

DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DA FIBROMIALGIA

JAIME C. BRANCO

Unidade de Reumatologia. Hospital de Egas Moniz. Lisboa

RESUMO

A fibromialgia (FM) é um síndrome que afecta predominantemente as mulheres e se caracteriza por dor musculoesquelética generalizada, fadiga, insónia, sono não retemperador, rigidez difusa entre outros sinais e sintomas de natureza orgânica e psíquica. O diagnóstico assenta fundamentalmente no preenchimento dos critérios classificativos do American College of Rheumatology de 1990 embora o seu não cumprimento, em alguns doentes, o não exclua. As causas do aumento de percepção dolorosa existente na FM, bem como das suas outras características clínicas, não são conhecidas. A hipótese central (alterações do sono; perturbações psíquicas/psicológicas; anomalias do eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal; disregulação dos neuromediadores, etc.) e a teoria periférica (afeção anatómica e/ou funcional do músculo) tentam explicar a etiopatogenia deste síndrome. Os antidepressivos tricíclicos (p. ex. amitriptilina) e alguns relaxantes musculares (p. ex. ciclobenzaprina) têm demonstrado algum efeito benéfico ao contrário dos fármacos "antireumáticos" clássicos (AINE; corticóides, etc.). O exercício físico, o apoio multidisciplinar (terapia comportamental; agentes físicos, etc.) e a educação do doente são alguns outros meios que contribuem para o controlo da FM.

SUMMARY

Fibromyalgia: Diagnosis and Treatment

Fibromyalgia Syndrome (FMS) affects predominantly females and is characterised by widespread musculoskeletal pain, fatigue, insomnia, nonrefreshing sleep, diffuse stiffness and other organic and psychic signs and symptoms. Diagnosis is essentially based on the 1990 American College of Rheumatology Classificative Criteria, but if, in some cases, they are not completely fulfilled, diagnosis is not excluded in a particular patient. The causes of the enhanced pain perception and of all the other clinical characteristics are unknown. Both the central hypothesis (sleep disturbance; psychological affection; hypothalamus-hypophysis-adrenal axis disorder; neuromediators disregulation; etc.) and the peripheral theory (anatomical and/or functional muscle disturbance) try to explain FMS etiopathogenesis. Tricycles antidepressants (i.e. amitriptylin) and some muscle relaxants (i.e. ciclobenzaprine) have demonstrated some beneficial effect contrary to the classic antirheumatic drugs (NSAID; corticosteroids; etc.). Physical exercise, multidisciplinary support (behavioural therapy, physical agents; etc.) and patient education are some of the other approaches which contribute to the correct management of FMS.

INTRODUÇÃO

A fibromialgia (FM) é uma afecção dolorosa não articular que envolve predominantemente os tecidos moles.^{1,2}

É a causa mais frequente de dor musculoesquelética difusa e crónica e o envolvimento das mulheres é 10 a 20 vezes mais frequente do que o dos homens.³⁻⁵

A FM associa-se caracteristicamente com sono não retemperador, fadiga persistente e rigidez generalizada e, a maioria das vezes, integra um síndrome mais vasto que

inclui cefaleias, dismenorreia, cólon irritável, bexiga neurogênea, fenómeno das pernas inquietas, queixas de fraqueza, intolerância ao exercício, fenómeno de Raynaud, sensibilidade aumentada ao frio, parestesias com padrões atípicos e edema objectivo e subjectivo das extremidades.^{6,7}

Numa percentagem variável de doentes ocorre depressão ou ansiedade significativas que podem resultar da dor e da disfunção crónicas e/ou contribuir para agravar os sintomas da FM.⁸⁻¹⁰

Muitos doentes com FM descrevem uma variação quer nocturnal (sintomas que tipicamente são mais intensos no início e no fim do dia) quer sazonal (sintomas que se agravam durante os períodos de tempo frio e húmido) e também referem que pioram com o stress emocional.^{11,12}

DIAGNÓSTICO

A FM é um síndrome, distinto de outras doenças existentes, que pode ser diagnosticado, com facilidade e precisão, de forma exclusivamente clínica.

Embora existam múltiplos critérios propostos por vários autores, são hoje comunmente aceites os critérios para a classificação da FM do American College of Rheumatology (ACR), publicados em 1990 (*Quadro 1*).¹³

Estes critérios de concepção prática e aplicação simples, exigem, para que o diagnóstico da FM se possa fazer, a existência de dor generalizada e de pelo menos 11 pontos sensíveis à pressão digital entre os 18 pontos com localização bem definida.¹³

Um ponto sensível é uma pequena área de tecidos moles dolorosa à pressão, digital ou outra, com cerca de

Quadro 1 – Critérios para a classificação da fibromialgia do American College of Rheumatology, 1990*

1. História de dor generalizada

Definição: A dor considera-se generalizada quando ocorre nos lados esquerdo e direito do corpo e quer abaixo, quer acima da cintura. Também deve estar presente a dor esquelética axial (coluna cervical ou tórax anterior, ou coluna torácica ou coluna lombar). A dor nos ombros e nas nádegas considera-se como dor de cada um dos lados envolvidos. A lombalgia é considerada dor do segmento inferior.

2. Dor em 11 de 18 pontos provocada pela palpação digital

Definição: A Dor, à palpação digital, deve estar presente no mínimo em 11 dos 18 pontos seguintes. A pressão digital deve ser executada com uma força aproximada de 4 Kg. Para que um ponto doloroso seja considerado *positivo* o indivíduo deve considerar que a palpação provocou dor. Todos os pontos são bilaterais e simétricos:

Occipitais: nas inserções dos músculos suboccipitais.

Cervicais inferiores: na face anterior dos espaços intertransversários de C5 a C7.

Trapezianos: no ponto médio do bordo superior do músculo.

Supraespinhosos: na origem, sobre a espinha da omoplata junto do bordo interno.

2^{as} costelas: nas 2^{as} junções costoverbrais imediatamente para fora das superfícies superiores das junções.

Epicondilianos: até 2 cm à volta dos epicondilos.

Glúteos: nos quadrantes supero externo das nádegas.

Grandetrocantéricos: posterior à proeminência trocantérica.

Joelhos: na almofada adiposa interna proximal em relação à entrelinha articular.

* Os doentes podem ser classificados como tendo FM se ambos os critérios forem satisfeitos. A dor generalizada deve estar presente durante pelo menos 3 meses. A presença de uma segunda alteração clínica não exclui o diagnóstico da FM.

Adaptado de F WOLFE et al, 1990

4 quilogramas de força e com localização precisa normalizada nos critérios.^{14,15}

A exigência de um mínimo de onze pontos em dezoito possíveis é, evidentemente, uma questão de normalização classificativa com interesse para a inclusão de doentes em estudos científicos mas com importância clínica relativa.^{13,16}

De facto, na prática o diagnóstico da FM pode realizar-se em doentes com queixas de dor generalizada, sem causa aparente, com pelo menos três meses de duração, fadiga persistente, rigidez típica e sono não retemperador.^{17,18}

Na sua maioria os doentes com estas características apresentam mais de onze pontos sensíveis mas existem FM típicas com um número menor de pontos dolorosos à pressão.^{13,16}

As queixas subjectivas dominam o quadro clínico e incluem além das anteriormente apontadas uma predominância matinal da dor e da rigidez, uma tolerância diminuída ao trabalho, um alívio temporário com o calor e um conjunto de factores moduladores das queixas (*Quadro 2*).^{2,19,20,21}

Quadro 2 – Factores moduladores das queixas na fibromialgia

Factores de alívio

Actividade física moderada e calma
Duche ou banho quente
Repouso
Sono repousante
Tempo quente e seco

Factores de agravamento

Ansiedade
Fadiga física/mental
Hiperactividade física/psíquica
Inactividade física
Ruído intenso/repetitivo
Sono não retemperador
Stress
Tempo frio e húmido

Objectivamente podem associar-se aos pontos dolorosos um edema ligeiro dos tecidos moles (principalmente dos dedos das mãos), uma hiperémia da pele reactiva à pressão (p.ex. locais de pesquisa dos pontos sensíveis) e uma hipersensibilidade ao beliscão da pele.^{6,7,22,23}

O exame físico geral, a observação articular, a avaliação neurológica e a análise da força muscular são caracteristicamente normais.^{2,6,7}

Os pontos sensíveis a pesquisar, dezoito no caso dos critérios do ACR, são habitualmente simétricos e variam no número, entre os catorze (Smythe, 1979; Wolfe, 1983) e os quarenta (Yunus, 1981), e na localização, embora exista um núcleo base de pontos semelhante em todos os critérios. Os pontos dolorosos à pressão necessários para cumprir os diversos critérios variam, conforme os casos, entre os três ou cinco (Yunus, 1981) e os doze (Smythe, 1979; Campbell, 1983).^{4,24,25,26}

A FM é *primária* quando afecta isoladamente o doente, denomina-se *concomitante* se ocorre conjuntamente com outra(s) doença(s) no mesmo doente e nos, muito raros, casos em que é causada por outra entidade clínica chama-se *secundária*.^{2,23}

O diagnóstico diferencial da FM faz-se com muitas outras situações clínicas algumas das quais precisam mesmo de ser afastadas para se poder realizar o diagnóstico (*Quadro 3*)^{1,2,17,18,19,21,27}

Quadro 3 – Diagnóstico diferencial da fibromialgia

Síndrome de dor miofascial
Disfunção da articulação temporo mandibular
Reumatismo politópico das partes moles
Polimialgia reumática / Arterite de células gigantes
Polimiosite / Dermatomiosite
Miopatias endócrinas
Hipotiroidismo
Hipertiroidismo
Hipoparatiroidismo
Hiperparatiroidismo
Insuficiência suprarrenal
Miopatia metabólica (alcohol)
Neuroses (depressão; ansiedade)
Metastização tumoral
Síndrome da fadiga crónica
Infecção pelo VEB
Outras infecções virais
Outras (etiologia desconhecida)
Parkinsonismo (fase discinética)

Adaptado de PK HENCH, 1989²¹

Assim o doseamento das hormonas tiróideas e da TSH elimina as doenças da tiróideia, o radiograma simples da bacia de frente afasta a espondilite anquilosante, os factores reumatóides e os anticorpos antinucleares rastreiam respectivamente a artrite reumatóide (AR) e o lupus eritematoso sistémico, os enzimas musculares (CK e aldolase) diferenciam as doenças do músculo, a calcémia e a fosfatase alcalina seleccionam a osteomalácia e a VS e a PCR as doenças inflamatórias nomeadamente outras conectivites.^{1,2,17,18,19,27}

No síndrome miofascial a dor tem uma distribuição regional e o número de pontos sensíveis é limitado à área afectada. Raramente se lhe associa uma FM.²⁸

O síndrome da fadiga crónica habitualmente cursa com fadiga mais intensa, dor e hiperémia da orofaringe, coriza, adenopatias cervicais e não apresenta dores incapacitantes, alterações do sono ou rigidez musculoesquelética.²⁹

ETIOPATOGENIA

Na FM existe um incremento da percepção dolorosa. A afirmação desta característica é suportada pela sensibilidade ao meio ambiente e a hipersensibilidade ao frio (alguns doentes apresentam mesmo fenómeno de Raynaud) dos doentes com FM que também se referem à dor sentida com maior e mais rica adjectivação do que fazem os doentes com AR.^{7,30,31}

Grande percentagem de doentes com FM apresentam dermatografismo e em alguns existe padrão de livedo reticularis ao nível da pele que por vezes evidencia mesmo uma resposta neurogénica do tipo da histamina.^{32,33}

As biópsias musculares observadas quer em microscopia óptica quer no microscópio electrónico têm apenas

revelado alterações histopatológicas inespecíficas e inconclusivas.³⁴

O metabolismo muscular parece, pelo menos em alguns casos, estar alterado. Contudo não é conhecido se na origem destas alterações está um defeito primário (neurogénico) do músculo, uma *falta de forma* muscular ou ainda espasmos ou microespasmos musculares.³⁵

Nos doentes com FM foi encontrada uma redução da serotonina sérica.³⁶

É sabido que a serotonina desempenha uma acção ao nível de vários mecanismos fisiológicos nomeadamente do sono, do fluxo sanguíneo e da dor. A administração de p-clorofenilalanina, inibidor da síntese cerebral da serotonina, provoca uma grave crise de dor generalizada e a serotonina potencia a analgesia induzida pelos narcóticos.^{37,38}

A serotonina entre outras acções também regula a libertação da prolactina e a activação das células NK (natural killer), o que aumenta a complexidade das interacções entre o sistema imune e os mecanismos neurogénicos.^{39,40}

Na FM também existem alterações funcionais no eixo hipófise-suprarrenal mas neste síndrome a prova da supressão pela dexametasona é inconclusiva.⁴¹

Assim e apesar de, como na depressão, os mecanismos serotoninérgico e do cortisol endógeno serem importantes na FM, existem diferenças significativas daqueles mecanismos entre as duas entidades clínicas.⁴²

As alterações do sono descritas na FM vão desde a dificuldade em adormecer e a insónia até à ausência de sono repousante e à intromissão de ondas alfa durante os registos de sono delta no electroencefalograma realizado durante o sono nocturno.^{43,44}

Não se sabe contudo se estas alterações do sono são um factor patogénico primário ou apenas um epifenómeno. Também se desconhece se as melhorias observadas nos doentes com FM motivadas pelos tricíclicos e outros fármacos neuroactivos são devidas ao seu efeito na restauração do sono ou a outro qualquer mecanismo.⁴⁵

Embora se ignore qual a relação das alterações do sono com a presença de dor muscular demonstrou-se que a administração de clorpromazina (100 mg ao deitar) melhora a perturbação do sono e também os sintomas da FM enquanto que 5 mg de L-triptofano ao deitar não se revelou superior ao placebo no controlo dos sintomas e na reversão do sono alfa-delta.³⁸

Malgrado o grande esforço de investigação não se tem demonstrado patologia psiquiátrica activa na maioria dos doentes fibromiálgicos e as alterações encontradas não são diferentes em número e qualidade das da população em geral.^{46,47}

Estes dados estão de acordo com a sugestão de que os factores psicológicos não são, provavelmente, a causa mas antes a consequência da presença de dor crónica.⁴⁸⁻⁵⁰

Parece assim que os doentes com FM provavelmente não beneficiarão com doses elevadas de antidepressivos ou com psicoterapia formal.⁵¹

TRATAMENTO

Apesar destas asserções os antidepressivos tricíclicos são fármacos muito utilizados na FM.

Os tricíclicos potenciam os efeitos dos opioides exógenos e endógenos e a sua actividade sobre o SNC pode ser mediada pelas suas acções colinérgicas e serotoninérgicas.

Doentes que padecem de dor crónica sem depressão apresentam bons níveis de resposta a este grupo de fármacos.^{52,53,54,55}

A sua aplicação à FM deve-se mais ao reconhecido efeito analgésico que os tricíclicos possuem em várias alterações dolorosas do que à sua actividade antidepressiva.^{52,56}

Tanto mais que a sua eficácia se evidencia em baixas doses, isto é inferiores às que possuem efeito antidepressivo estabelecido.^{57,58,59}

De facto a baixa dose e a rapidez de acção dos tricíclicos na FM não são características da sua actividade e eficácia na doença depressiva.⁶⁰

Os derivados tricíclicos são mais úteis nos doentes com FM que têm sono alfa-delta.⁴²

Os fármacos deste grupo mais utilizados são a amitriptilina e a ciclobenzaprina.

A amitriptilina, em animais de experiência, aumenta a duração do sono NREM (fase de sono sem movimentos oculares rápidos) e, em baixas doses, prolonga as fases 3 e 4 do sono NREM e suprime o sono REM (movimentos oculares rápidos).⁵³

A amitriptilina, bem como a imipramina, em administração crónica possuem actividade anti-inflamatória demonstrada e, assim como outros antidepressivos, quando utilizadas na AR são eficazes na redução da dor independentemente do seu efeito sobre o humor dos doentes.^{56,61,62,63,64}

Existem estudos que comprovam a eficácia da amitriptilina (em doses entre os 25 e os 50 mg por dia) no controlo da FM em comparação com o naproxeno e o placebo. Ficou ainda demonstrado que a resposta analgésica e independente dos sintomas relacionados com o sono do doente, seja a insónia seja a fadiga ao acordar.^{57, 58}

A ciclobenzaprina, também um derivado tricíclico, é fundamentalmente utilizado como relaxante muscular, dado que reduz a actividade motora eferente ao nível supra-espinal. Em comparação com o placebo a ciclobenzaprina (10-40 mg dia) viu demonstrada em 120 doentes a sua utilidade terapêutica.^{59,65}

A dotiepin também se comprovou ser mais eficaz que o placebo e o alprazolam pode ter alguma utilidade no controlo da FM.⁶⁶

No que respeita outros fármacos quer os AINE - naproxeno (500 mg duas vezes por dia, durante três semanas) e ibuprofeno (2400 mg por dia, durante 3 semanas) - quer a prednisona (20 mg diários, durante duas semanas) não evidenciaram vantagens em relação ao placebo.^{57,67,68}

Das muitas outras modalidades terapêuticas ensaiadas na FM (*Quadro 4*) apenas o bloqueio simpático regional, o exercício para treino cardiovascular e o treino com controlo retrogrado através de electromiograma se mostraram eficazes.^{69,70,71,72}

O bloqueio com guanetidina reduziu os pontos sensíveis e o bloqueio simpático completo reduziu quer os pontos sensíveis quer a dor.⁷⁰

Apesar das dificuldades no desenho do estudo as melhorias encontradas com o controlo retrogrado perdu-

Quadro 4 – Tratamentos propostos para a fibromialgia

Farmacológicos

Acido málico + magnésio
Alprazolam
Amitriptilina
Bloqueio simpático regional
Buspirona
Capsaicina
Carisoprodol
Ciclobenzaprina
Clonidina
Desipramina
Doxepina
Flufenazina
Fluoxetina
5-Hidroxi-L-Triptofano
Maprotilina
Naproxeno
Prednisona
S-adenosilmetionina
Trazodone

Não Farmacológicos

Alongamentos musculares
Acupunctura analgésica
Educação / Tranquilização
Estimulação com correntes interferenciais
Estimulação nervosa transcutânea
Exercícios de amplitude de movimentos com gelo/calor
Hipnose
Injecção local dos pontos sensíveis
Laserterapia
Massagem
Psicoterapia
Relaxação pós-isométrica
Terapêutica comportamental cognitiva
Treino com retrocontrolo por EMG
Treino Para forma cardiovascular

raram por seis meses.⁷¹

O exercício para treino cardiovascular melhorou os pontos sensíveis bem como a avaliação global realizada quer pelo médico quer pelo doente.⁷²

Para avaliar a melhoria da FM quer com ensaios clínicos quer no dia a dia da consulta médica, *R.W. Simms e col.* desenvolveram critérios de classificação (*Quadro 5*).⁷³

Estes critérios avaliam quatro parâmetros dos quais têm de se cumprir três para se poder considerar que houve melhoria clínica significativa.⁷³

Quadro 5 – Critérios de classificação da melhoria clínica significativa da fibromialgia

1. Melhoria na avaliação global pelo doente $\geq 50\%$
2. Melhoria na avaliação global pelo médico $\geq 50\%$
3. Melhoria da dor $\geq 50\%$
4. Redução do número de pontos dolorosos $\geq 25\%$

É necessário o cumprimento de pelo menos 3 dos 4 critérios
Adaptado de RW SIMMS et al, 1988⁷²

Apesar de todas as abordagens terapêuticas 10% a 20% dos doentes apresentam dor crônica grave e refractária ao tratamento.⁴²

Nestes casos o doente deve ser submetido a terapêutica reabilitativa da dor realizada em regime hospitalar ambulatorial mas por vezes necessitando mesmo de internamento.⁴²

No único estudo conhecido que de forma longitudinal fez o seguimento de um grupo de 39 doentes com FM, ao fim de três anos 83% dos doentes ainda faziam pelo menos um medicamento para a FM, 5% dos casos estavam em remissão e 20% deles estavam bem ou muito bem.⁷⁴

Os nove doentes que *passavam bem* eram significativamente mais novos e apresentavam na primeira consulta uma FM com mais dor e de maior gravidade global que os restantes. A duração dos sintomas, a existência de alterações psiquiátricas na primeira consulta, o número de pontos sensíveis, o sexo e a medicação regular com tricíclicos não se associavam com o facto dos doentes *passarem bem*.⁷⁴

As características demográficas, psicológicas e funcionais são importantes na dor crônica e podem fornecer indicações prognósticas⁷⁵. Nas doenças crônicas a percepção permanente de estar doente e a desesperança são fortes predictores negativos do prognóstico.⁷⁶

Assim nestas doenças a educação desempenha um papel muito importante na redução quer da morbilidade quer da mortalidade.^{77,78}

No caso da FM o doente deve ser educado no sentido da sua afecção ser uma doença crônica, muito frequente e pouco conhecida mas sobretudo de se tratar de uma doença *benigna*.

Como todas as doenças crônicas a FM deve ser alvo de uma abordagem terapêutica multidisciplinar que além da educação deve incluir, conforme os casos e os períodos evolutivos da doença, a utilização de terapêutica comportamental, a aplicação de agentes físicos, a realização de exercício, a prescrição de fármacos e, sempre, a abordagem global do *bem estar*.²³

Dado que a FM é um modelo humano de dor e incapacidade crônicas o médico deve ter uma atitude compreensiva e disponível mas firme e segura tendo em vista a educação, aconselhamento e suporte do doente que tem de lidar eficientemente com uma doença prolongada e muitas vezes frustrante.

BIBLIOGRAFIA

1. WOLFE F: The Clinical Syndrome of fibrositis. Am J Med 1986; 81 (suppl 3A): 7-14
2. WOLFE F: Fibromyalgia; The Clinical Syndrome. Rheum Dis Clin North Am 1989; 15:1-18
3. WOLFE F: Fibromyalgia. Rheum Dis Clin North Am 1990; 16: 681-98
4. WOLFE F, CATHEY MA: Prevalence of primary and secondary fibrositis. J Rheumatol 1983; 10: 965-8
5. ALARCON-SEGOVIA D, RAMOZ-NIEMBRO F, GONZALEZ AMERO RF: One thousand private rheumatology patients in Mexico City. Arthritis Rheum 1983; 267: 688-9
6. WOLFE F, HAWLEY DJ, CATHEY MA et al: Fibrositis: Symptom frequency and criteria for diagnosis. An evaluation of 291 rheumatic disease patients and 58 normal individuals. J Rheumatol 1985; 12: 1159-63
7. DINERMAN H, GOLDENBERG DL, FELSON DT et al: A prospective evaluation of 118 patients with fibromyalgia syndrome: prevalence of Raynaud's phenomenon, sicca syndrome, AAN's, low complement and Ig deposition at the dermal epidermal junction. J Rheumatol 1986; 13: 368-73
8. PAYNE TC, LEAVITT F, GARRON DC et al: Fibrositis and psychological disturbance. Arthritis Rheum 1982; 25: 213-7
9. WOLFE F, CATHEY MA, KLEINHEKSEL SM et al: Psychological status in primary fibrositis and fibrositis associated with rheumatoid arthritis. J Rheumatol 1984; 11: 500-6
10. AHLES TA, YUNUS MB, RILEY SD et al: Psychological factors associated with primary fibromyalgia syndrome. Arthritis Rheum 1984; 27: 1101-6
11. MOLDOFSKY H: A chronobiologic theory of fibromyalgia. J. Musculoskeletal Pain 1993; 1: 49-59
12. MOLDOFSKY H, LUE FA, NATARAJAN MN et al: Seasonality of pain, mood, energy and sleep in fibromyalgia. Arthritis Rheum 1992; 35 (suppl): R40
13. WOLFE F, SMYTHE HA, YUNUS MB et al: The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia. Arthritis Rheum 1990; 33: 160-172
14. CAMPBELL SM, CLARK S, TINDALL EA et al: Clinical characteristics of fibrositis-1. A blinded controlled study of symptoms and tender points. Arthritis Rheum 1983; 26: 817-25
15. WOLFE F, SIMONS DG, FRICTON J et al: The fibromyalgia and myofascial pain syndromes: A preliminary study of tender points and trigger points in persons with fibromyalgia, myofascial pain syndrome and no disease. J Rheumatol 1992; 19: 944-51
16. WOLFE F: Fibromyalgia: On diagnosis and certainty. J Musculoskeletal Pain 1993; 1: 17-35
17. MULLER W: The fibrositis syndrome: Diagnosis, Differential Diagnosis and Pathogenesis. Scand J Rheumatology 1987; Suppl 65: 40-53
18. REILLY PA, LITTLEJOHN GO: Fibromyalgia and chronic fatigue syndrome. Curr Opin Rheumatol 1990; 2: 282-90
19. GOLDENBERG DL: Treatment of fibromyalgia syndrome. Rheum Dis Clin North Am 1990; 15: 61-71
20. SMYTH HA: Fibrositis as a disorder of pain modulation. Clin Rheum Dis 1979; 5: 823-32
21. HENCH PK: Evaluation and differential diagnosis of fibromyalgia. Approach to diagnosis and management. Rheum Dis Clin North Am 1989; 15: 19-29
22. GRANGES G, LITTLEJOHN G: An activity score for fibromyalgia/fibrositis syndrome and chronic pain syndromes. Scand J Rheumatol Suppl 1992; 94: 31
23. GRANGES G, ZILCO P, LITTLEJOHN G: Fibromyalgia syndrome: Assessment of the severity of the condition 2 years after diagnosis. J Rheumatol 1994; 21: 523-9
24. SMYTHE HA: Nonarticular rheumatism and psychogenic musculoskeletal symptoms. In McCarty DJ: Arthritis and Allied Conditions. Philadelphia. Lea & Febiger 1979
25. YUNUS M, MASI AT, CALABRO JJ et al: Primary fibromyalgia (fibrositis): Clinical study of 50 patients with matched normal controls. Semin Arthritis Rheum 1981; 11: 151-71
26. CAMPBELL SM, CLARK SC, TINDALL EA et al: Clinical characteristics of fibrositis. I-A blinded controlled study of symptoms and tender points. Arthritis Rheum 1983; 26: 817-25
27. BENNETT RM: Current issues concerning management of the fibrositis/fibromyalgia syndrome. Am J Med 1986; 81 (suppl 3A): 15-18
28. GRANGES G, LITTLEJOHN G: Prevalence of myofascial pain syndrome in fibromyalgia syndrome and regional pain syndrome: A comparative study. J Musculoskeletal Pain 1993; 1 (2): 19-35
29. COVINGTON EC: Depression and chronic fatigue in the patient with chronic pain. Primary Care 1991; 18: 341-58
30. ROSENHALL U, JOHANSSON G, ORNDAHL G: Neuroaudiological findings in chronic primary fibromyalgia with dysesthesia. Scand J Rehabil Med 1987; 19: 147-52
31. LEAVITT F, KAT RS, GOLDEN HE et al: Comparison of pain properties in fibromyalgia patients and rheumatoid arthritis patients. Arthritis Rheum 1986; 29: 775-81
32. LITTLEJOHN GP, WEINSTEIN C, HELME RD: Increased neurogenic inflammation in fibrositis syndrome. J Rheumatol 1987; 14:1022-5
33. CARO X J: Immunofluorescent detection of IgG at the dermalepidermal junction in patients with apparent primary fibrositis syndrome. Arthritis Rheum 1984; 27: 1174-9
34. KALYAN-RAMAN UP, KALYAN-RAMAN K, YUNUS MB, MASI AT: Muscle pathology in primary fibromyalgia syndrome. J Rheumatol 1984; 11: 808-14
35. BENGTTSSON A, HENRIKSSON KG, JORFELDT L et al: Primary fibromyalgia. A clinical and laboratory study of 55 patients.

- Scand J Rheumatol 1987; 15: 340-7
36. RUSSELL IJ, MICHALEK JE, VIPRAIO GA et al: Serum serotonin and platelet 3H-imipramine binding receptor density in patients with fibromyalgia/fibrositis syndrome. J Rheumatol 1992; 19: 104-9
37. SICUTERI F: Headache as a possible expression of deficiency of brain 5-hydroxytryptamine (central denervation sensitivity). Headache 1972; 12: 69-72
38. MOLDOFSKY H: Sleep and musculoskeletal pain. Am J Med 1986; 8 (supp 3A): 85-9
39. CHARNEY DS, HENINGER GR: Serotonin function in panic disorders. Arch Gen Psychiatry 1986; 43: 1059-65
40. HELSTRAND K, HERMODSSON S: Role of serotonin in the regulation of human natural killer cell cytotoxicity. J Immunol 1987; 139: 869-75
41. HUDSON JI, PLINER LF, HUDSON MS et al: The dexamethasone suppression test in fibrositis. Biol Psychiatry 1984; 19: 1489-93
42. GOLDENBERG DL: Psychiatric and psychologic aspects of fibromyalgia syndrome. Rheum Dis Clin North Am 1989; 15: 105-14
43. MOLDOFSKY H, SCARISBRICK P, ENGLAND R et al: Musculoskeletal symptoms and non-REM sleep disturbance in patients with *fibrositis syndrome* and healthy subjects. Psychosom Med 1975; 37: 341-51
44. BRANCO JC, ATALAIÁA, PAIVA T: Sleep cycles and alpha-delta sleep in fibromyalgia syndrome. J Rheumatol 1994; 21: 1113-7
45. GOLDENBERG DL: Fibromyalgia Treatment programs. J Musculoskeletal Pain 1993; 1: 71-81
46. HUDSON JI, HUDSON MS, PLINER LF et al: Fibromyalgia and major affective disorder: a controlled phenomenology and family history study. Am J Psychiatry 1985; 142: 441-6
47. AHLES TA, KHAN SA, YUNUS MB et al: Psychiatric status of patients with primary fibromyalgia, patients with rheumatoid arthritis, and subjects without pain: a blind comparison of DSM III diagnosis. Am J Psychiatry 1991; 148: 1721-6
48. MERSKEY H: Physical and psychological considerations in the classification of fibromyalgia. J Rheumatol 1989; 16: 72-9
49. GOLDENBERG DL: Psychological symptoms and psychiatric diagnosis in patients with fibromyalgia. J Rheumatol 1989; 16:127-30
50. GAMSÁ A: Is emotional disturbance a precipitation or a consequence of chronic pain? Pain 1990; 42: 183-95
51. SCUDDS RA, MCCAIN GA, ROLLMAN GB et al: Improvements in pain responsiveness in patients with fibrositis after successful treatment with amitriptyline. J Rheumatol 1989; (suppl 19): 98-103
52. BOTNEY M, FIELDS HC: Amitriptyline potentiates morphine analgesia by a direct action on the central nervous system. Ann Neurol 1983; 13:160-4
53. KUPFER DJ: Interaction of EEG sleep, anti-depressants. and affective disease. J Clin Psychiatry 1982; 43: 30-5
54. JOHANSSON F, VON KNORRING L: A double blind controlled study of a serotonin uptake inhibitor (Zimelidine) versus placebo in chronic pain patients. Pain 1979; 7: 69-78
55. WARD N, BOKAN JA, PHILIPS M et al: Antidepressants in concomitant chronic back pain and depression: doxepin and desipramine compared. J Clin Psychiatry 1984; 45: 54-7
56. BUTLER SH, WEIL FUGAZZA J, GODEFROY F et al: Reduction of arthritis and pain behaviour following chronic administration of amitriptyline or imipramine in rats with adjuvant-induced arthritis. Pain 1985; 23: 159-75
57. GOLDENBERG DL, FELSON DT, DINERMAN H: A randomised controlled trial of amitriptyline and naproxen in the treatment of patients with fibromyalgia. Arthritis Rheum 1986; 29: 1371-7
58. CARETTE S, MCCAIN GA, BELL DA et al: Evaluation of amitriptyline in primary fibrositis. A double-blind, placebo controlled study. Arthritis Rheum 1986; 29: 655-9
59. BENNETT RM, GATTER RA, CAMPBELL SM et al: A comparison of cyclobenzaprine and placebo in the management of fibrositis. A double-blind controlled study. Arthritis Rheum 1988; 31: 1535-42
60. MAGNI G: The use of antidepressants in the treatment of chronic pain. A review of the current evidence. Drugs 1991; 42: 730-48
61. KVIPERS RW: Imipramine in the treatment of rheumatoid patients. Acta Rheumatol Scand 1962; 8: 45-51
62. GRINGAS M: A clinical trial of tofranil in rheumatic pain in general practice. J Int Med Res 1976; 4 (suppl 2): 41-9
63. MACFARLENE JG, JALAI S, GRACE EM: Trimipramine in rheumatoid arthritis: a randomized double-blind trial in relieving pain and joint tenderness. Curr Med Res Opin 1986; 10: 89-93
64. FRANK RG, KASHANI JH, PARKER JC et al: Antidepressant analgesia in rheumatoid arthritis. J Rheumatol 1988; 15: 1632-8
65. QUIMBY LG, GRATWICK GM, WHITNEY CD et al: A randomized trial of cyclobenzaprine for the treatment of fibromyalgia. J Rheumatol 1989; 19: 140-3
66. CARUSO I, SARZI PUTTINI PC, BOCCASSINI L et al: Double-blind study of dothiepin versus placebo in the treatment of primary fibromyalgia syndrome. J Int Med Res 1987; 15: 154-9
67. YUNUS MB, MASI AT, ALDAG JC: Short term effects of ibuprofen in primary fibromyalgia syndrome: a double-blind, placebo controlled trial. J Rheumatol 1989; 16: 527-32
68. CLARK S, CAMPBELL SM, FOREHAND ME et al: Clinical characteristics of fibrositis: II. A *blinded* controlled study using standard psychophysical test. Arthritis Rheum 1985; 28: 132-7
69. MCCAIN GA: Nonmedical treatment in primary fibromyalgia. Rheum Dis Clin North Am 1989; 15: 73-90
70. BENGTTSSON A, BENGTTSSON M: Regional sympathetic blockade in primary fibromyalgia. Pain 1988; 33: 161-7
71. FERRACCIOLI GF, FONTANA S, SCITA F et al: EMG-biofeedback in fibromyalgia syndrome. J Rheumatol 1989; 16: 1013-4
72. MCCAIN GA, BELL DA, MAI FM et al: A controlled study of the effects of a supervised cardiovascular fitness training program on the manifestations of fibromyalgia. Arthritis Rheum 1988; 31:1135-41
73. SIMMS RW, FELSON DT, GOLDENBERG DL: Development of criteria for response to treatment in fibromyalgia. Arthritis Rheum 1988; 31: S100
74. FELSON DT, GOLDENBERG DL: The natural history of fibromyalgia. Arthritis Rheum 1986; 19: 1522-6
75. HAWLEY DJ, WOLFE F, CATHEY MA: Pain, functional ability, and psychological status: a 12-month study of severity in fibromyalgia. J Rheumatol 1988; 15: 1551-6
76. PARKER J, MCRAE C, SMARR K et al: Coping strategies in rheumatoid arthritis. J Rheumatol 1988; 15: 1376-83
77. DEYO RA, DIEHL AK: Psychosocial predictors of disability in patients with low back pain. J Rheumatol 1988; 15: 1557-64
78. PINCUS T: Formal education level - a marker for the importance of behavioral variables in the pathogenesis, morbidity, and mortality of most diseases. J Rheumatol 1988; 15: 1457-60