

FIBROMIALGIJA: JE LI TO REUMATSKA BOLEST?

FIBROMYALGIA: IS IT A RHEUMATIC DISEASE?

Dušanka Martinović Kaliterna, Ivona Božić

Zavod za reumatologiju i kliničku imunologiju, Klinika za unutarnje bolesti, Klinički bolnički centar Split

Adresa za dopisivanje:

Prof. prim. dr. sc. Dušanka Martinović Kaliterna, dr. med.

Zavod za reumatologiju i kliničku imunologiju; Klinika za unutarnje bolesti

KBC Split, Spinčićeva 1, 21000 Split; tel.: 021 / 557 660

e-mail: d.martinovic@inet.hr

Primljeno: 15. rujna 2016.

Prihvaćeno: 23. rujna 2016.

KLJUČNE RIJEČI: Fibromialgija – dijagnoza, komplikacije, liječenje, patofiziologija, psihologija; Kronična bol – etiologija, patofiziologija; Umor – etiologija; Poremećaji spavanja – etiologija; Kognitivni poremećaji – etiologija; Antikonvulzivi – terapijska primjena; Antidepresivi – terapijska primjena; inhibitori ponovne pohrane serotonina – terapijska primjena

SAŽETAK. Fibromialgiju (FM) karakterizira skup različitih kroničnih simptoma od kojih su najčešći bol, umor, poremećaji sna i kognitivne teškoće. Dijagnoza se postavlja isključivanjem drugih bolesti i s pomoću EULAR-ovih kriterija. Liječenje FM-a je multidisciplinarno i povezano s boljim razumijevanjem patofiziologije bolesti. Najčešće su upotrebljavani lijekovi iz skupine tricikličkih antidepresiva (TCA), inhibitora ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (SNRI), antikonvulziva i opioida. Radi postizanja boljega terapijskog odgovora provodi se dodatno ciljano liječenje kojim se utječe na određene simptome kao što su poremećaji sna, tegobe iritabilnog kolona te autoimunsne bolesti. Trenutačni terapijski pristupi nisu dovoljno učinkoviti u suprimiranju simptoma, niti su podjednako djelotvorni za sve oboljele. Daljnja istraživanja novih mehanizama djelovanja lijekova svakako su potrebna.

KEYWORDS: Fibromyalgia – complications, diagnosis, physiopathology, psychology, therapy; Chronic pain – etiology, physiopathology; Fatigue – etiology; Sleep wake disorders – etiology; Cognition disorders – etiology; anticonvulsants – therapeutic use; Antidepressive agents – therapeutic use; Serotonin uptake inhibitors – therapeutic use

ABSTRACT. Fibromyalgia (FM) is a complex chronic condition usually presenting with symptoms of widespread pain and fatigue, as well as sleep and cognitive disorders. The diagnosis is made by exclusion of other diseases and according to the EULAR criteria. The treatment of the disease is multidisciplinary and associated with a better understanding of the disease pathophysiology. The most commonly used drugs are tricyclic antidepressants (TCA), serotonin and noradrenalin uptake inhibitors (SNRI), anticonvulsants, and opioids. For the purpose of reducing the patient's overall symptom burden, adjunctive therapy with medicines targeted at specific symptoms, including sleep disorders, symptoms of irritable bowel syndrome, or autoimmune diseases, should be considered. Current therapeutic models neither completely treat FM symptoms nor benefit all patients; therefore, further research on new therapeutic approaches is needed.

Uvod

Fibromialgija (FM) sindrom je kronične boli i somatskih poremećaja koji obuhvaćaju tjelesno, mentalno i socijalno zdravlje.¹ Riječ fibromialgija sklop je starogrčkih riječi *myos* – mišić, *algos* – bol i latinske *fibro* koja podrazumijeva vezivno tkivo. Naziv se rabi već dugi niz godina, no i patohistološkom analizom mišića oboljelih, provedenom proteklih godina, nađena je nejednaka distribucija mitohondrija, poremećena mikrocirkulacija uz sniženu razinu kolagena i ultrastrukturne degenerativne promjene.² Prema zadnjim velikim epidemiološkim istraživanjima, radi se o drugoj najčešćoj bolesti koju karakterizira kronična bol. Prevalencija u zemljama diljem svijeta iznosi 0,4% do 9,3%, odnosno prosječno 2,7%, što je približno vrijednostima europskih zemalja od 2,5%.³ Učestalost bolesti raste proporcionalno životnoj dobi: od 2% u dobi od

20 godina do 8% kod osoba starijih od 80 godina.⁴ Većinom se javlja u žena srednje životne dobi, oko 55. godine života (IQR 44 – 65 godina), iako nisu isključeni muškarci, kao ni adolescenti. Pojavnost FM-a kod ženske populacije u odnosu prema muškoj iznosi 2,4 : 1,8, što odgovara omjeru kod gotovo svih stanja praćenih kroničnom boli. Zanimljivo je da bolesnici koji boluju od upalnih reumatskih bolesti znatno češće imaju simptome FM-a.^{5,6}

Patofiziologija

Uzroci FM-a do danas nisu potpuno jasni. Novija istraživanja upućuju na poremećaje središnjega živčanog sustava (SŽS) nastale kao posljedica neuroendokrine disregulacije koja pojačava prijenos boli. Istraživanjima se upozorilo na povećanu produkciju supstancije P, glutamata, NGF-a (engl. *nerve growth factor*) uz

gubitak inhibitorne regulacije na razini leđne moždine. To posljedično dovodi do povećane spontane aktivnosti spinalnih i moždanih neurona.^{1,7,8} Jednofotonskom emisijskom kompjutoriziranom tomografijom (SPECT) uočene su snižene razine protoka krvi u talamusu uz posljedičnu hipofunkciju hipotalamo-hipofizne osi.⁹ Izmjerene su i niske razine serotonina i triptofana te povišene razine upalnih citokina.^{10,11} Sve navedeno potvrđuje nam tezu o oštećenju SŽS-a kao glavne karike u poremećaju interpretacije osjeta boli. No povlači se i pitanje o poremećaju percepcije osjeta na razini perifernih struktura, uključenosti autonomnoga živčanog sustava, kao i posljedice vaskularnih promjena u protoku perifernim arterijsko-venskim strukturama.^{7,12,13}

Pojedine studije sugeriraju genetsku predispoziciju, s obzirom na povećanu prisutnost bolesti među srodnicima.¹⁴ Većina znanstvenika ipak vjeruje da nastanku FM-a pomažu i okolišni čimbenici, vanjski stresori, kronične bolesti, poremećaji spavanja, prethodne tjelesne i psihosocijalne traume.^{7,15–18}

Klinička slika

FM karakteriziraju kronična difuzna bol, umor, loš san i kognitivne teškoće. Bol, iako u početku lokalizirana, često zahvaća više skupina mišića, trajna je karaktera s varijacijama u intenzitetu, opisana kao osjećaj žarenja, zategnutosti ili mukle bolnosti. Važna je izuzetna osjetljivost na normalan podražaj (hiperalgezija) i bolna senzacija na inače bezbolan podražaj, poput dodira (alodinija). Bolesnici navode osjećaj otečenosti zglobova, mravinjanja, ali bez vidljiva kliničkog nalaza tijekom fizikalnog pregleda.^{1,19,20} Bol se najčešće pojačava s promjenom vremena (posebice pri jakom vjetru i promjenama temperature), lošom higijenom sna te pri fizičkom i mentalnom stresu.^{21,22} Uz navedeno bolesnici se često žale na bol u prsima, osjećaj nedostatka zraka, palpitacije, otežano gutanje, bol u trbuhu i zdjelici, stolicu mekše konzistencije te dizurične tegobe.^{23–26}

Umor je prisutan u gotovo svih pacijenata. Kod mnogih se javlja osjećaj umora unatoč cjelonoćnom snu, kao i „tanak“ san te otežano usnivanje. Noćne apneje i grčevi u mišićima u budnom stanju nadopunjuju se subjektivnim dojmom „praznine u glavi“, vrtoglavica te osjećajem nesigurnosti u pokretu.²² Neki od bolesnika žale se i na teškoće razmišljanja (engl. *Fibro-fog* – fibro-magla), lošije kratkotrajno pamćenje, nedostatak riječi, slabiji vokabular te poremećaje raspoloženja u obliku depresije, anksioznosti i zabrinutosti.^{27,28}

Također, bolesnici često ističu različite „alergijske“ simptome, suhoću očiju, promjenu osjeta okusa (disgeusia), Raynaudov fenomen, izražene predmenstrualne simptome, vulvodiniju, seksualnu disfunkciju, dismenoreju i noćna znojenja.^{2,13,26,29} S obzirom na sve navedeno ograničeni su u obavljanju svakodnevnih aktivnosti i aktivnom sudjelovanju u životu.

Dijagnosticiranje

Dijagnoza FM-a postavlja se nakon isključenja drugih bolesti i stanja. Laboratorijski nalazi i druge visokosofisticirane dijagnostičke metode ne mogu nam pomoći u traženju fizičkog uzroka boli, već su ključni iscrpno uzimanje anamnestičkih podataka i analiza svih simptoma kojima se pacijent prezentira. Bolesnike posebno frustrira što liječnik ne nalazi organski supstrat bolesti, a to bolesniku ostavlja dojam da njegova bol nije realna.

Godine 1990. *American College of Rheumatology* (ACR) izdao je klasifikacijske kriterije za postavljanje dijagnoze FM-a.³⁰

1. Proširena bol koja zahvaća lijevu i desnu, gornju i donju stranu tijela te traje najmanje tri mjeseca.
2. Postojanje 18 definiranih osjetljivih točaka na tijelu. Okcipitalni dio glave, stražnja i prednja strana vrata, područje između vrata i prsnog koša, distalnije od vrata na leđima, unutrašnja strana laktova, koljena, iznad i ispod stražnjice. Najmanje 11 od navedenih točaka treba biti bolno osjetljivo da bi se potvrdila dijagnoza fibromialgije. Kriterij bolnosti je osjetljivost na pritisak jačine 4 kg/cm². Također, postoji vjerojatnost da bolesnik osjeća bol i na mjestima izvan navedenih točaka, no za potvrdu dijagnoze uzimaju se u obzir samo prethodno istaknute.

Kriterijima se htjelo upozoriti da su osobe oboljele od FM-a znatno osjetljivije na bolne podražaje ili podražaje uzrokovane promjenom temperature, a posebice u određenim točkama tijela. No, osim boli FM karakteriziraju i drugi somatski simptomi. Stoga je godine 2010. ACR predložio preliminarne dijagnostičke kriterije kojima bi se olakšalo postavljanje konačne dijagnoze.³¹ Prema navedenom, bolesnik zadovoljava kriterije FM-a ako ispunjava tri kriterija:

1. *Widespread pain index* (WPI) ≥ 7 (broj bolnih područja u posljednjih tjedan dana – min. 0, maks. 19) i *Symptom Severity scale* (SS) ≥ 5 (umor, neosvježavajući hod, kognitivni simptomi – svaki 0 – 3; uz pridruženost različitih generalnih somatskih simptoma) ili WPI 3 – 6 i SS ≥ 9 .
2. Simptomi prisutni duže od 3 mjeseca u kontinuitetu.
3. Nepostojanje druge bolesti kojom bi se objasnili simptomi.

S obzirom na to da se radi o kroničnoj bolesti praćenoj različitim somatskim simptomima koji se mogu izmjenjivati ovisno o njezinu napredovanju i djelovanju terapije, rabe se brojni testovi za ispitivanje intenziteta boli (VAS), osjetljivosti (testovi evaluacije težine boli u određenim točkama), umora (*Fatigue Severity Scale* – FSS), poremećaja sna (*Functional Outcomes Of Sleep Questionnaire* – FOSQ) i kvalitete života (*Fibromyalgia Impact Questionnaire* – FIQ, *Revised Fibromyalgia Impact Questionnaire* – FIQR).^{32–34} Rabe se

i testovi kojima se ispituje dojam promjene tijekom bolesti, kognitivne funkcije i depresije.

Godine 2003. Giesecke i sur. napravili su podjelu bolesnika oboljelih od FM-a u skupine ovisno o prisutnosti, odnosno odsutnosti poremećaja raspoloženja, u obliku depresije i anksioznosti. Navedenom podjelom naznačili su da prisutnost potonjih donosi dodatan negativan utjecaj na kliničku sliku i težinu liječenja oboljelih.³⁵

Diferencijalna dijagnoza

Diferencijalnodijagnostički nekoliko stanja može imitirati ili se preklapati s FM-om. Da bi se smanjila vjerojatnost pogreške, potrebno je iscrpno uzeti anamnestičke podatke, obaviti klinički i neurološki pregled te pregled muskuloskeletnog sustava, kao i osnovne i ciljane laboratorijske pretrage. Stanja koja mogu davati sliku FM-a jesu reumatoidni artritis, sistemski eritemni lupus, Sjögrenov sindrom, spondilitisi, reumatska polimialgija, miozitisi, metaboličke miopatije, kronične virusne infekcije, hepatitisi, lajsmska bolest, hipotireoza, hiperparatiroidizam, Cushingov sindrom, adrenalna insuficijencija, neurološke bolesti, miofascijalna bol, sindrom kroničnog umora, sindrom iritabilnog kolona, temporomandibularni poremećaji, tenzijske i migrenske glavobolje, cistitisi.³⁶ Mora se uzeti u obzir da prisutnost bolesti poput artritisa ili lupusa ne isključuje FM.³⁷

Procjenjuje se da prosječno prođe pet godina do postavljanja točne dijagnoze.

Liječenje

Iako dosad nije nađen idealan lijek za liječenje FM-a, neki od njih mogu ublažiti simptome. Nefarmakološki način liječenja također pomaže. Prema smjernicama *European League Against Rheumatism* (EULAR), optimalno liječenje uključuje multidisciplinarni pristup bolesniku.³⁸ Tri skupine lijekova dokazale su se kao najuspješnije. Prvim dvjema pripadaju antidepresivi; triciklički antidepresivi (TCA) i inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (SNRI), dok treću čine antiepileptici koji se selektivno vežu na alfa 2-delta-kalcijske kanale. Najčešće primjenjivan TCA je amitriptilin, među SNRI-ima fluoksetin i paroksetin, dok treću skupinu čine gabapentin i pregabalin. Navedeni inhibiraju prijenos signala boli iz leđne moždine u mozak, što smanjuje bolesnikov dojam o njoj, ali i druge simptome FM-a. Učinkovitost antidepresiva je 30 – 50%, a preporučuju se u minimalnim večernjim dozama.^{38–41} Posebno su indicirani kod oboljelih od FM-a s istaknutim simptomima depresije i anksioznosti. Općenito, u liječenju FM-a opiodi se ne preporučuju. Prema najnovijim istraživanjima, dokazano je da u SZS-u uzrokuju hiperalgeziju induciranu opoidom i time subjektivno pojačavaju dojam osjeta boli. Ako je opoid ipak nužno davati iz drugih razloga, najboljim

se smatra tramadol.^{38,42} Kod FM-a kao sekundarne bolesti dobro djelovanje pokazali su nesteroidni antireumatici (NSAR) poput ibuprofena. Dodatnom terapijom lijekovima kojima se djeluje na specifične simptome kao što su poremećaji spavanja, gastrointestinalne smetnje ili tegobe u sklopu reumatoidnog artritisa postiže se jači učinak. U novije vrijeme edukacija bolesnika o simptomima i liječenju bolesti pokazala je mnogo bolju suradljivost i terapijski odgovor. Uz farmakoterapijski pristup velika se pozornost pridaje kognitivno-bihevioralnoj terapiji, edukaciji bolesnika, tjelesnim vježbama poput joge, statičkim vježbama, talasoterapiji; relaksacijskoj terapiji u obliku masaža, akupunktura, vibracijskim terapijama te regulaciji prehrane.^{43–49}

Zaključak

Sindrom FM-a čest je skup simptoma koji nerijetko bude previđen. Genetske predispozicije u kombinaciji s vanjskim stresorima mogu dovesti do poremećaja središnjega živčanog sustava, osjetnih živčanih vlakana i drugih struktura periferije te uzrokovati osebujnu kliničku sliku. FM obuhvaća širok spektar simptoma, a samim time stvara potrebu za individualiziranim liječenjem. Dosadašnji terapijski modeli nisu pokazali zadovoljavajući uspjeh u liječenju najizraženijih simptoma, niti postigli podjednak učinak kod svih pacijenata. Stoga su potrebna daljnja istraživanja novih mehanizama djelovanja lijekova i smanjenja razvoja njihovih nuspojava. S obzirom na visoku učestalost u populaciji, potrebno je osvijestiti i educirati obiteljske liječnike o dijagnostičkom i terapijskom pristupu. Radi postizanja izvrsnosti liječenja, uz navedeno, potreban je i multidisciplinarni pristup koji podrazumijeva suradnju specijalista neurologa, reumatologa, psihijataru i fizijataru.

IZJAVA O SUKOBU INTERESA: Autori izjavljuju da nemaju sukob interesa.

LITERATURA

1. Daniel J, Clauw MD. Fibromyalgia and related conditions. *Mayo Clin Proc.* 2015;90(5):680–92.
2. Bengtsson A. The muscle in fibromyalgia. *Rheumatology.* 2002; 41(7):721–4.
3. Queiroz LP. Worldwide epidemiology of fibromyalgia. *Curr Pain Headache Rep.* 2013;17(8):356.
4. Neumann L, Buskila D. Epidemiology of fibromyalgia. *Curr Pain Headache Rep.* 2003;7(5):362–8.
5. Jones GT, Atzeni F, Beasley M i sur. The prevalence of fibromyalgia in the general population: a comparison of the American College of Rheumatology 1990, 2010, and modified 2010 classification criteria. *Int J Epidemiol.* 2015;67:568–75.
6. Wolfé F, Brähler E, Hinz A, Häuser W. Fibromyalgia prevalence, somatic symptom reporting, and the dimensionality of polysymptomatic distress: results from a survey of the general population. *Arthritis Care Res.* 2013;65(5):777–85.
7. Albrecht PJ, Rice FL. Fibromyalgia syndrome pathology and environmental influences on afflictions with medically unexplained symptoms. *Rev Environ Health.* 2016;31(2):281–94.

8. Latremoliere A, Woolf CJ. Central sensitization: a generator of pain hypersensitivity by central neural plasticity. *J Pain*. 2009; 10(9):895–926.
9. Kwiatek R, Barned L, Tedman R i sur. Regional cerebral blood flow in fibromyalgia: single-photo-emission computed tomography evidence of reduction in the pontine tegmentum and thalami. *Arthritis Rheum*. 2000;43(12):2823–33.
10. Wolfe F, Russell IJ, Vipraio G, Ross K, Anderson J. Serotonin levels, pain threshold, and fibromyalgia symptoms in the general population. *J Rheumatol*. 1997;24(3):555–9.
11. Staud R. Cytokine and immune system abnormalities in fibromyalgia and other central sensitivity syndromes. *Curr Rheumatol Rev*. 2015;11(2):109–15.
12. Üçeyler N, Sommer C. [Fibromyalgia syndrome: A disease of the small nerve fibers?]. *Z Rheumatol*. 2015;74(6):490–2, 494–5. [Članak na njemačkome.]
13. Morf S, Amann-Vesti B, Forster A i sur. Microcirculation abnormalities in patients with fibromyalgia – measured by capillary microscopy and laser fluxmetry. *Arthritis Res Ther* 2005; 7(2):R209–16.
14. Park DJ, Kang JH, Yim YR, Kim JE, Lee JW, Lee KE i sur. Exploring Genetic Susceptibility to Fibromyalgia. *Chonnam Med J*. 2015;51(2):58–65.
15. Palagini L, Carmassi C, Conversano C i sur. Transdiagnostic factors across fibromyalgia and mental disorders: sleep disturbances may play a key role. A clinical review. *Clin Exp Rheumatol*. 2016;34(2 Suppl 96):S140–4.
16. Strusberg I, Mendelberg RC, Serra HA, Strusberg AM. Influence of weather conditions on rheumatic pain. *J Rheumatol*. 2002;29(2):335–8.
17. Jiao J, Vincent A, Cha SS, Luedtke CA, Kim CH, Oh TH. Physical trauma and infections as precipitating factors in patients with fibromyalgia. *Am J Phys Med Rehabil*. 2015;94(12):1075–82.
18. Stisi S, Cazzola M, Buskila D i sur. Etiopathogenetic mechanisms of fibromyalgia syndrome. *Reumatismo*. 2008;60 Suppl 1: 25–35.
19. Sumpton JE, Moulin DE. Fibromyalgia. *Handb Clin Neurol*. 2014;119:513–27.
20. Mease P, Arnold LM, Bennett R i sur. Fibromyalgia syndrome. *J Rheumatol*. 2007;34(6):1415–25.
21. Bossema ER, van Middendorp H, Jacobs JW, Bijlsma JW, Geenen R. Influence of weather on daily symptoms of pain and fatigue in female patients with fibromyalgia: a multilevel regression analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013;65(7):1019–25.
22. Spaeth M, Rizzi M, Sarzi-Puttini P. Fibromyalgia and sleep. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2011;25(2):227–39.
23. Slim M, Calandre EP, Rico-Villademoros F. An insight into the gastrointestinal component of fibromyalgia: clinical manifestations and potential underlying mechanisms. *Rheumatol Int*. 2015;35(3):433–44.
24. Chung JH, Kim SA, Choi BY i sur. The association between overactive bladder and fibromyalgia syndrome: a community survey. *Neurourol Urodyn*. 2013;32(1):66–9.
25. Almansa C, Wang B, Achem SR. Noncardiac chest pain and fibromyalgia. *Med Clin North Am*. 2010;94(2):275–89.
26. Binkiewicz-Glińska A, Bakula S, Tomczak H i sur. Fibromyalgia Syndrome – a multidisciplinary approach. *Psychiatr Pol*. 2015;49(4):801–10.
27. Kravitz HM, Katz RS. Fibrofog and fibromyalgia: a narrative review and implications for clinical practice. *Rheumatol Int*. 2015;35(7):1115–25.
28. Fietta P, Fietta P, Manganelli P. Fibromyalgia and psychiatric disorders. *Acta Biomed*. 2007;78(2):88–95.
29. Ayding G, Basar MM, Keles I, Ergün G, Orkun S, Batislam E. Relationship between sexual dysfunction and psychiatric status in premenopausal women with fibromyalgia. *Urology*. 2006; 67(1):156–61.
30. Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB i sur. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia. Report of the multicenter criteria committee. *Arthritis Rheum*. 1990;33(2):160–72.
31. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles M-A i sur. The American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity. *Arthritis Care Res*. 2010;62(5):600–10.
32. Boomershine CS. A comprehensive evaluation of standardized assessment tools in the diagnosis of fibromyalgia and in the assessment of fibromyalgia severity. *Pain Res Treat*. 2012;2012:1–11.
33. Taylor RR, Jason LA, Torres A. Fatigue rating scales: an empirical comparison. *Psychol Med*. 2000;30(4):849–56.
34. Bennett RM, Friend R, Jones KD, Ward R, Han BK, Ross RL. The Revised Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQR): validation and psychometric properties. *Arthritis Res Ther*. 2009; 11(4):R120.
35. Giesecke T, Williams DA, Harris RE i sur. Subgrouping of fibromyalgia patients on the basis of pressure-pain thresholds and psychological factors. *Arthritis Rheum*. 2003;48(10): 2916–22.
36. Kaltsas G, Tsiveriotis K. Fibromyalgia. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA):MDText.com, Inc.; 2000–2013 Mar 5. Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279092/>.
37. Torrente-Segarra V, Salman-Monte TC, Rúa-Figueroa Í i sur. Fibromyalgia prevalence and related factors in a large registry of patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol*. 2016;34(2 Suppl 96):S40–7.
38. Macfarlane GJ, Kronisch C, Dean LE i sur. EULAR revised recommendations for the management of fibromyalgia. *Ann Rheum Dis*. 2016 Jul 4. pii:annrheumdis-2016-209724.
39. Nishishinya B, Urrutia G, Walitt B i sur. Amitriptyline in the treatment of fibromyalgia: a systematic review of its efficacy. *Rheumatology (Oxford)*. 2008;47:1741–6.
40. Riera R. Selective serotonin reuptake inhibitors for fibromyalgia syndrome. *Sao Paulo Med J*. 2015;133(5):454.
41. Bhusal S, Diomampo S, Magrey MN. Clinical utility, safety and efficacy of pregabalin in the treatment of fibromyalgia. *Drug Healthc Patient Saf*. 2016;8:13–23.
42. Goldenberg DL, Clauw DJ, Palmer RE, Clair AG. Opioid use in fibromyalgia: A cautionary tale. *Mayo Clin Proc*. 2016;91(5): 640–8.
43. Field T. Massage therapy research review. *Complement Ther Clin Pract*. 2016;24:19–31.
44. Sutar R, Yadav S, Desai G. Yoga intervention and functional pain syndromes: a selective review. *Int Rev Psychiatry*. 2016;28 (3):316–22.
45. Ramon S, Gleitz M, Hernandez L, Romero LD. Update on the efficacy of extracorporeal shockwave treatment for myofascial pain syndrome and fibromyalgia. *Int J Surg*. 2015;24(Pt B):201–6.
46. Collado-Mateo D, Adsuar JC, Olivares PR i sur. Effects of whole-body vibration therapy in patients with fibromyalgia: A systematic literature review. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2015;2015:719082.
47. Häuser W, Bernardy K. Psychotherapeutic procedures for fibromyalgia syndrome. *Z Rheumatol*. 2015;74(7):584–90.
48. Rossi A, Di Lollo AC, Guzzo MP i sur. Fibromyalgia and nutrition: what news?. *Clin Exp Rheumatol*. 2015 Jan–Feb;33 (1 Suppl 88):S117–25.
49. Bidonde J, Busch AJ, Webber SC i sur. Aquatic exercise training for fibromyalgia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(10): CD011336.