bactérias, mas alguns apontam a redução dos gêneros *Bacteroides*, *Bifidobacterium* e *Lactobacillus*. Essa disbiose, que se assemelha à observada na SII, corrobora o aumento de glutamato observado nos pacientes com FM, uma vez que muitas bactérias desses gêneros citados têm como função a transformação do glutamato em GABA (CLOS-GARCIA M, et al., 2019; TECKCHANDANI S, et al., 2021). No entanto, também existem trabalhos que encontraram aumento de *Bacteroides* e *Bifidobacterium* na FM (ERDRICH S, et al., 2020; TOMASELLO G, et al., 2018). Outros neurotransmissores que sofrem impacto dessa alteração na microbiota envolvem a dopamina, a serotonina e a norepinefrina (ALBAYRAK B, et al., 2021).

Por fim, uma hipótese bem aceita e frequentemente investigada é a interferência do SIBO na gênese da FM, que interfere na transmissão e interpretação de estímulos dolorosos através do sistema neuro-entérico, que se comunica com o SNC por meio do eixo intestino-cérebro (EIC), onde o SNC e o TGI afetam a funcionalidade um do outro, por sinais enviados pelo nervo vago, com sua ação no sistema nervoso autônomo (SLIM M, et al., 2015; SETTEMBRE C, et al., 2022). Essa interferência na dor pode se dar pelos metabólitos

ativos liberados pelas bactérias e pela quebra na barreira intestinal, provocando ativação do sistema imune e entrada de glutamato na corrente sanguínea (MINERBI A e FITZCHARLES MA, 2020; TOVOLI F, et al., 2013; CLOS-GARCIA M, et al., 2019). A hipótese foi reforçada após estudos evidenciarem melhora dos sintomas da FM após uso de antibióticos (ERDRICH S, et al., 2020; TOMASELLO G, et al., 2018).

SIBO também é uma alteração frequentemente observada em conjunto à hipersensibilidade alimentar à certos alimentos e SII (ÜÇÜNCÜ MZ, et al., 2020; ERDRICH S, et al., 2020). Alguns estudos que relacionaram SIBO à FM, apesar de contar com uma pequena amostra populacional, conseguiram mostrar uma prevalência entre 70 e 100% de SIBO nos pacientes com FM, em que o grau da dor musculoesquelética foi diretamente proporcional ao nível de hidrogênio captado no teste do sopro (TOMASELLO G, et al., 2018; SLIM M, et al., 2015). Igualmente aos outros quadros intestinais já mencionados, o SIBO também pode manifestar sintomas extra intestinais, em que dor a musculoesquelética e a fadiga são algumas das possibilidades. Portanto, esse configura mais um ponto de dificuldade na definição de causalidade entre a FM e distúrbios GI, mas que acrescentam na teoria da existência de uma relação entre os quadros (ERDRICH S, et al., 2020; SLIM M, et al., 2015).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

É notável a estreita relação entre a FM e a saúde intestinal. As inúmeras evidências existentes mostram a grande prevalência de sintomas gastrointestinais em pacientes com FM. Ainda, além de somente sintomas, existem inúmeros estudos que tentam comprovar a influência do envolvimento do TGI na etiopatogenia da FM. Alguns desses estudos ainda em sua fase inicial, como os que investigam a interferência da disbiose na FM, outros com evidências maiores e mais contundentes, como os que demonstram a correlação direta e bidirecional entre FM e SII. Portanto, considerando a alta carga debilitante causada e a baixa qualidade de vida associada, tal como prejuízos à vida social e financeira, é necessário que os sintomas compatíveis com FM e SII sejam valorizados, principalmente quando sobrepostos, uma vez que o diagnóstico realizado em momento oportuno e de forma eficaz é importante para a resposta terapêutica de ambos os quadros e para a melhora na qualidade de vida. Outrossim, são necessários mais estudos com alto nível de evidência para maior compreensão do tema, de forma geral, a fim de propor ferramentas que facilitem o diagnóstico e o tratamento dessas alterações.

REFERÊNCIAS

1. ALBAYRAK B, et al. Investigating of relation between fibromyalgia syndrome and intestinal microbiota. *Mikrobiyol Bul*, 2021; 55(2): 146-160.
2. ALBRECHT PJ e RICE FL. Fibromyalgia syndrome pathology and environmental influences on afflictions with medically unexplained symptoms. *Rev Environ Health*, 2016; 31(2): 281-294.
3. ATZENI F, et al. Rheumatic manifestations in inflammatory bowel disease. *Autoimmun Rev*, 2014; 13(1): 20-23.
4. BAYRAK M. Metabolic syndrome, depression, and fibromyalgia syndrome prevalence in patients with irritable bowel syndrome: A case-control study. *Medicine (Baltimore)*, 2020; 99(23): e20577.
5. BERSTAD A, et al. Functional bowel symptoms, fibromyalgia and fatigue: A food-induced triad?. *Scand J Gastroenterol*, 2012; 47(8-9): 914-919.
6. CHEN JH, et al. Is Fibromyalgia Risk Higher Among Male and Young Inflammatory Bowel Disease Patients? Evidence from a Taiwan Cohort of One Million. *Pain Physician*, 2018; 21(3): 257-264.
7. CLOS-GARCIA M, et al. Gut microbiome and serum metabolome analyses identify molecular biomarkers and altered glutamate metabolism in fibromyalgia. *EBioMedicine*, 2019; 46(1): 499-511.
8. ERDRICH S, et al. A systematic review of the association between fibromyalgia and functional gastrointestinal disorders. *Therapeutic Advances in Gastroenterology*, 2020; 13: 1-17.
9. ERDRICH S, et al. Determining the association between fibromyalgia, the gut microbiome and its biomarkers: A systematic review. *BMC Musculoskelet Disord*, 2020; 21(181): 1-12.
10. FREIDIN MB, et al. An association between chronic widespread pain and the gut microbiome. *Rheumatology (Oxford)*, 2021; 60(8): 3727-3737.
11. GALVEZ-SÁNCHEZ CM, et al. Psychological impact of fibromyalgia: current perspectives. *Psychol Res Behav Manag*, 2019; 12(1): 117-127.

12. GARCÍA-LEIVA JM, et al. Celiac symptoms in patients with fibromyalgia: a cross-sectional study. *Rheumatology International*, 2014; 35(3): 561-567.
13. GOTA CE. Fibromyalgia Recognition and Management in the Primary Care Office. *Med Clin North Am*, 2021; 105(2): 285-296.
14. HAUSTEINER-WIEHLE C e HENNINGSEN P. Irritable bowel syndrome: Relations with functional, mental, and somatoform disorders. *World J Gastroenterol*, 2014; 20(20): 6024-6030.
15. HEIDARI F, et al. Prevalence of fibromyalgia in general population and patients, a systematic review and meta-analysis. *Rheumatol Int*, 2017; 37(9): 1527-1539.
16. HEYMANN RE, et al. Consenso brasileiro do tratamento da fibromialgia. *Rev Bras Reumatol*, 2010; 50(1): 56-66.
17. HEYMANN RE, et al. Novas diretrizes para o diagnóstico da fibromialgia. *Rev Bras Reumatol*, 2017; 57(2): 467-476.
18. HOD K, et al. Bloating in Irritable Bowel Syndrome Is Associated with Symptoms Severity, Psychological Factors, and Comorbidities. *Digestive Diseases and Sciences*, 2018; 64(5): 1288-1295.
19. JOHNSON CM e MAKAI GEH. Fibromyalgia and Irritable Bowel Syndrome in Female Pelvic Pain. *Semin Reprod Med*, 2018; 36(2): 136-142.
20. KLEYKAMP BA, et al. The Prevalence of Psychiatric and Chronic Pain Comorbidities in Fibromyalgia: an ACTION systematic review. *Semin Arthritis Rheum*, 2021; 51(1): 166-174.
21. KOEHLIN H, et al. Placebo responses and their clinical implications in fibromyalgia: a meta-analysis using SSRI and SNRI trials. *Front Pain Res (Lausanne)*, 2021; 2:750523.
22. MACFARLANE GJ, et al. EULAR revised recommendations for the management of fibromyalgia. *Ann Rheum Dis*, 2017; 76(2): 318-328.
23. MCCARBERG BH. Clinical overview of fibromyalgia. *Am J Ther*, 2012; 19(5): 357-368.
24. MINERBI A, et al. Altered microbiome composition in individuals with fibromyalgia. *Pain*, 2019; 160(11): 2589-2602.
25. MINERBI A e FITZCHARLES MA. Gut microbiome: pertinence in fibromyalgia. *Clin Exp Rheumatol*, 2020; 123(1): 99-104.
26. NISHIHARA R, et al. Celiac disease and fibromyalgia: Is there an association?. *Rev Esp Enferm Dig*, 2016; 108(2): 107-108.
27. OLIVE LS, et al. Fatigue, Physical Activity, and Mental Health in People Living With Inflammatory Bowel Disease, Fibromyalgia, and in Healthy Controls: A Comparative Cross-Sectional Survey. *Gastroenterol Nurs*, 2020; 43(2): 172-185.
28. OTU-NYARKO CG, et al. Disability in Children and Adolescents With Irritable Bowel Syndrome and/or Fibromyalgia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2015; 61(5): 558-560.
29. PEARSON J, et al. A feasibility randomised controlled trial of a fibromyalgia self- management programme in a community setting with a nested qualitative study (FALCON): Study protocol. *Musculoskeletal Care*, 2021; 19(1): 59-66.
30. RODRIGO L, et al. Remarkable prevalence of coeliac disease in patients with irritable bowel syndrome plus fibromyalgia in comparison with those with isolated irritable bowel syndrome: a case-finding study. *Arthritis Res Ther*, 2013; 15(6): 1-12.
31. SETTEMBRE C, et al. Association among Disorders of Gut-Brain Interaction (DGBI) and Fibromyalgia: A Prospective Study. *J Clin Med*, 2022; 11(3): 809.
32. SIRACUSA R, et al. Fibromyalgia: Pathogenesis, Mechanisms, Diagnosis and Treatment Options Update. *Int J Mol Sci*, 2021; 22(8): 3891.
33. SLIM M, et al. An insight into the gastrointestinal component of fibromyalgia: clinical manifestations and potential underlying mechanisms. *Rheumatol Int*, 2015; 35(3): 433-444.
34. TECKCHANDANI S, et al. Metabolomics in Chronic Pain Research. *Eur J Pain*, 2021; 25(2): 313-326.
35. TOMASELLO G, et al. Intestinal dysbiosis and hormonal neuroendocrine secretion in the fibromyalgic patient. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*, 2018; 162(4): 258-262.
36. TOVOLI F, et al. Fibromyalgia and coeliac disease: a media hype or an emerging clinical problem?. *Clin Exp Rheumatol*, 2013; 31(6): 50-52.
37. ÜÇÜNCÜ MZ, et al. The early diagnosis of fibromyalgia in irritable bowel syndrome patients. *Medical Hypotheses*, 2020; 143:110119.
38. WOLFE F, et al. 2016 Revisions to the 2010/2011 fibromyalgia diagnostic criteria. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 2016; 46(3): 319-329.
39. WOLFE F, et al. The American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity. *Arthritis Care & Research*, 2010; 62(5): 600-610.
40. YANG TY, et al. Risk for Irritable Bowel Syndrome in Fibromyalgia Patients: A National Database Study. *Medicine (Baltimore)*, 2017; 96(14): e6657.