

# **Vantagens da suplementação com vitamina D na fadiga, em doentes com fibromialgia: revisão sistemática**

**Horácio Pereira Sousa**

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em  
**Medicina**  
(mestrado integrado)

Orientadora: Mestre Joana Fonseca Ferreira  
Co-orientadora: Prof.<sup>a</sup> Doutora Maria da Assunção M.C.Vaz Patto

**maio de 2022**



# **Dedicatória**

À minha família e à Anna.



# Agradecimentos

Um agradecimento especial à minha orientadora, Mestre Joana Fonseca Ferreira, pela forma entusiasta com que acolheu este projeto e por ter estado presente em todas as etapas do seu desenvolvimento, criando sempre um ambiente de trabalho estimulante e agradável. Os meus agradecimentos à minha coorientadora, Professora Doutora Maria da Assunção Vaz Patto pelo seu espírito crítico, pela sua disponibilidade na correção desta tese. Às duas estou grato pelos conhecimentos que me transmitiram e por me mostrarem que nada melhor do que “Fazer” para aprender.

Também um agradecimento à mestre Ana Sofia Pinto pela disponibilidade e ajuda prestada, principalmente na manipulação das diferentes bases de dados.

Ao grupo GRUBI pelo curso realizado e ensinamentos transmitidos, os quais foram pilares no desenvolvimento desta investigação.

Aos meus amigos, Vila, Tiago, Gonçalo e Mónica por serem a minha fonte de informação da Intranet e Serviços Académicos em simultâneo.

Por último, mas de longe menos importantes, à minha família, pela dedicação incondicional, pelos esforços que fizeram para que nada me faltasse, e por toda a educação e valores que me transmitiram desde que sou “gente”. Ao meu pai por toda a paciência e humor com que lidou com todas as minhas “provocações humorísticas” e por não me deixar esquecer que estava sempre presente para o que fosse preciso. À minha mãe, também pela paciência para com a minha “apatia emocional”, mas principalmente pelas constantes palavras de incentivo e por reforçar que não existem problemas sem soluções. Ao meu irmão por, quando necessário, me fazer esquecer que tinha trabalho para fazer.

Em especial à “minha” mulher, companheira e amiga, Anna Petracca, que me acompanhou durante todo o processo, mesmo nos momentos mais idiotas e desassossegados que eu poderia proporcionar. Sempre preparada para me incentivar, tranquilizar e ajudar no que fosse preciso. A ela devo a minha sanidade mental.



# Resumo

A Fibromialgia (FM) é uma doença crónica caracterizada por dor difusa associada a elevados níveis de fadiga cuja intensidade é muito variável. Sintomas semelhantes são encontrados em pacientes com baixos níveis de vitamina D, uma vitamina que se comporta como uma hormona com múltiplos recetores espalhados em vários tecidos. Embora o seu papel na fisiopatologia da fibromialgia permaneça obscuro, estudos apontam para uma correlação entre a deficiência de vitamina D e a gravidade dos sintomas da fibromialgia.

Portanto, realizámos uma revisão sistemática da literatura para determinar o valor da suplementação de vitamina D na fibromialgia.

As bases de dados Medline, EMBASE e Cochrane foram pesquisadas, de dezembro de 2021 a janeiro de 2022, usando os descritores “Fibromialgia”, “Fadiga” e “Vitamina D”. Foram selecionados ensaios clínicos randomizados e de controle incluindo pacientes com fibromialgia nos quais a suplementação de vitamina D foi feita. Os dados incluíram descrição sociodemográfica, critérios de diagnóstico, sintomas de fibromialgia, Questionário de Impacto da Fibromialgia (FIQ), formulário curto de saúde de 36 itens (SF36) e protocolo de suplementação de vitamina D.

Dos 2.480 artigos iniciais, 4 foram elegíveis para análise final. Num dos estudos não se observou nenhuma melhora significativa do FIQ com a suplementação de vitamina D. Os três restantes observaram melhorias significativas nas pontuações do SF-36 e FIQ, mas em graus diferentes. Um demonstrou apenas melhorias em componentes específicos do SF-36, demonstrando também melhorias em relação à fadiga matinal. Outro demonstra melhoria em todos os parâmetros do SF-36, exceto no nível de dor. Por fim, o último estudo observou melhoria em ambas as escalas.

A nossa revisão mostra resultados dissonantes sobre o papel do uso de suplementação de vitamina D na melhoria da qualidade de vida dos doentes com fibromialgia.

Estes resultados podem ser explicados por diferentes protocolos de suplementação e também por diferentes níveis basais de vitamina D para os quais se decidiu suplementar. No entanto, a suplementação de vitamina D parece ter um benefício na fadiga e qualidade de vida em pacientes com FM. Estudos maiores, com maior duração e com protocolo de

suplementação mais uniforme, são necessários para confirmar os resultados desta revisão.

## **Palavras-chave**

Fibromialgia; Fadiga; Vitamina D

# Abstract

Fibromyalgia is a chronic disease characterized by diffuse pain associated with high levels of fatigue whose intensity is very variable. Similar symptoms are found in patients with low levels of vitamin D, a vitamin that behaves like a hormone with multiple receptors spread in several tissues. Although its role in the pathophysiology of Fibromyalgia remains unclear, studies point to a correlation between vitamin D deficiency and Fibromyalgia symptoms severity.

Therefore, we conduct a systematic review of the literature to determine the value of vitamin D supplementation in fibromyalgia.

Medline, EMBASE, and Cochrane databases were searched, from December 2021 to January 2022, using the descriptors “Fibromyalgia”, “Fatigue” and “Vitamin D.” Randomized and clinical control trials including Fibromyalgia patients in whom supplementation of vitamin D was made were selected. Data comprised sociodemographic description, diagnosis criteria, fibromyalgia symptoms, Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ), short-form 36 (SF36), and vitamin D supplementation protocol was collected.

Of the initial 2480 articles, 4 were eligible for final analysis. One did not observe any significant improvement in FIQ scores with vitamin D supplementation. The remaining three observed significant improvements in SF-36 and FIQ scores but to different extents. One only demonstrated improvements in specific components of the SF-36, also demonstrating improvements concerning morning fatigue. Another shows improvements in all SF-36 parameters, except for pain level. Lastly, other observed improvements in the scores of both FIQ and SF-36 scales.

Our review exhibits conflicting results regarding the role of vitamin D supplementation in Fibromyalgia patient’s quality of life. These results can be explained by different supplementation protocols and also different baseline levels of vitamin D for which it was decided to supplement. Nevertheless, vitamin D supplementation appears to have a benefit in fatigue and quality of life in FM patients. Larger studies, which last longer and have a more uniform supplementation protocol, are needed to confirm the results of this review.

# Keywords

Fibromyalgia; Fatigue; Vitamin D

# Índice

1	Introdução	1
1.1	Fibromialgia: Resenha histórica	1
1.2	Epidemiologia	2
1.3	Patofisiologia	3
1.4	Manifestações clínicas	15
1.5	Diagnóstico	18
1.6	Tratamento	20
2	Materiais e Métodos	23
2.1	Estratégia de Pesquisa	23
2.2	Seleção dos estudos	24
2.3	Extração dos dados	25
2.4	Avaliação da qualidade (risco de viés)	26
3	Resultados	27
4	Discussão	31
5	Conclusão	37
6	Bibliografia	39
7	Apêndice	51



# Lista de Figuras

Figura 1 – Fatores envolvidos na patogénese da Fibromialgia

Figura 2 – Biossíntese e metabolismo da vitamina D

Figura 3 – Principais sintomas da fibromialgia

Figura 4 – Diagrama de fluxo PRISMA 2020 para novas revisões sistemáticas utilizada na seleção dos artigos

Figura 5 – Gráfico Risco de viés

Figura 6 – Sumário Risco de viés



# **Lista de Tabelas**

Tabela 1 – Tipos de dor

Tabela 2 – Critérios de classificação ACR 2010, adaptado

Tabela 3 – Critérios de elegibilidade

Tabela 4 – Diferentes esquemas de suplementação utilizados nos diferentes estudos

Tabela 5 – Extração de dados dos estudos incluídos



## Lista de Acrónimos

1,25(OH) <sub>2</sub> D	Calcitriol ou 1,25-dihidroxitamina D
24,25(OH) <sub>2</sub> D	24,25-di-hidroxitamina D
25(OH)D	Calcidiol, 25-hidroxi-colecalciferol ou 25-hidroxi-vitamina D
ACR	American Collegue of Rheumatology
ACTH	Adrenocorticotropic hormone
AR	Artrite Reumatoide
CCT	Control Clinical Trial (Ensaio clínico controlado)
RCT	Randomized Clinical Trial (Ensaio clínico randomizado)
FACIT	Functional Assessment of Chronic Illness Therapy - Fatigue Scale
FGF 23	Fibroblast Growth Factor 23
FIQ	Fibromyalgia Impact Questionnaire
FM	Fibromialgia
GH	Growth Hormone
HPA	Hipotálamo-pituitária-adrenal
ISRSN	Inibidores seletivos de recaptção de serotonina e noradrenalina
MFI-20	Multidimensional Fatigue Inventory
PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses
PTH	Hormona Paratiroide
SF-32	36-Item Short Form Health Survey Questionário de Qualidade de Vida SF-36
UI	Unidades Internacionais
UVB	Ultravioleta B
SNC	Sistema Nervoso Central



# Introdução

## Fibromialgia: Resenha histórica

A fibromialgia (FM) é uma doença intrigante e desde muito cedo se tenta entender melhor tanto a sua clínica assim como a sua patofisiologia. A história da doença fornece-nos uma perspectiva interessante sobre essas mesmas características.

Segundo Inanici e Yunus (2004) dentro da literatura europeia podem ser encontradas descrições de dores musculo esqueléticas datadas desde o séc. XVII. (1) Os mesmos autores afirmam que a primeira vez que o termo reumatismo foi introduzido pelo médico francês, Guillaume de Baillou, em 1592, descrevia manifestações clínicas como dores musculares e quadros agudos de febre reumática. Por volta do séc. XVIII os médicos começaram a distinguir reumatismo articular com deformidades aparentes, de distúrbios musculoesqueléticos dolorosos sem deformidades, designado “reumatismo muscular”. Literatura sobre o “novo” termo surge em 1800 por médicos alemães, escandinavos e ingleses e em 1824, William Balfour, um cirurgião de Edinburgh, refere-se pela primeira vez a “pontos dolorosos”, como inflamações focais do tecido conectivo. (1)

Em contrapartida, em 1903, Cornelius vem refutar essa ideia, sugerindo que esses pontos estavam relacionados com hiperatividade das terminações nervosas, que atribui a influências externas, como o clima, as emoções ou o exercício. É em 1904 que surge pela primeira vez o termo “fibrosite”, introduzido pelo neurologista britânico, Sir William Gowers, termo esse que seria usado pelos 72 anos seguintes. (1)

Mais teorias foram surgindo sobre a possível patofisiologia da doença e os mecanismos da dor, no entanto estas iam sendo desenvolvidas e refutadas à medida que o pensamento científico, seguindo o seu curso natural, levava a mais investigações.

Segundo Inanici e Yunus (2004) pode ter sido mencionado pela primeira vez a influencia do Sistema Nervoso Central (SNC) sobre esses distúrbios dolorosos, em 1941, quando Kelly Michael propõe a teoria do reflexo somatovisceral para explicar a natureza dos pontos dolorosos. Segundo essa teoria eram as conexões nervosas que seriam responsáveis por mecanismos de dor heterotópicos. (1)

Desde então, de acordo com Smith, Harris e Clauw (2011) vários autores foram sugerindo que o termo “fibrosite” não estaria correto pois não havia inflamação dos músculos. (2)

E em meados de 1970, Smythe e Moldofsky (1977) ajudaram a estabelecer conceitos, até hoje atuais. (3) Moldofsky et al (2010) mostraram que doentes com “fibrosite” apresentavam também perturbações do sono e fadiga. (4) Por volta da mesma altura, Hudson torna-se o primeiro investigador a notar certa predisposição familiar para o desenvolvimento da doença. (2)

Definições sobre a doença foram sofrendo alterações, e como outras patologias mudaram os seus nomes com o passar do tempo, também a “fibrosite” passou a designar-se por fibromialgia, termo perpetuado até aos dias de hoje. Desta forma surgem nos anos de 1990 por Wolfe et al (1990), os critérios de classificação do Colégio Americano de Reumatologia (ACR). (5) Estes foram publicados e seguidos até hoje, tendo sofrido a sua atualização mais recente em 2010. (6)

## **Epidemiologia**

A prevalência mundial da FM é cerca de 2,7% , com valores que variam entre diferentes países. (7,8) Esta é mais prevalente no sexo feminino, quando comparado com o sexo masculino, apresentando uma relação de 3:1. (8). Desta forma a FM afeta mais frequentemente indivíduos do sexo feminino, com mais de 50 anos, que vivem em meio rural, com baixo estatuto socioeconómico, assim como baixo grau educacional. Possivelmente, embora ainda com pouca consistência, também poderá haver uma maior prevalência entre mulheres obesas. (7)

Esta patologia associa-se a outras doenças como a síndrome de fadiga crónica, a síndrome do intestino irritável, a depressão, o distúrbio de ansiedade, as crises de pânico e os distúrbios de stress pós-traumáticos. A associação com cefaleias é também significativa, incluindo cefaleias crónicas, enxaquecas, bem como cefaleias de tensão. (7)

Estudos apontam para uma forte predisposição genética, e Smith et al (2011) defende um risco provável de 8 vezes superior para familiares de primeiro grau de desenvolverem a patologia. (2). No entanto, os fatores ambientais serão também importantes no desenvolvimento e impacto da doença.

A fibromialgia é o terceiro distúrbio musculoesquelético mais prevalente, a seguir à lombalgia crónica e à osteoartrose. (8) O distúrbio afeta todos os aspetos físicos e funcionais do quotidiano. As doentes pontuam de forma consistente com valores baixos nas escalas de avaliação da qualidade de vida quando comparado com mulheres com

artrite reumatoide (AR), osteoartrose (AA), doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC), ou diabetes mellitus insulino dependente (DMID). (2,9) Da mesma forma, tem vindo a ser realçado o impacto negativo nas relações pessoais, nas carreiras profissionais e na saúde mental dos pacientes. (2,10)

A generalizada baixa qualidade de vida dos pacientes, que frequentemente procuram assistência médica, ou de outros profissionais de saúde, reflete-se nos elevados gastos em saúde. O número anual de consultas dos doentes com fibromialgia, assim como os custos associados às mesmas, ultrapassa os valores associados a indivíduos saudáveis. Os custos indiretos para a sociedade são também altos, principalmente devido à perda de produtividade no trabalho. (11) Um estudo mostrou que 24,3% dos pacientes envolvidos no estudo parou de trabalhar 5 anos após o diagnóstico de fibromialgia. (8,12) A utilização dos recursos de saúde, assim como os custos associados representam um peso económico global substancial, e os custos indiretos uma proporção significativa do valor total, especialmente na Europa, (quando comparado com os EUA, os custos diretos representam uma maior percentagem dos gastos totais). (8,13)

Em Portugal o cenário não é muito diferente. Num estudo publicado em 2016 (14), a fibromialgia afetava 1.7% da população, correspondendo na altura a 180 mil portugueses, igualmente na sua maioria mulheres. Na população portuguesa, a FM é a doença reumática com maior associação a sintomas de ansiedade, a segunda mais associada a sintomas depressivos e a terceira relacionada com pior qualidade de vida, e consequentemente maior impacto funcional. (14)

## **Patofisiologia**

A fibromialgia é um distúrbio de dor crónica. Para melhor explicar a sua patofisiologia é necessário entender os mecanismos da Dor.

De um modo geral, a dor pode ser dividida em três categorias: nociceptiva, neuropática e nociplástica. Fisiologicamente a dor funciona como um sistema de alerta que avisa o corpo da presença de uma situação, ou estímulo, potencialmente prejudicial, o que se conhece por “dor nociceptiva”. Quando a dor perde a sua função de alarme, persistindo após resolução da situação, ou do estímulo ameaçador, ou quando se inicia por estímulo totalmente inócuo, pode ser devido a um dano real do sistema nervoso, sendo conhecida por “dor neuropática”, ou pode ser devido a alterações reversíveis do SNC, sendo

conhecida por “dor nociplástica”. Neste último caso, as alterações aumentam a sensibilidade do sistema de controlo da dor. (16)

<b>TIPO DE DOR</b>	<b>DEFINIÇÃO</b>	<b>NOTAS</b>
<b>DOR NOCICEPTIVA</b>	Dor que surge do dano real, ou ameaça, do tecido não somatosensorial e que é devido á ativação de nociceptores	
<b>DOR NEUROPÁTICA</b>	Dor causada por uma lesão, ou ameaça, do sistema nervoso somatosensorial	A dor neuropática é uma descrição clínica (e não um diagnóstico) que requer uma lesão demonstrável ou uma doença que satisfaça critérios de diagnóstico neurológicos estabelecidos. O termo “lesão” é comumente usado em investigações diagnósticas que revelam uma anormalidade ou quando há trauma óbvio. O termo “doença” é comumente usada quando a causa subjacente da lesão é conhecida (por exemplo, acidente vascular cerebral, vasculite, diabetes Mellitus, etc). O termo “somatossensorial” refere-se a informações sobre o corpo per se, incluindo órgãos viscerais. A presença de sintomas ou sinais isoladamente não justifica o uso do termo neuropático. Algumas doenças, como a nevralgia do trigêmeo, são atualmente definidas pela sua clínica e não por exames de diagnóstico objetivos, assim como o diagnóstico de nevralgia pós-herpética é normalmente baseado na história clínica. É comum quando se investiga dor neuropática que os exames de diagnóstico produzam resultados inconclusivos ou mesmo inconsistentes. Nesses casos, o julgamento clínico é necessário para reduzir e direcionar a totalidade dos achados num diagnóstico putativo ou grupo conciso de diagnósticos possíveis.
<b>DOR NEUROPLÁSTICA</b>	Dor que surge de nocicepção alterada, apesar de não haver evidência clara de dano tecidual real ou ameaça, causando a ativação de nociceptores periféricos, ou evidência de doença ou lesão do sistema somatossensorial que justifique a dor.	Pacientes podem ter dor nociplástica e nociceptiva combinada.

**Tabela 1.** Tipos de dor

A patogénese da FM ainda não está totalmente compreendida, porém parece que vários fatores estão envolvidos, como a disfunção do sistema nervoso central e autónomo, variações nos níveis de neurotransmissores e hormonas, disfunção do sistema imunológico, e fatores externos e psicológicos.

A FM pode ser considerada um estado de dor com origem central, isto é, a dor ou a sua amplificação têm origem no SNC. Este conceito não implica que não haja dor nociceptiva periférica, nomeadamente, por trauma ou inflamação periférica. Implica sim que a dor experienciada é maior do que seria esperado com base no grau do estímulo em causa. Deste modo, esta “dor centralizada” é um distúrbio vitalício que começa na adolescência, ou no início da idade adulta, com dor experimentada em diferentes momentos e regiões do corpo. (15–17)

Desta forma, a sensibilidade aumentada/hipersensibilidade do SNC é considerada o mecanismo principal envolvido na patogénese da doença. Este é definido pelo aumento da resposta a um estímulo, mediada pelo SNC. Existe um fenómeno, presente em todos os seres humanos, que reflete a neuroplasticidade do SNC e que é maioritariamente mediada por recetores NMDA (N-metil D-Aspartato), localizados na membrana pós-sináptica do corno dorsal da medula espinhal. De facto, em todos os humanos, após um estímulo doloroso, estímulos subsequentes, com a mesma intensidade, são percebidos como mais intensos e mais dolorosos. Porém, em pacientes com FM este fenómeno encontra-se anormalmente exacerbado. (18)

Outro provável mecanismo envolve a via descendente inibitória da dor. Vários estudos têm apontado para que a ativação e a conectividade funcional dos sinais endógenos, inibidores de dor, estejam alterados na FM, o que significa que existe um desequilíbrio entre os vários sistemas nociceptivos e anti-nociceptivos. (18)

Estudos de imagem, nomeadamente de ressonância magnética funcional (fMRI), têm revelado várias alterações no processamento e na regulação da dor, que amplificam a mesma ou diminuem a sua inibição nos doentes com FM. Algumas destas perturbações incluem uma maior atividade neuronal no processamento da dor em diferentes regiões cerebrais, uma resposta dolorosa exagerada a estímulos experimentais, bem como mudanças cerebrais morfológicas e da regulação de recetores periféricos e cerebrais. (8,16,18)

O desequilíbrio entre os sistemas nociceptivos e anti-nociceptivos também se reflete ao nível microscópico. Níveis aumentados de substância P foram detetados no líquido

cefalorraquidiano destes pacientes em comparação com controlo saudáveis. Doentes com FM demonstraram também uma menor disponibilidade de recetores opioides  $\mu$  em regiões cerebrais envolvidas na modulação da dor, e níveis mais elevados de opioides no líquido cefalorraquidiano do que indivíduos saudáveis. No que se refere à hipoatividade das vias analgésicas descendentes na FM os níveis de neurotransmissores noradrenérgicos e serotoninérgicos estão diminuídos quando comparados com níveis de indivíduos saudáveis, e a atividade dopaminérgica está atenuada aquando da estimulação dolorosa. Desta forma, a hipersensibilidade, que parece representar o principal mecanismo da doença, pode ser o resultado de um excesso de neurotransmissores excitatórios em importantes áreas cerebrais que modulam a dor, bem como de um défice de neurotransmissores inibidores. (8)

Para além dos mecanismos neuronais, a ativação das células de glia também desempenha um importante papel na patogénese da doença, uma vez que também estas ajudam a modular a transmissão dolorosa através da medula espinhal. Assim, a ativação destas células, por diferentes estímulos dolorosos, leva a libertação de citocinas pró-inflamatórias, óxido nítrico, prostaglandinas e espécies reativas de oxigénio, que estimulam e prolongam a hiperexcitabilidade da medula espinhal. (18,19)

Clinicamente, a FM apresenta várias características desta hipersensibilização central, como a hiperalgesia, alodínia e a hipersensibilidade a vários estímulos externos, sejam dolorosos, auditivos e/ou visuais. (8,20,21)

Parece que vários fatores de stress biológicos podem “desencadear” ou perpetuar a FM, bem como outras condições a ela associadas. A título de exemplo, o trauma físico tem sido associado ao aparecimento de FM, principalmente em casos que envolvem o esqueleto axial e/ou o tronco. (22) Da mesma forma, perturbações ou impactos psicológicos e/ou emocionais relevantes de carácter pessoal e/ou interpessoal foram associadas ao surgimento da doença, tal como à sua manutenção. (16,23) Outros possíveis gatilhos incluem certas infeções, (Vírus Epstein-Barr, Vírus Imunodeficiência Humana, Parvovírus, Doença Lyme), alterações hormonais, (ex. hipotiroidismo), assim como eventos catastróficos específicos, em que o indivíduo é vítima de ações de outrem, sendo nestes casos excluídos os desastres naturais. (24,25) Outros fatores têm sido investigados e referidos como possíveis gatilhos da doença, no entanto, é importante referir as descobertas de Greenfield, Fitzcharles e Esdaile, que não identificaram nenhum fator precipitante da doença em 72% da população investigada. (18,26)

Estes dados apontam para que a FM seja considerada muitas vezes uma síndrome dependente do stress. Contudo, não é claro como é que o stress produz os seus sintomas e/ou sinais.

Um dos mecanismos propostos é a desregulação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA). Este eixo neuroendócrino participa na manutenção da homeostase corporal, no entanto, sempre que o organismo se depara com alguma situação, ou agente de stress, independente da natureza do mesmo, o eixo entra em hiperatividade.

Vários estudos têm demonstrado que os doentes com FM apresentam alterações nos picos de cortisol associados a uma disrupção do ritmo circadiano. (18) Além disso, também foram relatados níveis aumentados de hormona adrenocorticotrófica (ACTH), tanto a nível basal, como em resposta a situações de stress, muito provavelmente como consequência de uma hipersecreção crónica de hormona libertadora de corticotrofina (CRH). (27) Com grande probabilidade, estas alterações estão relacionadas, similarmente, com os níveis de serotonina, uma vez que as fibras serotoninérgicas também regulam o eixo HPA. (18) A resposta do eixo HPA a situações de stress deve ser rápida e durar apenas de segundos a poucas horas. No entanto, se o estímulo permanecer por dias, meses ou até anos, o eixo poderá entrar em exaustão, explicando níveis baixos de cortisol demonstrados em pacientes com FM. (28,29) Das ações mais conhecidas desta hormona destaca-se a sua ação anti-inflamatória e desta forma, uma diminuição dos níveis de cortisol poderia explicar a ocorrência de sintomas como a fadiga ou a dor. (30) Isto porque, perante um processo inflamatório sistémico, níveis elevados de citocinas inflamatórias como interleucinas IL-1, IL-6 e IL-8 poderiam alterar as propriedades axonais, resultando em sintomas como a hiperalgesia e alodínia. (31)

O eixo HPA está afetado a vários níveis, já que outros estudos revelaram que os níveis da hormona de crescimento (GH) tendem a ser normais durante o dia, mas diminuídos durante o sono, muito provavelmente por duas razões. Primeiro porque a somatotrofina é produzida principalmente durante o estágio 3 e 4 do sono NREM (Non-rapid eye movement sleep, (sono sem movimentos rápidos dos olhos)), fase mais afetada, e mesmo interrompida, em pacientes com FM. (32) Segundo, esses doentes também apresentam elevados níveis de somatostatina, provavelmente devido aos níveis elevados de ACTH, o que inibe a produção de GH. (18,33)

Outros estudos que utilizaram outras metodologias, como a análise do espectro das variações da frequência cardíaca e o teste de inclinação, que pretendiam avaliar o envolvimento do sistema nervoso autónomo no mecanismo da doença, pareceram

confirmar uma persistente hiperatividade do sistema nervoso simpático, bem como uma hiporreatividade deste em resposta ao stress, em indivíduos com FM. Tais resultados poderiam explicar certos sintomas clínicos, como a fadiga, a rigidez matinal, os distúrbios do sono, de ansiedade, fenómenos de raynaud, que consiste no vasoespasma de partes da mão em resposta ao frio ou a situações de stress emocional, acarretando desconforto reversível ou alterações da cor (palidez, cianose, eritema ou a combinação dessas alterações) em um ou mais dedos, sintomas sicca como secura da boca e dos olhos, bem como os de irritabilidade intestinal. Pensa-se que níveis aumentados do neuropeptido Y possam ser um sinal dessa disautonomia. (34–36)

Através de vários estudos familiares, demonstrou-se que a predisposição genética é um importante fator para o desenvolvimento da doença. Parece, pois, resultar de uma transmissão poligénica, em que os genes mais significativos são os associados aos neurotransmissores serotoninérgicos e noradrenérgicos. (37,38) Familiares de indivíduos com FM mostram-se muito mais propensos a desenvolver distúrbios relacionados com a doença, como a síndrome do intestino irritável, distúrbios temporomandibulares, cefaleias e outros síndromes dolorosos localizados. (16,37,38)

Problemas psiquiátricos parecem também contribuir consideravelmente para o desenvolvimento da doença. A prevalência de condições psiquiátricas entre indivíduos com FM é maior do que em indivíduos com outras doenças reumáticas. (39) Transtornos como perturbação de ansiedade, de somatização, de pânico, de stress pós-traumático (PSPT), distímia e depressão major são os mais comumente associados. (18) Embora, frequentemente, contextos de dor crónica ocorram em simultâneo com condições psiquiátricas, estas não devem ser confundidas, nem vistas como uma só condição. Ambas devem ser tratadas e, muitas vezes, necessitam de intervenções diferenciadas e dirigidas. (16,40) Neste sentido vários estudos de neuroimagem demonstram que a perceção aumentada da dor, como observado na FM, ocorre independentemente da presença, ou não, da depressão como comorbilidade. (16) Estas evidências ajudam a refutar antigas afirmações, nas quais a “dor inexplicável” era vista como uma simples manifestação da depressão. (41) Assim, a depressão e a fibromialgia são duas condições independentes, porém a depressão piora os sintomas fibromiálgicos e vice-versa. (18)

Posto isto, devido á complexidade da sua etiologia, a fibromialgia é mais bem compreendida de uma perspetiva multidisciplinar e uma abordagem excessivamente reducionista pode ser prematura. Embora possa ser conveniente ignorar os fatores psicológicos na tentativa de explicar a patogénese da fibromialgia, estes alteram e são alterados por processos neuro-humorais, como no caso do eixo HPA. (42–44)

Desta forma, as relações recíprocas, entre o sistema nervoso central e endócrino, bem como entre o sistema nervoso central e periférico exigem que tanto os investigadores, quanto os médicos, permaneçam abertos à complexidade da síndrome. Por outras palavras, a interação entre fatores neuroendócrinos, metabólicos, imunológicos e psicossociais no desenvolvimento da fibromialgia, não pode ser ignorada. E embora identificar as causas para a sua origem se revele uma tarefa difícil e complexa, parece-nos improvável que a fibromialgia tenha apenas uma origem etiológica única.



**Figura 1.** Fatores envolvidos na patogênese da Fibromialgia

Esclarecido a origem e a relação multifatorial da FM importa-nos realçar o possível papel que a vitamina D e sua suplementação podem ter na atividade da doença.

Antes de explorar os processos patológicos que resultam em défice de vitamina D e nas suas manifestações aborda-se primeiro o seu metabolismo.

A síntese da vitamina D ativa, (calcitriol), inicia-se organicamente na pele, onde o colecalciferol, (vitamina D<sub>3</sub>), é formado pela ação da radiação UVB, que converte o 7-deidrocolesterol, (pró-vitamina D<sub>3</sub>), nos queratinócitos epidérmicos, bem como nos fibroblastos dérmicos, em pré-vitamina D, a qual, espontaneamente, se isomeriza para formar o colecalciferol. (45,46)

Posteriormente, o colecalciferol é transportado até ao fígado, onde é convertido pela 25-hidroxilase, (CYP2R1), em calcidiol, calcifidiol, 25-hidroxi-colecalciferol, ou 25-hidroxi-vitamina D (abreviado como 25(OH)D). Dessarte, torna-se lógico concluir que doentes

com doença hepática crônica apresentam risco aumentado de desenvolver carência de vitamina D. Esta particular forma da vitamina é parcialmente solúvel em água e tem uma semivida curta. Importante realçar que a 25(OH)D é também o melhor indicador do status geral da vitamina D, isto porque, a medida reflete com mais precisão a vitamina D total da ingestão alimentar, dos depósitos de gordura convertidos no fígado e da exposição natural à luz solar. Estimativas apontam que, aproximadamente, 40 a 50% da 25(OH)D circulante deriva da conversão da pele. (47,48)

A conversão enzimática em calcitriol, 1,25-dihidroxitamina D, (abreviado como 1,25(OH)<sub>2</sub>D), ocorre ao nível dos rins pela 1-alfa-hidroxilase. Da mesma forma, a doença renal crônica, entre outras patologias renais, pode causar deficiência de vitamina D, razão pela qual o hiperparatiroidismo secundário e, eventualmente, terciário pode se desenvolver num quadro de insuficiência renal crônica. Para esta etapa do metabolismo é importante perceber que a atividade da 1-alfa-hidroxilase é estritamente regulada por circuitos de feedback. (48) Deste modo, a PTH e a diminuição dos níveis de fosfato sérico exercem feedback positivo sobre a produção. Ao contrário, o fator de crescimento fibroblástico 23, (FGF 23), que é secretado pelos osteócitos na matriz óssea e que também inibe a absorção renal de fosfato, bem como, a inibição da 1-alfa hidroxilase pelo calcitriol, que, por sua vez, diminui a síntese do mesmo e estimula a atividade da 24-hidroxilase, (CYP24R1), sustentam os circuitos de feedback negativo. (49) A 24-hidroxilase remove efetivamente o calcitriol circulante, convertendo-o em 24,25-dihidroxitamina D, forma biologicamente inativa, (abreviado como 24,25(OH)D).

A descoberta de que a maioria dos tecidos e células do corpo tem um recetor de vitamina D e que vários possuem a maquinaria enzimática para converter a forma primária, circulante, de vitamina D, 25-(OH)D, para a forma ativa, 1,25(OH)<sub>2</sub>D, forneceu novas perspectivas sobre a função desta vitamina.

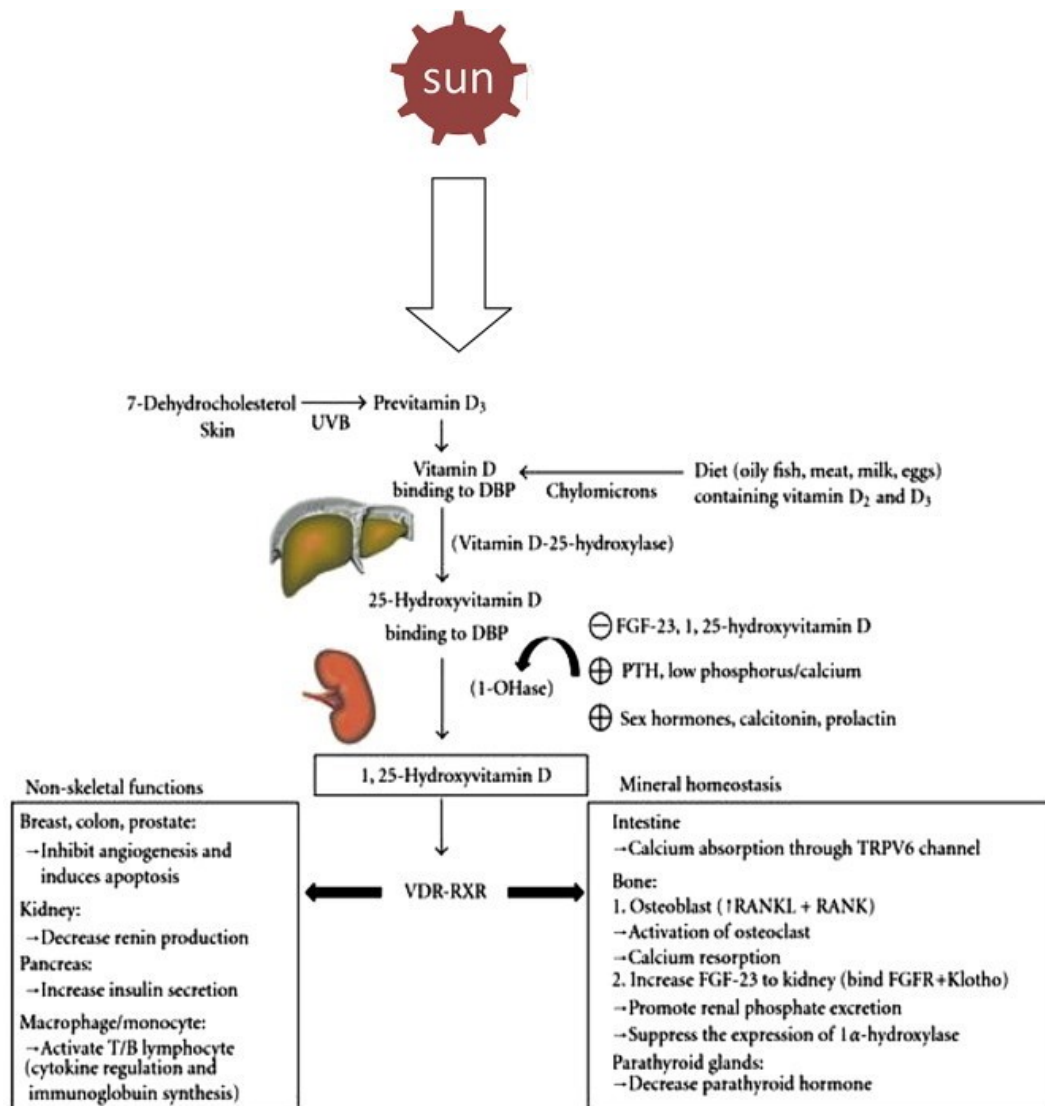
Parece existir uma relação entre FM e estados de hipovitaminose D. Vários estudos demonstraram uma maior prevalência de deficiência e insuficiência de vitamina D em doentes com FM quando comparados com a população saudável. (50)

Segundo Lewis, Coley e Fontrier (2011) FM pode resultar de um bloqueio fisiológico no eixo da paratiroide (PTH), sistema que produz vitamina D na sua forma ativa. (51) Se correto, isto colocaria a FM na mesma categoria etiológica do raquitismo, a doença óssea pediátrica. Os autores sugerem que a FM, como o raquitismo, podem suprimir a

produção de vitamina D ativa através do eixo da PTH. O Raquitismo bloqueia o primeiro passo nesse processo, e estes autores propõem que a FM bloqueie a etapa final do mesmo. Isto porque fatores conhecidos por suprimir a produção de PTH e/ou excreção renal de fósforo são também características proeminentes na FM. Como por exemplo, a hiperatividade simpática crônica, já elucidada anteriormente, pesquisas indicam que esta suprime a produção de PTH em humanos. (51)

Doentes com deficientes níveis de vitamina D, apresentam sintomas como fadiga, dor crônica e fraqueza bastante frequentes e acentuados, desta forma a osteomalácia, assim como outras doenças que cursem com déficit de vitamina D, devem ser diagnósticos diferenciais da fibromialgia. (52,53)

A deficiência é definida por níveis sérico de 25- hidroxivitamina D, (calcifediol), inferiores a 20ng/ml, (50nmol/ml). O composto ativo da vitamina desempenha diversas funções e não apenas ao nível dos ossos ou da absorção de cálcio. (figura 1) (54)



**Figura 2.** Biossíntese e metabolismo da vitamina D (UVB = Ultraviolet ray B, DBP = VD Binding Protein, FGF = Fibroblast Growth Factor, PTH = Parathormone, VDR = VD Receptor) fonte: Vaishya, R., Vijay, V., Agarwal, A. K., & Jahangir, J. (2015). Resurgence of vitamin D: Old wine in new bottle. *Journal of Clinical Orthopaedics and Trauma*, 6(3), 173–183. <https://doi.org/10.1016/j.jcot.2015.02.002>

Efeitos biológicos relatados da 1,25(OH)<sub>2</sub>D no sistema nervoso incluem a biossíntese de fatores neurotróficos e pelo menos de uma enzima envolvida na síntese de neurotransmissores. 1,25(OH)<sub>2</sub>D pode também inibir a síntese da sintetase induzível de óxido nítrico, bem como aumentar os níveis da glutatona, sugerindo um papel para esta hormona nas vias de desintoxicação do cérebro. Os efeitos neuroprotetores e imunomoduladores desta hormona têm sido descritos em vários modelos experimentais, indicando o potencial valor dos análogos farmacológicos da 1,25(OH)<sub>2</sub>D em patologias neurodegenerativas e neuroimunes. (52,55) Da mesma forma, a 1,25(OH)<sub>2</sub>D demonstrou influenciar a produção e a atividade do fator neurotrófico derivado de uma linhagem de células gliais (GDNF), de neurotrofinas, de proteínas de ligação ao cálcio e de subunidades proteicas para canais de cálcio do tipo L, sensíveis à voltagem, todos importantes para a proliferação e diferenciação dos neurónios (52,55–57)

Destacamos, pois, a relação entre a vitamina D e a fadiga, em diferentes patologias. A fadiga é uma queixa frequente e pode ser descrita como uma sensação avassaladora de cansaço, exaustão e falta de energia. (58,59) Tem sido estudada em diferentes distúrbios reumáticos, neurológicos, malignos e crônicos. (60,61) A prevalência da fadiga, geralmente, é maior em mulheres do que nos homens. (62,63) Em condições crônicas a fadiga é um sintoma comum, angustiante e perturbador, podendo ter um efeito devastador no funcionamento diário e no bem-estar geral do indivíduo. (64)

Este sintoma é um problema comum e altamente prevalente em doentes com fibromialgia. Causa, frequentemente, incapacidade laboral e social, com isolamento por parte dos doentes, representando um sintoma que demora para ser resolvido. Existem várias etiologias que contribuem para a fadiga, independentemente da causa, tais como: stress oxidativo, suscetibilidade genética e comorbilidades, como a fibromialgia e seus sintomas, especificamente, as perturbações do sono e a dor musculoesquelética crónica, e citocinas pró-inflamatórias que são produzidas paralelamente á fadiga. (65,66)

É perante estes fatores etiológicos da fadiga que entra a vitamina D. Esta funciona como uma hormona pleiotrópica com um papel crítico na modulação de várias vias inflamatórias e nociceptivas, para além da homeostase do cálcio e dos já referidos efeitos no sistema nervoso.

A vitamina D pode melhorar a força muscular mediante a síntese proteica “de novo” (55,67,68), que afeta o crescimento das células musculares através de um recetor nuclear altamente específico expresso no tecido muscular.

No sistema neuromuscular a 1,25(OH)<sub>2</sub>D influencia a absorção de cálcio pelo músculo esquelético, o transporte de fosfato através da membrana celular, o metabolismo fosfolipídico e a proliferação e diferenciação das células musculares. Além disso, a vitamina D desempenha um papel fundamental na transdução de sinal, ativando proteínas C quinase, aumentando a liberação de cálcio e aumentando o reservatório intracelular de cálcio, essencial para a contração muscular (57,69,70)

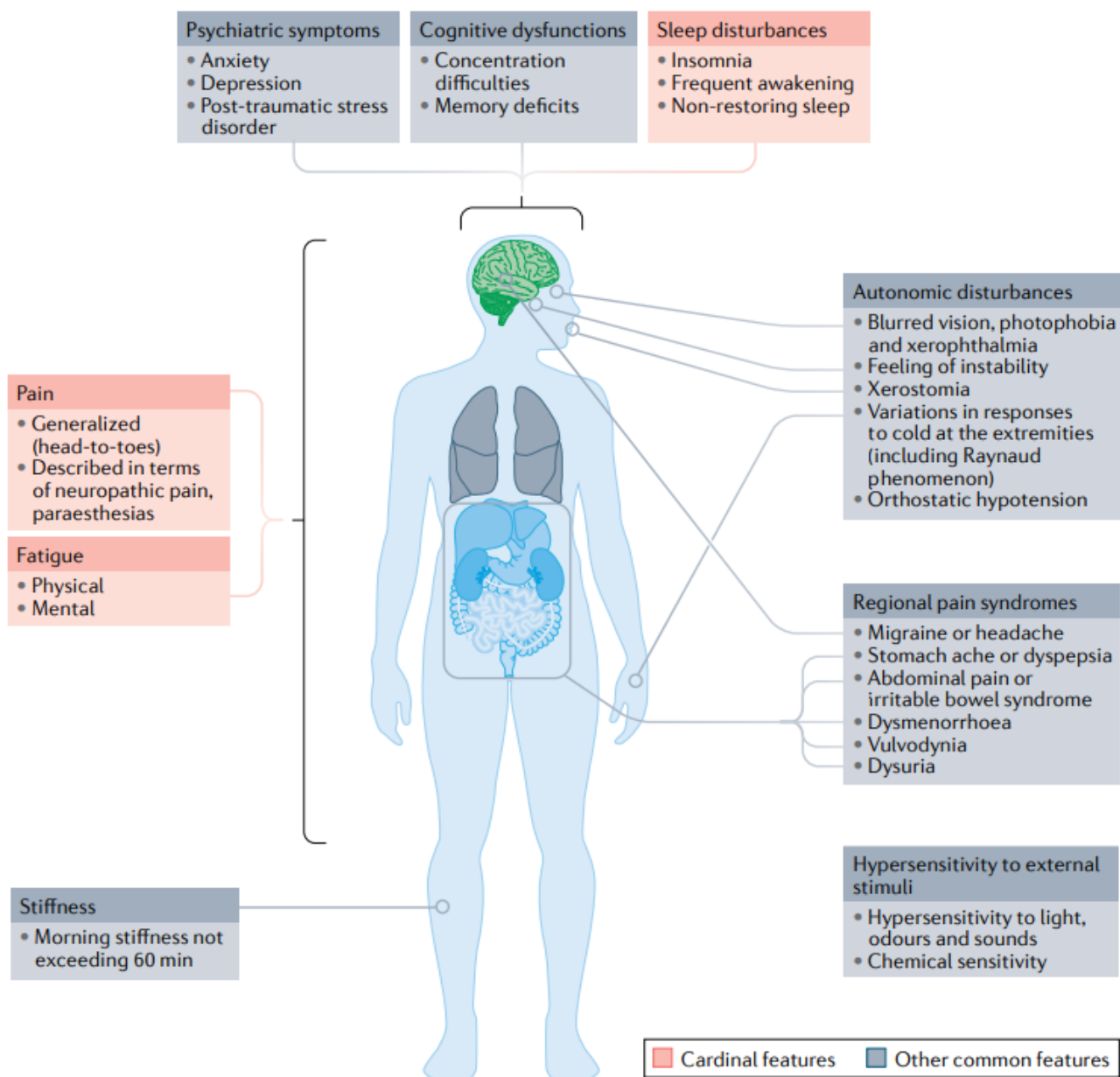
Foram levantadas hipóteses sobre possíveis propriedades anti-inflamatórias da vitamina, que contribuem principalmente para o alívio da dor. Estudos in vitro descobriram que a vitamina D pode reduzir a síntese de prostaglandinas E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>), diminuindo as vias pró-inflamatórias. (71,72) Estes efeitos anti-inflamatórios também foram atribuídos ao impacto da vitamina sobre a diferenciação das células T, assim como no desenvolvimento de células T reguladoras, que modulam as células pró-inflamatórias,

Th1 e Th17. (54,73,74) Por sinal, um trabalho preliminar sugeriu que a suplementação de vitamina D reduz a dor em pacientes com FM. (75) Tais descobertas vêm realçar que a sua suplementação poderá melhorar a dor músculo-esquelética e por consequência a fadiga experienciada. (76,77)

## **Manifestações clínicas**

A fibromialgia é uma complexa condição crônica, dolorosa, não articular, que envolve principalmente, mas não apenas, o sistema musculoesquelético. Ao contrário das outras doenças reumáticas, esta não manifesta sinais clínicos visíveis. Ao exame físico apenas se destaca uma sensibilidade aumentada á pressão de certos pontos específicos do corpo, os “pontos dolorosos”, embora estes pontos sejam mais sensíveis na maioria dos indivíduos, tenham fibromialgia ou não. (8,78)

Um sumário da sintomatologia da fibromialgia é apresentado na figura 2, apresentada por Sarzi-Puttini et al. (8)



**Figura 3.** Principais sintomas da fibromialgia. A fibromialgia tem uma sintomatologia complexa. Os sintomas podem ser divididos em dois grupos: características cardinais (mostradas em rosa), que incluem os sintomas de fibromialgia mais característicos que são fundamentais para um diagnóstico de acordo com os critérios mais recentes, e outras características comuns (mostradas em cinza) Fonte: Sarzi-Puttini, P., Giorgi, V., Marotto, D., & Atzeni, F. (2020). Fibromyalgia: an update on clinical characteristics, aetiopathogenesis and treatment. *Nature Reviews Rheumatology*, 16(11), 645–660. <https://doi.org/10.1038/s41584-020-00506-w>

A dor é o principal sintoma da doença e pode afetar qualquer parte do corpo, desde a cabeça até aos pés. Os pacientes usam uma infinidade de descrições para as suas dores e, frequentemente, estas incluem descritivos neuropáticos. (8,79) 20% a 30% dos pacientes reportam parestesias nos membros, mãos e troncos, que geralmente são descritas como sensações de formigueiro ou picadas. (8,80) O tipo, a localização e a severidade da dor depende do número de fatores moduladores existentes, entre esses, os mais importantes são a ocupação/profissão, comorbilidades, como a obesidade, e

variações de temperatura. Situações de stress físico ou mental também são conhecidos fatores que potenciam a dor. (8,11,81–84)

A fadiga e os problemas de sono são outros dois sintomas mais frequentes da doença. A fadiga pode ser física ou mental e o seu grau pode variar amplamente de leve cansaço a um estado de exaustão semelhante ao experimentado em síndromes gripais, por exemplo. Já os problemas de sono incluem qualquer tipo de insónia e despertares frequentes. Mesmo com qualidade e tempos normais de sono, pacientes com fibromialgia referem não ter sono reparador. (8,10,85,86)

Já a disfunção cognitiva (*fibro-fog*) e os défices de memória revelam-se os sintomas mais severos. Embora a depressão, a ansiedade, a dor e os problemas de sono possam afetar negativamente os sintomas cognitivos, estes não explicam a totalidade dos sintomas. (8,10,87)

Indivíduos com FM descrevem ainda múltiplos outros sintomas , muitas vezes envolvendo quase todos os órgãos e/ou sistemas. Estes variam entre doentes, e durante o curso da doença. (8,88). Entre estes, a síndrome de dor regional complexa, de origem idiopática é comum. Cefaleias, com ou sem história pessoal de enxaquecas, também são frequentes. (8,89) Os doentes relatam igualmente dispepsia, dor abdominal e alterações intestinais, como alternância entre períodos de obstipação e de diarreia, o que pode constituir parte do desenvolvimento da síndrome do intestino irritável. (8,90) Da mesma forma, muitos indivíduos se queixam de distúrbios geniturinários, como urgência miccional, na ausência de qualquer infeção do trato geniturinário, dismenorreia e vestibulite vulvar ou vulvodínia provocada, os quais afetam negativamente as relações sexuais. (8,91,92) Outro sintoma frequente é a rigidez matinal, no entanto esta não ultrapassa os 60 minutos. (8)

Distúrbios autonómicos manifestam-se em qualquer área do corpo e relacionam-se com a severidade da doença. (93,94) Pacientes podem referir sensação subjetiva de boca seca, (xerostomia) e olhos secos, (xerofthalmia), visão turva e fotofobia, bem como fenómeno de Raynaud. (5) Mais de 30% dos doentes refere desconforto nos membros inferiores e sensação de uma necessidade contínua de mover as pernas, sintomas estes compatíveis com a síndrome das pernas inquietas. (8,95) Pacientes referem similarmente, com frequência, uma sensação de instabilidade postural e/ou desequilíbrio, principalmente quando permanecem longos períodos em posição ortostática. (96)

Psicologicamente, os pacientes com FM são caracterizados por um preponderante afeto negativo. Este refere-se á presença de emoções negativas associadas a um estado de angústia generalizado. (97) Esta condição de sofrimento psicológico pode acompanhar o desenvolvimento de distúrbios psiquiátricos, os quais são bastante frequentes em pacientes com fibromialgia e quais podem mesmo afetar, notavelmente, a vida dos pacientes, bem como a gravidade dos sintomas. (98)

## **Diagnóstico**

O diagnóstico de fibromialgia é por vezes complexo, pois se por um lado a constelação de sintomas deve apontar para este diagnóstico, deve, no entanto, excluir-se diagnósticos diferenciais relevantes, como doenças reumáticas inflamatórias, neoplasias e doenças endócrinas. Porém a investigação diagnóstica não deve ser demasiado extensa pois essa resulta num agravamento da ansiedade dos doentes e aumento dos custos , sem qualquer benefício.. Os critérios de classificação ACR, apesar de não serem diagnósticos, são uma boa forma de classificar estes doentes. A tabela 2 apresenta uma adaptação da última atualização dos critérios de classificação ACR em 2010. (6)

---

**Critérios**

---

Um paciente satisfaz critérios de diagnóstico se 3 das seguintes condições forem atingidas:

1. Índice de dor generalizada (widespread pain index)  $\geq 7$  e com pontuação da gravidade dos sintomas (symptom severity score)  $\geq 5$  ou Índice de dor generalizada (widespread pain index)  $\geq 3$  e  $\leq 6$ , com pontuação da gravidade dos sintomas (symptom severity score)  $\geq 9$ .
2. Presença de sintomas como fadiga, acordar cansado, dor generalizada e alterações cognitivas, durante um período superior ou igual a 3 meses.
3. Paciente não tem nenhum distúrbio/patologia que de outra forma explicaria a dor

---

**Investigação**

---

1. WPI: o número de áreas em que o paciente teve dor na última semana. Em quantas áreas o paciente teve dor? Pontuação será entre 0 e 19

---

Cintura esquerda	escapular,	Anca (nádega, trocanter),	esquerdo	Mandíbula esquerda	Mandíbula direita	Parte superior das costas
Cintura direita	escapular,	Anca (nádega, trocanter),	direito	Peito	Abdômen	Parte inferior das costas
Braço esquerdo	superior,	Perna esquerda	superior,			Pescoço
Braço superior, direito		Perna superior, direita				
Braço inferior, esquerdo		Perna inferior, esquerda				
Braço inferior, direito		Perna inferior, direita				

---

2. Pontuação da escala SS:

Fadiga  
Acordar sem energia  
Sintomas cognitivos

---

Para cada um dos 3 sintomas acima, indique o nível de gravidade na última semana usando a seguinte escala:

0= sem problemas  
1= problemas leves, geralmente intermitentes  
2= problemas moderados, consideráveis, frequentemente presentes em nível moderado  
3= grave: problemas generalizados, contínuos que perturbam a vida dos pacientes

---

Considerando a generalidade dos sintomas somáticos, indique se o paciente tem: \*

0= sem sintomas  
1= poucos sintomas  
2= um número moderado de sintomas  
3= muitos sintomas

---

A pontuação da escala SS é a soma da gravidade dos 3 sintomas (fadiga, sono não reparador, sintomas cognitivos) mais a extensão (gravidade) da generalidade dos sintomas somáticos. A pontuação final será entre 0 e 12

---

\* Sintomas somáticos a ser considerados: dor muscular, síndrome do intestino irritável, fadiga/cansaço, problemas de raciocínio e memória, fraqueza muscular, cefaleias, câibras abdominais, dormência/formigueiros, tontura, insônia, depressão, obstipação, náusea, ansiedade, dor no peito, visão turva, febre, diarreia, boca seca, comichão, pieira, fenômeno de Raynaud, urticária, zumbido nos ouvidos,

---

---

vômitos, azia, úlceras orais, perda de/alteração no paladar, convulsões, olhos secos, dispneia, perda de apetite, erupção cutânea, sensibilidade ao sol, dificuldades auditivas, hematomas fáceis, perda de cabelo, micção frequente, micção dolorosa e espasmos da bexiga.

---

**Tabela 2.** Critérios de classificação ACR 2010, adaptado de Wolfe, F., Clauw, D. J., Fitzcharles, M. A., Goldenberg, D. L., Katz, R. S., Mease, P., ... Yunus, M. B. (2010). The American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity. *Arthritis Care and Research*, 62(5), 600–610. <https://doi.org/10.1002/acr.20140>

## Tratamento

O tratamento é complexo e multimodal e precisa de ser holístico, compreensivo e personalizado, integrando intervenções multidisciplinares. Este pode ser dividido em diferentes pilares: educação do doente, exercício físico, terapêutica farmacológica, e terapêuticas não farmacológicas.

Inicialmente devemos assegurar que os doentes compreendem a sua doença antes de avançar com quaisquer prescrições, e estes devem ser informados do importante papel que terão na gestão da doença e que deverão desenvolver técnicas e abordagens próprias de forma a maximizar a qualidade de suas vidas. (8)

Quanto ao exercício físico recomenda-se fortemente a prática de exercícios aeróbicos. (8)

Em relação á terapêutica farmacológica um vasto leque de opções são utilizados, sendo os mais comuns, em monoterapia ou em combinação, os analgésicos (paracetamol, metamizol e com menos evidência o tramadol), os antidepressivos (antidepressivos tricíclicos, inibidores seletivos de recaptção de serotonina e noradrenalina (ISRSN)), os anticonvulsivantes anticonvulsivantes (pregabalina, gabapentina), os relaxantes musculares e ainda neuromoduladores e hipnóticos. No entanto, apenas a Duloxetina, o Milnaciprano e a Pregabalina foram aprovados pela FDA (Food and Drug Administration). Porém, devido ao grande número de classes de medicamentos frequentemente recomendadas torna-se necessário um acompanhamento médico rigoroso. A automedicação e a associação de diferentes medicamentos podem ocasionar danos graves á saúde, e apesar de tais combinações parecerem benéficas para os pacientes, não encontram respaldo na literatura científica. (8,99)

Outras opções não farmacológicas referem-se essencialmente a terapêuticas complementares e/ou alternativas, incluindo intervenções nutricionais e suplementação com multivitamínicos. Um desequilíbrio de componentes da dieta, incluindo minerais e vitaminas, pode desempenhar um papel crítico na atividade da FM. Cerca de 73% dos sujeitos acometidos pela FM usam suplementos nutricionais, sendo que 61% destes se tornaram usuários após o início da doença. (100) Embora ainda exista pouca evidencia

que suporte a hipótese dos benefícios da suplementação vitamínica e de minerais em doentes com FM, vários estudos clínicos têm avaliado tais intervenções. Assim, várias vitaminas antioxidantes como vitamina C e E podem desempenhar um importante papel na gestão de certos sintomas da doença, apesar de ainda não existir consistência suficiente entre os estudos. (100)

De igual forma, um estudo recente mostrou que a baixa ingestão dietética de magnésio se correlacionava com piores parâmetros na avaliação da dor em pacientes com FM sendo que o magnésio tem vindo a ser considerado um suplemento não farmacológico com elevado potencial para o tratamento da FM. (102) Do mesmo modo, o papel de outros minerais têm sido analisados, sendo que já começam a entrar na discussão novos elementos como o selénio, o zinco e o ferro. (101)

Assim, alguns minerais e vitaminas podem ser usados como abordagens nutricionais para o tratamento da FM com o objetivo de tratar deficiências, combater o stress oxidativo e apoiar o sistema imunológico. (101)

A vitamina D inclui-se neste rol de substâncias que têm vindo a ser testados na FM pelo que o nosso trabalho se propõe rever a evidência que existe nesta área.



# Materiais e Métodos

## Estratégia de Pesquisa

A presente revisão sistemática foi elaborada seguindo os protocolos estabelecidos pelo PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses), de forma a garantir a qualidade do estudo. A pesquisa foi realizada nas plataformas Medline, EMBASE e Cochrane de 2021, utilizando a estratégia de pesquisa PICO (população, intervenção, controlo e outcomes). As estratégias de pesquisa utilizadas para cada base de dados são detalhadas no apêndice. Na tabela 2 estão descritos os termos de pesquisa utilizados para a obtenção dos artigos científicos, assim como as restrições que foram estabelecidas através dos critérios de inclusão e exclusão. Não foi necessário qualquer consentimento informado ou aprovação por um comité de ética visto tratar-se de uma revisão sistemática de artigos publicados.

Base de dados	Termos de pesquisa	Critérios de inclusão	Critérios de exclusão
Medline	Fibromyalgia	População: Doentes com fibromialgia cumprindo critérios de classificação ACR 1990 ou 2010	População com doenças concomitantes, além da fibromialgia
Cochrane	Vitamin D		
EMBASE	Fatigue	Intervenção: ergocalciferol, colecalciferol, calcidiol e calcitriol  Estudos randomizados controlados (RCT), estudos clínicos controlados (CCT)  Avaliem a fadiga através do FACIT, SF36, FIQ ou MFI-20  Estudos que utilizem comparadores, como grupo placebo, tratamento standart e/ou outras suplementações  Artigos escritos em inglês, português e espanhol	Não estar explicito o uso dos critérios da ACR, (American College of Rheumatology), para a classificação da fibromialgia  A não utilização de escalas para avaliar a fadiga, nomeadamente as referidas nos outcomes  Artigos escritos em outras línguas que não as referidas anteriormente  Estudos que avaliem mais que uma intervenção em simultâneo

**Tabela 3.** Critérios de elegibilidade

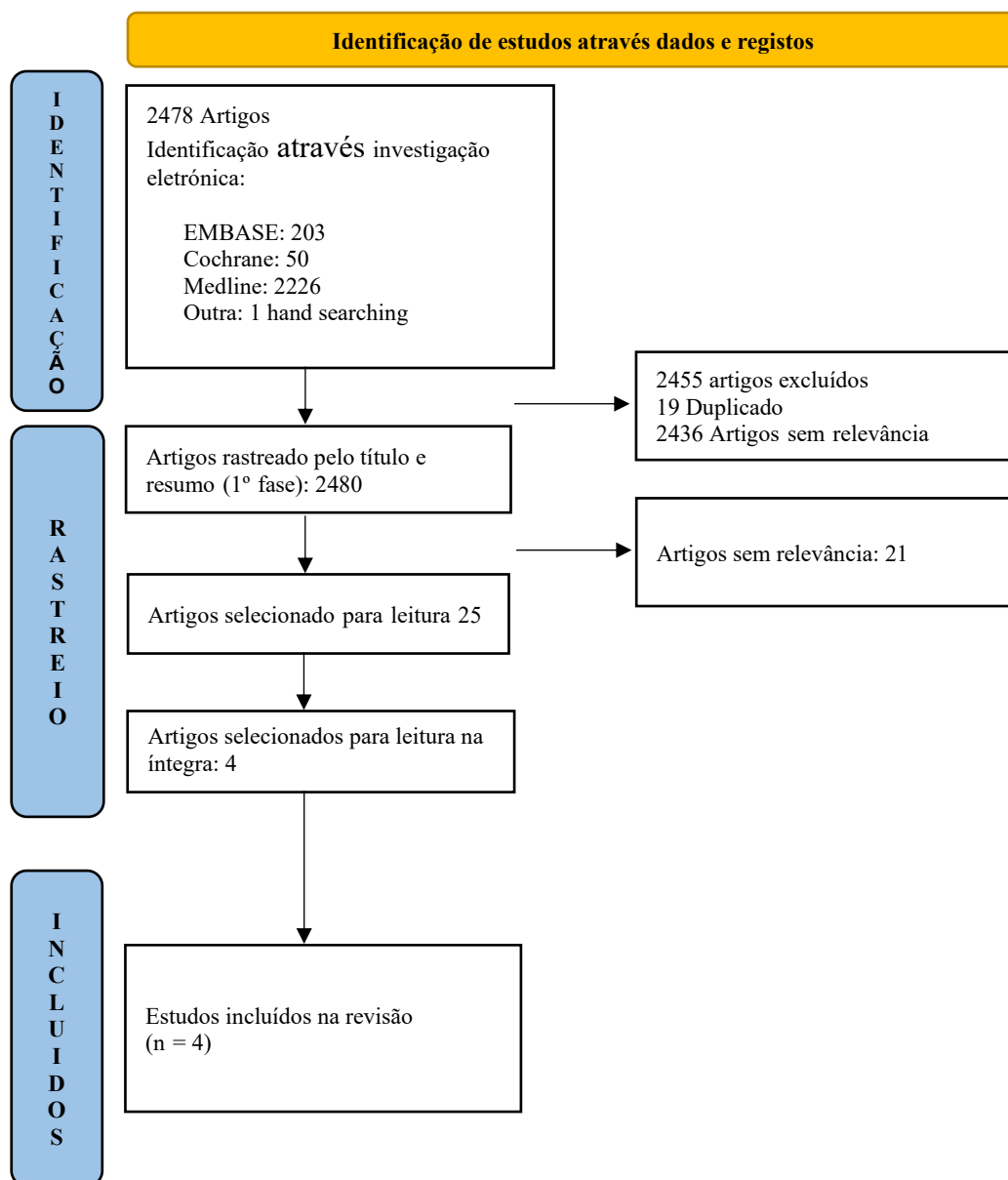
Nesta revisão sistemática foram incluídos artigos que preencheram os seguintes critérios de inclusão: (I) população do estudo ser de doentes com fibromialgia, cumprindo os critérios de classificação ACR 1990 ou 2010; (II) abordarem intervenções com ergocalciferol, colecalciferol, calcidiol e/ou calcitriol; (III) utilizarem comparadores, como grupo placebo, tratamento standart e/ou outras suplementações; (IV) serem ensaios que avaliem a fadiga através de escalas validadas como o Functional Assessment

of Chronic Illness Therapy - Fatigue Scale ( FACIT), 36-Item Short Form Health Survey (SF-36), Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ), Multidimensional Fatigue Inventory (MFI-20); (V) serem ensaios randomizados controlados (RCT) e ensaios clínicos controlados (CCT), e (VI) serem artigos escritos em inglês, português e espanhol.

Por outro lado, não se enquadraram nesta revisão os artigos que não preencheram qualquer critério de inclusão, bem como os que cumpriram pelo menos um critério de exclusão, tal como: (I) estudo de populações com outras doenças concomitantes, para além da fibromialgia; (II) não estar explícito o uso dos critérios de classificação da ACR; (III) Não serem utilizadas escalas na avaliação da fadiga, nomeadamente FACIT, SF-36, FIQ, MFI-20 e (IV) estudos que avaliaram mais que uma intervenção em simultâneo.

## **Seleção dos Estudos**

A seleção dos artigos foi realizada seguindo as recomendações PRISMA, por dois investigadores independentes em 3 fases. Estes começaram por uma leitura dos títulos e resumos dos artigos, sendo retirados aqueles irrelevantes para o tema da pesquisa, assim como os artigos duplicados. Após esta fase de seleção, de um total de 2480 artigos, 25 tornaram-se elegíveis para a segunda fase, que consistiu numa leitura mais detalhada dos artigos. Após esta fase foram também excluídos artigos irrelevantes para o tema em questão e artigos que não preencheram os critérios de inclusão e/ou preencheram os critérios de exclusão, quando tal informação estava suficientemente elucidada. Desta forma, um total de 4 artigos foram selecionados para uma leitura na íntegra, correspondendo assim à terceira fase da seleção, com o objetivo de avaliar a elegibilidade dos mesmos, com base nos critérios de inclusão e exclusão. Todos os 4 estudos foram incluídos na análise qualitativa e, adicionados à atual revisão. O fluxograma (figura 5) apresenta de forma detalhada a estratégia usada na seleção dos estudos.



**Figura 4.** Diagrama de fluxo PRISMA 2020 para novas revisões sistemáticas utilizada na seleção dos artigos

## Extração dos dados

Após definidos os artigos incluídos para a análise qualitativa, estes foram lidos na íntegra com o concernente registo num questionário padronizado. Sempre que possível os dados extraídos foram o desenho do estudo, a localização, o financiamento, o número de centros envolvidos, os critérios de inclusão e exclusão usados, o número de participantes recrutados, o número de participantes randomizados para cada grupo, o número de participantes excluídos e o número de participantes avaliados. Na falta de informação contactou-se os autores por via mail na tentativa de obter mais informações sobre o artigo em questão. Foram também registados dados sobre a intervenção, o comparador,

a dose, a frequência, a duração do tratamento e a medicação e/ou terapias concomitantes de cada estudo. E da mesma forma, quando possível, extraiu-se dados sobre as medidas dos resultados primários e secundários, os tempos medidos, o número de participantes incluídos na avaliação dos resultados, algum cálculo do tamanho da amostra efetuado e o tamanho da amostra, bem como métodos estatísticos utilizados.

## **Avaliação da qualidade (risco de viés)**

A qualidade metodológica dos artigos foi avaliada através do registo de uma série de itens que podiam introduzir viés ou afetar avaliação dos dados apresentados. Utilizou-se a ferramenta “Cochrane risk of bias”. (102) De acordo com o instrumento, para cada estudo independente foram avaliados diferentes domínios relacionados com o risco de viés. Assim sendo, foram analisados: (I) o modo como foi feita a geração da sequência de randomização, que corresponde ao método utilizado para gerar a sequência de alocação dos participantes e que devia ser aleatória; (II) o grau de sigilo da alocação, que se refere ao método utilizado para alocar os participantes aos diferentes grupos de estudo, e que idealmente não devia ser influenciado pelo investigador. Isto é, o investigador não deveria conseguir interferir nessa mesma alocação, antes e/ou durante o estudo; (III) o grau de ocultação dos participantes e da equipa, que corresponde ao facto dos envolvidos desconhecerem a que grupo os participantes foram indicados; (IV) o grau de ocultação na avaliação do desfecho, que, de igual forma, refere-se ao facto de os avaliadores dos outcomes desconhecerem a que grupo os participantes foram alocados; (V) dados incompletos do desfecho, os quais dizem respeito a perdas de seguimento de participantes do estudo ou a “*missings*” para determinados dados ou conclusões; (VI) relatos seletivos das conclusões, que se refere à possibilidade dos autores terem avaliado múltiplos desfechos e relatado apenas alguns de maior conveniência e (VII) outras fontes de vieses, as quais correspondem a outros potenciais vieses que não estão compreendidos nos domínios já descritos, como por exemplo o uso apropriado, ou não, de co intervenções e/ou das escalas de avaliação dos outcomes.

Com uma pergunta específica para cada domínio foram avaliados os critérios referidos. Uma resposta de “SIM” indicou um baixo risco de viés, um “NÃO”, um elevado risco de viés e um “Não claro” indicou uma incerteza sobre o risco de viés ou quando houve qualquer tipo de dúvidas e/ou falta de informações que nos permitisse fazer um julgamento válido e fundamentado. Para a criação dos gráficos referentes ao risco de viés utilizou-se o Review Manager Software (RevMan, The Nordic Cochrane Centre, Copenhagen, Denmark) na sua versão 5.4.

## Resultados

Após a análise metodológica dos 4 artigos, todos se tornaram elegíveis para a análise qualitativa dos resultados. Desta forma foram considerados na avaliação final 3 RCT e 1 CCT , dois dos quais avaliaram apenas mulheres (103,104) e os outros dois avaliaram tanto mulheres como homens (75,105), sendo avaliados na totalidade 317 participantes, na sua maioria mulheres. As populações avaliadas em cada ensaio variaram entre o máximo de 135 participantes (104) e o mínimo de 30 (75).

Todos os artigos analisados se basearam nos critérios de classificação ACR de 1990 ou 2010 e utilizaram critérios de exclusão semelhantes entre si, embora com algumas diferenças. Para mais detalhes referentes às características dos estudos, aos critérios de inclusão e exclusão, protocolo, população e resultados, estes estão presentes na tabela 4 no apêndice desta revisão.

Os 4 artigos analisados avaliaram a intervenção com colecalciferol. Os esquemas terapêuticos variaram entre si quanto à duração, número de administrações e quantidades utilizadas. A duração dos ensaios variou entre o mínimo de 12 semanas, em dois deles, (103,104) e o máximo de 49 semanas noutro (75). O ensaio de Abou-Raya et al. teve uma duração intermédia de 24 semanas. (105)

Referente às administrações dois deles utilizaram esquemas de administração semanal (103,104) e os outros dois de administração diária, (75,105) as quantidades variaram entre o máximo de 50 000 UI de colecalciferol, nos ensaios com esquemas semanais e o mínimo de 2000 UI no ensaio com esquema de administração diária (105). O estudo de Wepner et al. utilizou calecalciferol em administrações diárias de 2400UI ou 1200UI diárias, consoante os níveis basais de vitamina D, avaliados através da quantidade de calciferol no soro. (75)

<b>Autor</b>	<b>Quantidade administração</b>	<b>por</b>	<b>Método de administração</b>	<b>Dose mensal</b>	<b>cumulativa</b>
<b>Lozano-Plata et al.</b>	50.000 UI de colecalciferol		semanalmente, durante 12 semanas	200.000 UI de colecalciferol	de
<b>A. Dogru et al.</b>	50.000 UI de colecalciferol		semanalmente, durante 12 semanas por via oral	200.000 UI de colecalciferol	de
<b>S. Abou-Raya et al.</b>	2.000 UI de colecalciferol		diariamente durante 6 meses	60.000 UI de colecalciferol	de
<b>Florian Wepner et al.</b>	2.400 UI colecalciferol, (quando níveis de calcifediol < 60 nmol/L)			36.000 ou 72.000 UI de colecalciferol, consoante os níveis séricos de calcifediol	
	1.200 UI colecalciferol (quando níveis de calcefediol entre 60-80 nmol/L)		diariamente, dissolvido em uma solução de triglicédeos durante 49 semanas		

**Tabela 4.** Diferentes esquemas de suplementação utilizados nos diferentes estudos

Diante das diferentes variáveis avaliadas, todos os artigos incluídos avaliaram o impacto da doença na qualidade de vida através do FIQ, porém apenas 3 avaliaram os efeitos na qualidade de vida através do SF-36.

No ensaio de Wepner et al. (data) e referente às pontuações do SF-36, não foram observadas diferenças significativas entre os dois grupos estudados, ( $p= 0.812$ ), nem entre as diferentes semanas, ( $p= 0.231$ ) relativamente ao estado geral da saúde física dos doentes. (75) Relativamente ao estado geral da saúde mental também não foram observadas diferenças nem entre os dois grupos, ( $p= 0.363$ ), nem entre as diferentes semanas, ( $p= 0.783$ ). (75) Porém, foram detetadas diferenças significativas num parâmetro específico do SF-36, relativo ao estado da capacidade física funcional dos doentes, ( $p=0.022$ ). A respeito das pontuações do FIQ, embora os valores tenham variado entre os grupos, não foram detetadas diferenças significativas entre os grupos avaliados, ( $p= 0.615$ ), apesar de ser ter observado uma melhoria em ambos os grupos, ( $p= 0.020$ ). Destaca-se o parâmetro relativo á fadiga matinal onde melhorias significativas foram observadas no grupo intervencionado, ( $p= 0.007$ ). (75)

Já no ensaio de Lozano-Plata et al., o questionário SF-36 não foi utilizado na avaliação dos outcomes. E, apesar da utilização do FIQ, não foram observadas diferenças

significativas entre os diferentes grupos, tanto no início como no fim do tratamento, ( $p=0.732$ ). (103)

No ensaio de Dogru et al., as pontuações dos questionários FIQ e SF-36 foram comparados antes e depois do tratamento. Nas pontuações do FIQ, antes do tratamento, não foram observadas diferenças significativas entre os dois grupos, (doentes com déficit de vitamina D, (FIQ= 61.2+/-13.5) e doentes com valores normais da vitamina, (FIQ= 61.9+/-15)). Já após o tratamento foram observadas diferenças significativas entre os dois grupos, ( $p=0.001$ ), com melhorias no grupo tratado. Referente às pontuações do SF-36 também não foram observadas diferenças entre os dois grupos antes do tratamento. Porém após tratamento foram observadas melhorias significativas nas pontuações do grupo tratado, ( $p$  value entre 0.001 e 0.01). (104)

Por último, no ensaio de Abou-Raya et al., primeiramente foi relatado uma prevalência global de deficientes e insuficientes níveis basais de calcifediol em pacientes com fibromialgia, 50/72 (69%) and 27/72 (38%), respetivamente. Adicionalmente é referido ter sido observada melhorias nas pontuações dos respetivos questionários, FIQ e SF-36, bem como uma relação significativa entre níveis de calcifediol e valores mais altos nas pontuações do FIQ, ( $r=0.549$ ,  $p<0.005$ ). Porém são fornecidos dados insuficientes referentes a tais afirmações. Os autores foram contactados por mail na tentativa de fundamentar tais dados, não respondendo no prazo estipulado. (105)

O risco de viés foi avaliado pela ferramenta “Cochrane risk-of-bias”. Nesta revisão foram incluídos os 4 estudos, sendo que o risco de viés foi considerado “baixo” ou “pouco claro” na maioria dos parâmetros. No gráfico de risco de viés, presente na Figura 6, é possível observar a avaliação relativamente a cada parâmetro de risco de viés, sendo que a percentagem apresentada diz respeito à totalidade de estudos incluídos. Na Figura 7 está ilustrado um resumo da avaliação do risco de viés para cada estudo.

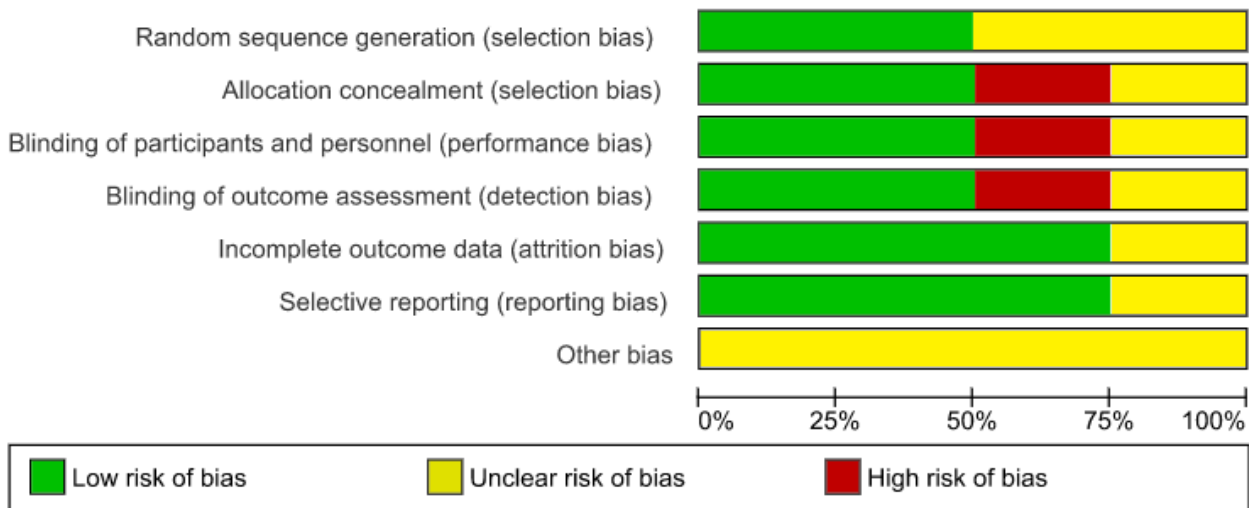


Figura 5. Gráfico Risco de viés

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Abou-Raya 2014	?	?	?	?	?	?	?
Dotru 2016	?	-	-	-	+	+	?
Lozano-Plata 2021a	+	+	+	+	+	+	?
Wepner 2013	+	+	+	+	+	+	?

Figura 6. Sumário Risco de viés

## Discussão

A presente revisão sistemática teve como intuito principal investigar e sumarizar os efeitos da suplementação com vitamina D na fadiga dos doentes com FM. Avaliando para isso os efeitos da suplementação na qualidade de vida dos doentes.

Diante dos ensaios analisados é possível perceber que os resultados diferem entre si. Perante as diferentes variáveis avaliadas, todos os artigos avaliaram o impacto da doença na qualidade de vida utilizando o questionário FIQ, (75,103–105) porém, apenas 3, (75,103,105) utilizaram o questionário SF-36, escalas estas definidas inicialmente como métodos obrigatórios para avaliar o impacto das intervenções na fadiga dos doentes. As restantes escalas que foram contempladas nos critérios de inclusão não foram utilizadas em nenhum dos trabalhos selecionados.

Os resultados são discordantes. Os estudos com menor risco de viés (75,103) não observam melhorias significativas na qualidade de vida dos doentes com as intervenções. Já os 2 ensaios com resultados significativos nos efeitos das intervenções são precisamente os que apresentam maior risco de viés. (104,105)

Possíveis fatores importantes para a heterogeneidade dos resultados assentam nos diferentes protocolos de intervenção, diferindo na avaliação basal de vitamina D, nas doses administradas, nas frequência de administração, nos métodos de medição dos níveis da vitamina D antes e depois da intervenção, no tempo de duração do estudo, assim como na presença ou ausência de considerações sazonais e geográficas. Apenas 2 estudos, (103,104), utilizaram protocolos de intervenção semelhantes, com uma duração de 12 semanas e a utilização de 50 000 UI semanais de colecalciferol, (Dose cumulativa mensal: 200.000 UI de colecalciferol) no entanto, mesmo estes apresentam resultados diferentes. Dogru et al. refere melhorias significativas nas pontuações do FIQ e SF-36, enquanto Lozano-Plata et al. não observam qualquer melhoria significativa com a intervenção. Importando realçar aqui que Lozano-Plata et al. por ser um RCT e por apresentar menor risco de viés apresenta-se com maior valor de evidência na avaliação das conclusões. De facto as melhorias encontradas por Dogru et al. poderão ser fruto de uma falta de rigor no desenvolvimento do protocolo. Da mesma forma, outro ensaio que demonstrou melhorias com a intervenção foi o de Abou-Raya et al., tanto nas pontuações do FIQ, como no SF-36, todavia foi o que apresentou maior risco de viés. Neste ensaio a intervenção durou 20 semanas e envolveu administração de 2000 UI por dia de colecalciferol, (Dose cumulativa mensal: 60.000 UI de colecalciefrol), menor dosagem

utilizada entre os diferentes estudos incluídos, mesmo comparativamente com a dose cumulativa mensal.

Em contrapartida, o estudo com melhor evidência científica dos incluídos, tanto pelo menor risco de viés, bem como pela longa duração do tratamento, de cerca de 49 semanas, não observa nenhuma melhoria significativa com a intervenção em qualquer um dos questionários aplicados e contabilizados na presente revisão. Wepner et al. avaliaram a administração de 2400 UI ou 1200 UI de colecalciferol conforme os níveis basais de calcifediol dos doentes incluídos, (Dose Cumulativa mensal: 36.000 ou 72.000 UI de colecalciferol, consoante os níveis séricos de calcifediol), que eram avaliados com frequência e em momentos definidos, previamente, no protocolo da intervenção. Apesar de não terem sido observadas diferenças significativas entre os dois grupos avaliados, no geral houve uma melhoria significativa em ambos. Destaca-se as melhorias observadas no parâmetro da fadiga matinal do questionário FIQ, estas observadas aquando da 3<sup>a</sup> semana da intervenção, onde se registou uma maior diferença entre os níveis de calcifediol no soro dos diferentes grupos, controlo e intervencionado. O que permite aos autores concluir uma possível relação entre maiores níveis de calcifediol e menores valores nos questionários referidos e, portanto, melhorias na qualidade de vida. (75)

Apesar das importantes contribuições desta revisão sistemática para a fibromialgia, em especial no que se refere à suplementação com colecalciferol e seus efeitos no sintoma da fadiga dos doentes, e por consequência nas suas qualidades de vida, algumas limitações emergiram.

A principal limitação é escassez de estudos acerca dos efeitos da intervenção com vitamina D. A presente revisão apenas conseguiu reunir quatro artigos que respeitassem os critérios estabelecidos no protocolo. Com os resultados avaliados não foi possível estabelecer uma conclusão sólida, visto que os resultados são discordantes entre os artigos. Informações incompletas dos estudos impossibilitou a análise de algumas variáveis, já que nem todos os artigos analisados descreveram nos seus respetivos protocolos de intervenção dados completos referentes aos métodos utilizados para a medição e monitorização dos níveis de vitamina D, altura do ano em que foi realizada a intervenção, assim como o método de aplicação dos questionários FIQ e SF-36. A falta de uniformização nestes parâmetros dificulta a interpretação precisa de qualquer relação entre a intervenção e os achados clínicos. Devido à diferença da qualidade metodológica apresentada pelos estudos incluídos nesta revisão e o risco de viés apresentados pelos protocolos de alguns artigos, os resultados encontrados deverão ser ponderados com cautela. Esta revisão dá indicação para a necessidade de investigações futuras nesta área,

mas com um maior rigor metodológico nos ensaios clínicos randomizados a fim de reduzir o risco de viés, uma maior padronização nos métodos usados na avaliação dos resultados, e a realização de métodos mais consistentes para avaliar os sintomas da fibromialgia, principalmente os efeitos na qualidade de vida dos doentes, com destaque para a fadiga, sintoma em foco nesta revisão.

Ainda que os resultados sejam controversos são coincidentes com outras revisões sistemáticas, pois mesmo em relação á hipótese da existência de uma relação entre os níveis de vitamina D e a etiopatogenia da doença os resultados são polémicos. Por um lado, muitas evidências de boa qualidade identificam uma relação significativa entre baixos níveis de vitamina D em pacientes com FM quando comparados com a população saudável. (106–111) Apesar de oferecerem pouca compreensão da relação temporal entre a doença e a deficiência, providenciam um suporte importante para a existência de uma associação entre quadros de hipovitaminose D e a fibromialgia. Por outro lado, outros estudos, também de boa qualidade, não chegam às mesmas conclusões e não detetam relação entre os níveis de vitamina D e doença. (75,112–115)

Em relação á hipótese dos possíveis efeitos da suplementação com vitamina D na fadiga dos doentes com fibromialgia os estudos incluídos na presente revisão não permitiram estabelecer um claro benefício clínico dos doentes com fibromialgia com a suplementação com colecalciferol.

Dois dos estudos observaram que a suplementação com vitamina D tem benefícios na qualidade de vida dos doentes com FM. (104,105) Mesmo que níveis deficientes de vitamina D não desempenhem qualquer papel na etiopatogenia da fibromialgia, o efeito positivo observado com sua suplementação revela-se importante para uma melhor qualidade de vida dos doentes. Estes estudos teorizam que quadros de hipovitaminose D associam-se a maior imobilização, quadros depressivos e conseqüentemente menor tempo de exposição solar por parte dos doentes, resultando num ciclo vicioso. Pelo que os autores acreditam que a reposição da vitamina contribuirá na interrupção desse ciclo resultando numa melhor qualidade de vida que conduz a maior mobilização por parte dos pacientes. (104)

Em contrapartida, outros dois estudos, com melhores resultados na avaliação do risco de viés, não observam qualquer benefício na suplementação dos doentes com fibromialgia, suportando o conceito da inutilidade da vitamina D no tratamento destes doentes. (75,103)

A avaliação dos níveis séricos de vitamina D aumentaram significativamente nos últimos anos (116,117), principalmente em doentes com síndromes de dor musculoesquelética, presumivelmente em busca de uma causa reversível e/ou relação entre os níveis da vitamina e a atividade das doenças. (118) Paralelamente, tem havido um aumento dos interesses nesta área por parte da indústria farmacêutica, com um correspondente aumento do número de preparações licenciadas de vitamina D, bem como outros suplementos em combinação. (119) Juntos estes fatores têm um impacto significativo com implicações na economia da saúde.

Não podemos excluir que intervenções mais prolongadas com vitamina D possam induzir alterações bioquímicas que levem a uma melhor evolução dos sintomas da fibromialgia. Reconhecemos que o aspeto nutricional é importante em todas as morbidades, e que, muitas variáveis de confundimento não estão a ser considerados em alguns dos ensaios. São várias as problemáticas que as investigações futuras deveriam ter em conta.

Atualmente não existe nenhum consenso sobre qual a melhor forma de suplementar os doentes com vitamina D. Estudos adicionais são necessários para identificar qual a forma mais eficaz clinicamente e qual dos compostos se deve usar nas investigações futuras, se colecalciferol ou ergocalciferol, (vitamina D<sub>3</sub> e D<sub>2</sub>, respetivamente), ou se calcifediol.

Adicionalmente existe indiscutivelmente um risco teórico com a suplementação excessiva de vitamina D, aumentando potencialmente os riscos do desenvolvimento de um hipercalcemia iatrogénica, contudo o risco é provavelmente mínimo. Uma grande meta análise, com 11.321 participantes, detetou que a incidência de efeitos adversos de uma excessiva suplementação foi semelhante entre os grupos estudados, grupo intervencionado e grupo controlo. (120) O risco de suplementação excessiva é insignificante em doentes com défice de vitamina D, da mesma forma que é também improvável que doentes com níveis suficientes de vitamina beneficiem de suplementação adicional. (50,71)

A variação entre as dosagens é também um fator que investigações futuras deveriam ter em conta. Dos quatro artigos incluídos apenas dois utilizaram as mesmas dosagens. Dogru et al. e Lozano-Plata et al. utilizaram 50.000 UI administradas semanalmente, (103,104) já os outros dois, Abou-Raya et al. e Wepner et al. serviram-se de 2000 UI e 2400 ou 1200 UI, respetivamente, com administrações diárias. (75,105) Segundo a Autoridade Europeia de Segurança Alimentar, um adulto não deve exceder os 4000 UI

por dia. (121) Assim, dosagens como as utilizadas por Wepner et al. deve ser suficiente para manter o efeito terapêutico sem atingir os valores tóxicos de 142 ng/ml.



## Conclusão

Resumindo, a literatura sugere uma associação positiva entre os diagnósticos de Fibromialgia e quadros de hipovitaminose D. Porém, a evidência é inconsistente, possivelmente devido á grande heterogeneidade dos estudos, além de a maioria apresentar graus de fiabilidade dúbios.

A suplementação com vitamina D na FM não demonstrou benefícios clínicos consistentes, no entanto, certos resultados sobre o efeito da suplementação na gravidade dos sintomas são encorajadores. Novos estudos devem considerar exaustivamente os fatores de confusão, de forma a verificar qualquer relação de causalidade entre a vitamina D e o desenvolvimento da FM.

Se esta associação atualmente ténue, for reforçada, a reposição de vitamina D pode representar um método acessível e económico para melhorar os sintomas em doentes com fibromialgia e, conseqüentemente, a suas qualidades de vida.

Todavia, por enquanto, o verdadeiro risco versus benefício da suplementação com vitamina D na fibromialgia continua obscuro e ainda não foi totalmente determinado, sendo que deve ser avaliado pelos médicos de forma individualizada para cada doente.



## Bibliografia

1. Inanici F, Yunus MB. History of fibromyalgia: Past to present. *Curr Pain Headache Rep.* 2004;8(5):369–78.
2. Smith HS, Harris R, Clauw D. Fibromyalgia: An afferent processing disorder leading to a complex pain generalized syndrome. *Pain Physician.* 2011;14(2):217–46.
3. Smythe HA, Moldofsky H. Two contributions to understanding of the “fibrositis” syndrome. *Bull Rheum Dis.* 28(1):928–31.
4. Moldofsky H. Rheumatic manifestations of sleep disorders. *Curr Opin Rheumatol.* 2010;22(1):59–63.
5. Dieppe P, Wollheim FA, Schumacher HR. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia; report of the multicentre trial committee. *Class Pap Rheumatol.* 2021;362–3.
6. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, Goldenberg DL, Katz RS, Mease P, Russell AS, Russel IJ, Winfield JB, Yunus MB. The American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity. *Arthritis Care Res.* 2010;62(5):600–10.
7. Queiroz LP. Worldwide epidemiology of fibromyalgia topical collection on fibromyalgia. *Curr Pain Headache Rep.* 2013;17(8).
8. Sarzi-Puttini P, Giorgi V, Marotto D, Atzeni F. Fibromyalgia: an update on clinical characteristics, aetiopathogenesis and treatment. *Nat Rev Rheumatol* [Internet]. 2020;16(11):645–60. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41584-020-00506-w>
9. Burckhardt CS, Clark SR, Bennett RM. Fibromyalgia and quality of life: a comparative analysis. *J Rheumatol.* 1993 Mar;20(3):475–9.
10. Bennett RM, Jones J, Turk DC, Russell IJ, Matallana L. An internet survey of 2,596 people with fibromyalgia. *BMC Musculoskelet Disord.* 2007;8:1–11.
11. Lacasse A, Bourgault P, Choinière M. Fibromyalgia-related costs and loss of productivity: A substantial societal burden. *BMC Musculoskelet Disord* [Internet]. 2016;17(1):1–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s12891-016-1027-6>

12. Guymer EK, Littlejohn GO, Brand CK, Kwiatek RA. Fibromyalgia onset has a high impact on work ability in Australians. *Intern Med J.* 2016 Sep;46(9):1069–74.
13. Knight T, Schaefer C, Chandran, Zlateva G, Winkelmann, Perrot. Health-resource use and costs associated with fibromyalgia in France, Germany, and the United States. *Clin Outcomes Res [Internet].* 2013 Apr;5:171. Available from: <http://www.dovepress.com/health-resource-use-and-costs-associated-with-fibromyalgia-in-france-g-peer-reviewed-article-CEOR>
14. Branco JC, Rodrigues AM, Gouveia N, Eusébio M, Ramiro S, Machado PM, Da Costa LP, Mourão AF, Silva I, Laires P, Sepriano A, Araújo F, Gonçalves S, Coelho PS, Tavares V, Cerol J, Mendes JM, Carmona L, Canhão H. Prevalence of rheumatic and musculoskeletal diseases and their impact on health-related quality of life, physical function and mental health in Portugal: Results from EpiReumaPt- a national health survey. *RMD Open.* 2016;2(1).
15. O'Brien AT, Deitos A, Triñanes Pego Y, Fregni F, Carrillo-de-la-Peña MT. Defective Endogenous Pain Modulation in Fibromyalgia: A Meta-Analysis of Temporal Summation and Conditioned Pain Modulation Paradigms. *J Pain [Internet].* 2018;19(8):819–36. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2018.01.010>
16. Williams DA, Clauw DJ. Understanding Fibromyalgia: Lessons from the Broader Pain Research Community. *J Pain.* 2009;10(8):777–91.
17. Woolf CJ. Central sensitization: Implications for the diagnosis and treatment of pain. *Pain [Internet].* 2011;152(SUPPL.3):S2–15. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pain.2010.09.030>
18. Bellato E, Marini E, Castoldi F, Barbasetti N, Mattei L, Bonasia DE, Blonna D. Fibromyalgia syndrome: Etiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Pain Res Treat.* 2012;2012(June).
19. Watkins LR, Maier SF. Immune regulation of central nervous system functions: From sickness responses to pathological pain. *J Intern Med.* 2005;257(2):139–55.
20. Borchers AT, Gershwin ME. Fibromyalgia: A Critical and Comprehensive Review. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2015;49(2):100–51.
21. Ceko M, Bushnell MC, Gracely RH. Neurobiology underlying fibromyalgia symptoms. *Pain Res Treat.* 2012;2012.
22. Buskila D, Neumann L, Vaisberg G, Alkalay D, Wolfe F. Increased rates of fibromyalgia following cervical spine injury: A controlled study of 161 cases of traumatic injury. *Arthritis Rheum.* 1997;40(3):446–52.

23. Hamilton NA, Affleck G, Tennen H, Karlson C, Luxton D, Preacher KJ, Templin JL. Fibromyalgia: The Role of Sleep in Affect and in Negative Event Reactivity and Recovery. *Heal Psychol.* 2008;27(4):490–7.
24. Buskila D, Atzeni F, Sarzi-Puttini P. Etiology of fibromyalgia: The possible role of infection and vaccination. *Autoimmun Rev.* 2008;8(1):41–3.
25. Clauw DJ. Fibromyalgia: A clinical review. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2014;311(15):1547–55.
26. Greenfield S, Fitzcharles M -A, Esdaile JM. Reactive fibromyalgia syndrome. *Arthritis Rheum.* 1992;35(6):678–81.
27. Geenen R, Jacobs JWG, Bijlsma JWJ. Evaluation and management of endocrine dysfunction in fibromyalgia. *Rheum Dis Clin North Am.* 2002;28(2):389–404.
28. Carvalho LSC, Correa H, Silva GC, Campos FS, Baião FR, Ribeiro LS, Faria AM, D'Avila Reis D. May genetic factors in fibromyalgia help to identify patients with differentially altered frequencies of immune cells? *Clin Exp Immunol.* 2008;154(3):346–52.
29. Tak LM, Cleare AJ, Ormel J, Manoharan A, Kok IC, Wessely S, Rosmalen JGM. Meta-analysis and meta-regression of hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity in functional somatic disorders. *Biol Psychol [Internet].* 2011;87(2):183–94. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopsycho.2011.02.002>
30. Mutsuura H, Kanbara K, Fukunaga M, Yamamoto K, Ban I, Kitamura K, Nakai Y. Depression and anxiety correlate differently with salivary free cortisol in the morning in patients with functional somatic syndrome. *Appl Psychophysiol Biofeedback.* 2009;34(4):291–8.
31. Sommer C, Kress M. Recent findings on how proinflammatory cytokines cause pain: Peripheral mechanisms in inflammatory and neuropathic hyperalgesia. *Neurosci Lett.* 2004;361(1–3):184–7.
32. Roizenblatt S, Moldofsky H, Benedito-Silva AA, Tufik S. Alpha sleep characteristics in fibromyalgia. *Arthritis Rheum.* 2001;44(1):222–30.
33. Jones KD, Deodhar P, Lorentzen A, Bennett RM, Deodhar AA. Growth Hormone Perturbations in Fibromyalgia: A Review. *Semin Arthritis Rheum.* 2007;36(6):357–79.
34. Cohen H, Neumann L, Kotler M, Buskila D. Autonomic nervous system derangement in fibromyalgia syndrome and related disorders. *Isr Med Assoc J.* 2001;3(10):755–60.

35. Furlan R, Colombo S, Perego F, Atzeni F, Diana A, Barbic F, Porta A, Pace F, Malliani A, Sarzi-Puttini P. Abnormalities of cardiovascular neural control and reduced orthostatic tolerance in patients with primary fibromyalgia. *J Rheumatol*. 2005;32(9):1787–93.
36. Martínez-Lavín M, Hermosillo AG. Autonomic nervous system dysfunction may explain the multisystem features of fibromyalgia. *Semin Arthritis Rheum*. 2000;29(4):197–9.
37. Arnold LM, Hudson JI, Hess E V., Ware AE, Fritz DA, Auchenbach MB, Starck, LO, Keck PE. Family Study of Fibromyalgia. *Arthritis Rheum*. 2004;50(3):944–52.
38. Buskila D, Sarzi-Puttini P, Ablin JN. The genetics of fibromyalgia syndrome. *Pharmacogenomics*. 2007;8(1):67–74.
39. Giesecke T, Williams DA, Harris RE, Cupps TR, Tian X, Tian TX, Gracely RH, Clauw DJ. Subgrouping of Fibromyalgia Patients on the Basis of Pressure-Pain Thresholds and Psychological Factors. *Arthritis Rheum*. 2003;48(10):2916–22.
40. Giesecke T, Gracely RH, Williams DA, Geisser ME, Petzke FW, Clauw DJ. The relationship between depression, clinical pain, and experimental pain in a chronic pain cohort. *Arthritis Rheum*. 2005;52(5):1577–84.
41. Alfici S, Sigal M, Landau M. Primary fibromyalgia syndrome--a variant of depressive disorder? *Psychother Psychosom*. 1989;51(3):156–61.
42. Blackburn-Munro G. Hypotalmo-pituitary-adrenal axis dysfunction as a contributory factor to chronic pain and depression. *Curr Pain Headache Rep*. 2004;8(2):116–24.
43. Centre L, Universite HDI, Introduction I, Neurotransmitters B, Neurotrophins D, Introduction I. Antidepressants and Hypothalamic-Pituitary- Adrenocortical Regulation. 2015;17(2):187–205.
44. Lomas J, Anderson GM, Domnick-Pierre K, Vayda E, Enkin MW. The New England Journal of Medicine Downloaded from nejm.org at PENN STATE UNIVERSITY on November 25, 2015. For personal use only. No other uses without permission. From the NEJM Archive. Copyright © 2010 Massachusetts Medical Society. All rights reserved. *N Engl J Med*. 1989;321(19):1306–11.
45. Thacher TD, Clarke BL. Vitamin D insufficiency. *Mayo Clin Proc*. 2011;86(1):50–60.

46. MacLaughlin JA, Anderson RR, Holick MF. Spectral Character of Sunlight Modulates Photosynthesis of. *Science* (80- ). 1982;216(May):1001–3.
47. Bikle DD. Vitamin D Metabolism, Mechanism of Action, and Clinical Applications. *Chem Biol* [Internet]. 2014 Mar;21(3):319–29. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.chembiol.2013.12.016>
48. Dusso AS, Brown AJ, Slatopolsky E. Vitamin D. *Am J Physiol - Ren Physiol*. 2005;289(1 58-1):8–28.
49. Day AL, Morgan SL, Saag KG. Hypophosphatemia in the setting of metabolic bone disease: case reports and diagnostic algorithm. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2018;10(7):151–6.
50. Ellis SD, Kelly ST, Shurlock JH, Hepburn ALN. The role of vitamin D testing and replacement in fibromyalgia: a systematic literature review. *BMC Rheumatol* [Internet]. 2018;2:28. Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=pnm4&NEWS=N&AN=30886978>
51. Lewis JM, Coley JLB, Fontrier TH. Fibromyalgia syndrome and Vitamin D. *J Musculoskelet Pain*. 2011;19(3):164–6.
52. Jesus CAS, Feder D, Peres MFP. The role of vitamin D in pathophysiology and treatment of fibromyalgia topical collection on fibromyalgia. *Curr Pain Headache Rep*. 2013;17(8).
53. Plotnikoff GA, Quigley JM. Prevalence of Severe Hypovitaminosis D in Patients with Persistent, Nonspecific Musculoskeletal Pain. *Mayo Clin Proc*. 2003;78(12):1463–70.
54. Hewison M. Vitamin D and immune function: An overview. *Proc Nutr Soc*. 2012;71(1):50–61.
55. Garcion E, Wion-Barbot N, Montero-Menei CN, Berger F, Wion D. New clues about vitamin D functions in the nervous system. *Trends Endocrinol Metab*. 2002;13(3):100–5.
56. McCann JC, Ames BN. Is there convincing biological or behavioral evidence linking vitamin D deficiency to brain dysfunction? *FASEB J*. 2008;22(4):982–1001.

57. Nimitphong H, Holick MF. Vitamin D, neurocognitive functioning and immunocompetence. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* [Internet]. 2011;14(1):7–14. Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=med8&NEWS=N&AN=21102318>
58. Jason C Dukes, Matthew Chakan, Aaron Mills MM. Approach to Fatigue: Best Practice. *Med Clin North Am*. 2021;137–148.
59. Krupp L. Krupp & Pollina 1996\_Mechanisms and management of fatigue in progressive neurologic disorders.pdf.
60. Issues B. and Indicators. *Environment*. 1997;7(1994):196–221.
61. Ream E, Richardson A. Fatigue in patients with cancer and chronic obstructive airways disease: A phenomenological enquiry. *Int J Nurs Stud*. 1997;34(1):44–53.
62. Fuhrer R, Wessely S. The epidemiology of fatigue and depression: A French primary-care study. *Psychol Med*. 1995;25(5):895–905.
63. Kroenke K. Chronic Fatigue in Primary Care. *Jama*. 1988;260(7):929.
64. Overman CL, Kool MB, Da Silva JAP, Geenen R. The prevalence of severe fatigue in rheumatic diseases: an international study. *Clin Rheumatol*. 2016;35(2):409–15.
65. Jim HSL, Jacobsen PB. Assessment and management of cancer-related fatigue. *Cancer Support Care Adv Ther Strateg*. 2008;362:13–30.
66. Lee BN, Dantzer R, Langley KE, Bennett GJ, Dougherty PM, Dunn AJ, Meyers CA, Miller AH, Payne R, Reuben J, Wang XS, Cleeland CS. A cytokine-based neuroimmunologic mechanism of cancer-related symptoms. *Neuroimmunomodulation*. 2004;11(5):279–92.
67. Bischoff-Ferrari HA, Dietrich T, Orav EJ, Hu FB, Zhang Y, Karlson EW, Dawson-Hughes B. Higher 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with better lower-extremity function in both active and inactive persons aged  $\geq 60$  y. *Am J Clin Nutr*. 2004;80(3):752–8.
68. Boland R. Role of vitamin d in skeletal muscle function. *Endocr Rev*. 1986;7(4):434–48.
69. Ceglia L. Vitamin D and skeletal muscle tissue and function. *Mol Aspects Med* [Internet]. 2008;29(6):407–14. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mam.2008.07.002>

70. Dawson-Hughes B. Serum 25-hydroxyvitamin D and functional outcomes in the elderly. *Am J Clin Nutr.* 2008;88(2):537–40.
71. Helde-Frankling M, Björkhem-Bergman L. Vitamin D in pain management. *Int J Mol Sci.* 2017;18(10):1–9.
72. Liu X, Nelson A, Wang X, Farid M, Gunji Y, Ikari J, Iwasawa S, Basma H, Feghali-Bostwick C, Rennard SI. Vitamin D modulates prostaglandin E2 synthesis and degradation in human lung fibroblasts. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2014;50(1):40–50.
73. Ellis SDP, McGovern JL, Van Maurik A, Howe D, Ehrenstein MR, Notley CA. Induced CD8+FoxP3+ treg cells in rheumatoid arthritis are modulated by p38 phosphorylation and monocytes expressing membrane tumor necrosis factor  $\alpha$  and CD86. *Arthritis Rheumatol.* 2014;66(10):2694–705.
74. Lu D, Lan B, Din Z, Chen H, Chen G. A vitamin D receptor agonist converts CD4+ T cells to Foxp3+ regulatory T cells in patients with ulcerative colitis. *Oncotarget.* 2017;8(32):53552–62.
75. Wepner F, Scheuer R, Schuetz-wieser B, Machacek P, Pieler-bruha E, Cross HS, Hahne J, Friedrich M. Effects of vitamin D on patients with fibromyalgia syndrome: A randomized placebo-controlled trial. *Pain* [Internet]. 2014;155(2):261–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pain.2013.10.002>
76. Ellis SD, Kelly ST, Shurlock JH, Hepburn ALN. The role of vitamin D testing and replacement in fibromyalgia: A systematic literature review. *BMC Rheumatol.* 2018;2(1):1–8.
77. Gendelman O, Itzhaki D, Makarov S, Bennun M, Amital H. A randomized double-blind placebo-controlled study adding high dose Vitamin D to analgesic regimens in patients with musculoskeletal pain. *Lupus.* 2015;24(4–5):483–9.
78. Gracely RH, Grant MAB, Giesecke T. Evoked pain measures in fibromyalgia. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2003;17(4):593–609.
79. Koroschetz J, Rehm SE, Gockel U, Brosz M, Freynhagen R, Tölle TR, Baron R. Fibromyalgia and neuropathic pain - differences and similarities. A comparison of 3057 patients with diabetic painful neuropathy and fibromyalgia. *BMC Neurol.* 2011;11.

80. Rehm SE, Koroschetz J, Gockel U, Brosz M, Freynhagen R, Tölle TR, Baron R. A cross-sectional survey of 3035 patients with fibromyalgia: Subgroups of patients with typical comorbidities and sensory symptom profiles. *Rheumatology*. 2010;49(6):1146–52.
81. Rossi A, Di Lollo AC, Guzzo MP, Giacomelli C, Atzeni F, Bazzichi L, Di Franco M. Fibromyalgia and nutrition: What news? *Clin Exp Rheumatol*. 2015;33(2):S117–25.
82. Bossema ER, Van Middendorp H, Jacobs JWJ, Bijlsma JWJ, Geenen R. Influence of weather on daily symptoms of pain and fatigue in female patients with fibromyalgia: A multilevel regression analysis. *Arthritis Care Res*. 2013;65(7):1019–25.
83. Staud R, Robinson ME, Weyl EE, Price DD. Pain variability in fibromyalgia is related to activity and rest: Role of peripheral tissue impulse input. *J Pain* [Internet]. 2010;11(12):1376–83. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpain.2010.03.011>
84. Casale R, Botto R, Alciati A, Batticciotto A, Marotto D, Torta R, Botto R, Torta R. Fibromyalgia and the concept of resilience. *Clin Exp Rheumatol*. 2019;105–13.
85. Goldenberg DL. Fatigue in rheumatic disease. *Bull Rheum Dis*. 1995;44(1):4–8.
86. Kleinman L, Mannix S, Arnold LM, Burbridge C, Howard K, McQuarrie K, Pitman V, Resnick M, Roth T, Symonds T. Assessment of sleep in patients with fibromyalgia: Qualitative development of the fibromyalgia sleep diary. *Health Qual Life Outcomes*. 2014;12(1):1–11.
87. Glass JM. Review of Cognitive Dysfunction in Fibromyalgia: A Convergence on Working Memory and Attentional Control Impairments. *Rheum Dis Clin North Am*. 2009;35(2):299–311.
88. Walitt B, Fitzcharles MA, Hassett AL, Katz RS, Häuser W, Wolfe F. The longitudinal outcome of fibromyalgia: A study of 1555 patients. *J Rheumatol*. 2011;38(10):2238–46.
89. Ifergane G, Buskila D, Simishesvely N, Zeev K, Cohen H. Prevalence of fibromyalgia syndrome in migraine patients. *Cephalalgia*. 2006;26(4):451–6.
90. Mathieu N. Comorbidités somatiques dans le Syndrome de l'Intestin Irritable : fibromyalgie, syndrome de fatigue chronique et cystite interstitielle/syndrome de la vessie douloureuse. *Gastroenterol Clin Biol* [Internet]. 2009;33(SUPPL. 1):S17–25. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0399-8320\(09\)71521-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0399-8320(09)71521-0)

91. Nickel JC, Tripp DA, Pontari M, Moldwin R, Mayer R, Carr LK, Doggweiler R, Yang CC, Mishra N, Nordling J. Interstitial cystitis/painful bladder syndrome and associated medical conditions with an emphasis on irritable bowel syndrome, fibromyalgia and chronic fatigue syndrome. *J Urol* [Internet]. 2010;184(4):1358–63. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.juro.2010.06.005>
92. Kalichman L. Association between fibromyalgia and sexual dysfunction in women. *Clin Rheumatol*. 2009;28(4):365–9.
93. Solano C, Martinez A, Becerril L, Vargas A, Figueroa J, Navarro C, Ramos-Remus C, Martinez-Lavin M. Autonomic dysfunction in fibromyalgia assessed by the composite autonomic symptoms scale (COMPASS). *J Clin Rheumatol*. 2009;15(4):172–6.
94. Vincent A, McAllister SJ, Singer W, Toussaint LL, Sletten DM, Whipple MO, Low PA. A report of the autonomic symptom profile in patients with fibromyalgia. *J Clin Rheumatol*. 2014;20(2):106–8.
95. Stehlik R, Arvidsson L, Ulfberg J. Restless legs syndrome is common among female patients with fibromyalgia. *Eur Neurol*. 2009;61(2):107–11.
96. Jones KD, Horak FB, Winters-Stone K, Irvine JM, Bennett RM. Fibromyalgia is associated with impaired balance and falls. *J Clin Rheumatol*. 2009;15(1):16–21.
97. Galvez-Sánchez CM, Duschek S, Del Paso GAR. Psychological impact of fibromyalgia: Current perspectives. *Psychol Res Behav Manag*. 2019;12:117–27.
98. González E, Elorza J, Failde I. Fibromyalgia and psychiatric comorbidity: their effect on the quality of life patients. *Actas Esp Psiquiatr*. 2010;38(5):295–300.
99. Rodrigues L, Pernambuco AP. FIBROMIALGIA: DIAGNÓSTICO, FISIOPATOLOGIA E TRATAMENTOS Priscila Conceição Faria. 2014;1–19.
100. Pagliai G, Giangrandi I, Dinu M, Sofi F, Colombini B. Nutritional interventions in the management of fibromyalgia syndrome. *Nutrients*. 2020;12(9):1–19.
101. Bjorklund G, Dadar M, Chirumbolo S, Aaseth J. Fibromyalgia and nutrition: Therapeutic possibilities? *Biomed Pharmacother* [Internet]. 2018;103:531–8. Available from: <http://www.elsevier.com/locate/biomedpharm>
102. Higgins JP, Altman DG. Assessing Risk of Bias in Included Studies. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions: Cochrane Book Series*. 2008. 187–241 p.

103. Lozano-Plata LI, Vega-Morales D, Esquivel-Valerio JA, Garza-Elizondo MA, Galarza-Delgado DA, Silva-Luna K, Serna-Pena G, Sifuentes-Ramirez J, Garza-Guerra AJ, Diaz-Nino de Rivera D. Efficacy and safety of weekly vitamin D3 in patients with fibromyalgia: 12-week, double-blind, randomized, controlled placebo trial. *Clin Rheumatol* [Internet]. 2021;40(8):3257–64. Available from: <https://link.springer.com/journal/10067>
104. Dogru A, Sahin M, Tunc SE, Balkarli A, Cobankara V. Effects of vitamin d therapy on quality of life in patients with fibromyalgia. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2016;75(Supplement 2):1189. Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed17&NEWS=N&AN=612779524>
105. Abou-Raya S, Abou-Raya A, Helmii M. Efficacy of vitamin D supplementation in the treatment of fibromyalgia: randomized controlled trial. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2014;73 CC-. Available from: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01009570/full>
106. Al-Allaf AW, Mole PA, Paterson CR, Pullar T. Bone health in patients with fibromyalgia. *Rheumatology*. 2003;42(10):1202–6.
107. Atherton K, Berry DJ, Parsons T, Macfarlane GJ, Power C, Hyppönen E. Vitamin D and chronic widespread pain in a white middle-aged British population: Evidence from a cross-sectional population survey. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(6):817–22.
108. Makrani AH, Afshari M, Ghajar M, Forooghi Z, Moosazadeh M. Vitamin D and fibromyalgia: A meta-analysis. *Korean J Pain*. 2017;30(4):250–7.
109. Okyay R, Kocyigit BF, Gursoy S. Vitamin D levels in women with fibromyalgia and relationship between pain, tender point count and disease activity. *Acta Medica Mediterr* [Internet]. 2016;32(1):243–7. Available from: [http://www.actamedicamediterranea.com/medica/2016/med2016\\_pag-243-247.pdf](http://www.actamedicamediterranea.com/medica/2016/med2016_pag-243-247.pdf)
110. Olama SM, Senna MK, Elarman MM, Elhawary G. Serum vitamin D level and bone mineral density in premenopausal Egyptian women with fibromyalgia. *Rheumatol Int*. 2013;33(1):185–92.

111. Solmaz D, Avci O, Yalcin BC, Kara SP, Oran M. AB0944 Vitamin D Deficiency Might Contribute Fatigue and Disease Activity in Patients with Fibromyalgia: *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2015 Jun 9;74(Suppl 2):1215.1-1215. Available from: [http://ard.bmj.com/content/74/Suppl\\_2/1215.1.abstract?sid=25bad7a9-6f33-48b8-825a-b20d233bcdof](http://ard.bmj.com/content/74/Suppl_2/1215.1.abstract?sid=25bad7a9-6f33-48b8-825a-b20d233bcdof)
112. Mateos F, Valero C, Olmos JM, Casanueva B, Castillo J, Martínez J, Hernández JL, Macías JG. Bone mass and vitamin D levels in women with a diagnosis of fibromyalgia. *Osteoporos Int*. 2014;25(2):525–33.
113. Tandeter H, Grynbaum M, Zuili I, Shany S, Shvartzman P. Serum 25-OH vitamin D levels in patients with fibromyalgia. *Isr Med Assoc J*. 2009;11(6):339–42.
114. Ulusoy H, Sarica N, Arslan S, Ozyurt H, Cetin I, Birgul Ozer E, Yildirim N. Serum vitamin D status and bone mineral density in fibromyalgia. *Bratisl Lek Listy*. 2010;111(11):604–9.
115. Warner AE, Arnspiger SA. Diffuse musculoskeletal pain is not associated with low vitamin D levels or improved by treatment with vitamin D. *J Clin Rheumatol*. 2008;14(1):12–6.
116. Sattar N, Welsh P, Panarelli M, Forouhi NG. Increasing requests for vitamin D measurement: Costly, confusing, and without credibility. *Lancet* [Internet]. 2012;379(9811):95–6. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)61816-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61816-3)
117. Zhao S, Gardner K, Taylor W, Marks E, Goodson N. Vitamin D assessment in primary care: Changing patterns of testing. *London J Prim Care (Abingdon)*. 2015;7(2):15–22.
118. Roy S, Sherman A, Monari-Sparks MJ, Schweiker O, Hunter K. Correction of low vitamin D improves fatigue: Effect of correction of low vitamin D in fatigue study (EViDiF study). *N Am J Med Sci*. 2014;6(8):396–402.
119. Rooney MR, Harnack L, Michos ED, Ogilvie RP, Sempos CT, Lutsey PL. Trends in use of high-dose Vitamin D supplements exceeding 1000 or 4000 international units daily, 1999-2014. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2017;317(23):2448–50.
120. Martineau AR, Jolliffe DA, Hooper RL, Greenberg L, Aloia JF, Bergman P, Dubnov-Raz G, Esposito S, Ganmaa D, Ginde AA, Goodall EC, Grant CC, Griffiths CJ, Janssens W, Laaksi I, Manaseki-Holland S, Mauger D, Murdoch DR, Neale R, Rees JR, Simpson S, Stelmach I, Kumar GT, Urashima M, Camargo CA. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: Systematic review and meta-analysis of individual participant data. *BMJ*. 2017;356.

121. Panel E, Nda A. Scientific Opinion on the Tolerable Upper Intake Level of vitamin D. EFSA J. 2012;10(7):1–45.

## Apêndice 1

Tabela 5. Extração de dados dos estudos incluídos

Autor/Ano	Localização	Tipo de estudo	Crítérios de inclusão e exclusão	Número de participantes recrutados, randomizados para cada grupo, retirados, avaliados e incluídos na avaliação dos resultados	Intervenção, dose, frequência, duração do tratamento	Comparador	Medicação e suplementação concomitante	Outcomes avaliados e instrumentos de avaliação	Algum cálculo do tamanho da amostra. Métodos estatísticos utilizados.	FIQ	SF-36
<b>Lozano-Plata et al. 2021</b>	México	RCT	Incluídas mulheres com mais de 18 anos, doentes com fibromialgia cumprindo critérios de classificação de ACR 1990 ou 2010. Excluídos doentes com uso prévio de vitamina D, com doença renal e/ou hepática, distúrbios do metabolismo do cálcio, distúrbios de absorção, neoplasias	100 pacientes elegíveis, dos quais 80 doentes, todas mulheres. 40 foram randomizados para o grupo de tratamento e outros 40 para o grupo placebo. Uma doente decidiu abandonar o estudo sem reportar efeitos adversos. Um total de 79 doentes foram avaliados e incluídos na análise final.	50.000 UI de Vitamina D3 VO (colecalférol), administradas semanalmente, durante 12 semanas. Níveis de vitamina D e cálcio no soro foram medidas antes do início do ensaio. Dose cumulativa mensal: 200.000 UI de Colecalciferol	Grupo de 40 participantes que recebeu o placebo compatível.	Todos os pacientes continuaram com as suas terapêuticas já estabelecidas e receberam tratamento para a dor em SOS, controlado conforme necessidade do doente.	Dor, fadiga, bem-estar com uso da VAS  Impacto da FM com uso do Questionário do Impacto da Fibromialgia (FIQ).  Amostras sanguíneas foram recolhidas para determinar os níveis de 25-OH vitamina.	Todos os testes estatísticos foram feitos com significância de 0.05 utilizando o programa SPSS V22. Tamanho da amostra foi suficiente pra detetar efeitos do tratamento com um poder de 90% em um intervalo de confiança alfa de 0.05, isto com base nas suposições de 60 versus 40,	Não foram detetadas diferenças significativas entre os dois grupos, no início e no fim do tratamento.	Não utilizada

			conhecidas e níveis de cálcio no soro igual ou superior a 10.2 mg/dl.						em que 20 pontos de melhoria na escala FIQ em comparação entre os dois grupos, (tratamento versus placebo).		
<b>Dogru et al. 2016</b>	Turquia	CCT	Incluídas mulheres em pré-menopausa, com fibromialgia cumprindo critérios de classificação ACR 2010 e que se voluntariaram livremente. Incluídos também, no grupo controlo, pacientes saudáveis com idades e sexo compatíveis ao grupo interencionado. Excluídos pacientes com outras doenças, condições ou fatores de risco incluindo	135 pacientes elegíveis, todos eles mulheres. Estes formaram dois grupos. O grupo interencionado, composto por 70 mulheres com fibromialgia, e o grupo controlo que incluía 65 participantes saudáveis, com média de idades compatíveis ao grupo interencionado. Nenhum participante abandonou o estudo e o total inicial de 135 participantes foram avaliados e	50.000 UI de vitamina D (Devit-3; Deva), administradas semanalmente, durante 12 semanas por via oral. Antes do início da intervenção os níveis séricos de 25 OH- vitamina D foram medidos pelo método ELISA. No início do quarto mês, após o início da terapia, os níveis séricos de controlo da vitamina D foram novamente	Grupo controlo de 65 participantes saudáveis e o grupo de 28 pacientes com fibromialgia com valores normais de vitamina D (não interencionados)	Sem informação	Informações sociodemográficas como idade, sexo, nível educacional, estatuto social, local de residência, estado civil e duração da doença. Dor, fadiga e bem-estar com uso da VAS. Impacto da FM com uso do Questionário do Impacto da Fibromialgia (FIQ), que mediu função física, estado profissional, depressão, ansiedade, cansaço matinal, rigidez, dor, fadiga e bem-estar. Risco de	Todos os testes estatísticos foram feitos com significância de 0.05 utilizando o programa SPSS V 13,0. As estatísticas descritivas foram apresentadas como frequência, percentagem, média e desvio padrão. Um teste não paramétrico, teste de Kolmogorov-Smirnov foi usado para determinar se os resultados	Antes de iniciada a intervenção não foram detetadas diferenças significativas entre os dois grupos, (grupo de pacientes com défice de vitamina D e grupo de pacientes com valores de vitamina D normais). Depois do tratamento foram observadas diferenças significativas entre os dois grupos (p=0,001)	Antes do tratamento não foram observadas diferenças significativas entre os dois grupos. Após o tratamento foram observadas diferenças significativas entre os dois grupos (p=0,001), porém destacamos que não houve melhoria significativa no parâmetro

			obesidade, tabagismo, história de abuso de álcool, ou uso de fármacos que interferissem com o metabolismo do cálcio, antes ou durante a intervenção. Foram também excluídos pacientes com osteoporose e/ou osteoartrite, e pacientes que se encontravam na pós-menopausa ou no climatério.	incluídos na avaliação final, onde foram comparados 3 grupos, o grupo intervencionado com 42 pacientes com déficit de vitamina D, os 28 pacientes que não receberam vitamina D e os restantes 65 participantes saudáveis do grupo controlo.	medidos. Após terapia, as escalas realizadas antes da terapia foram repetidas. Dose cumulativa mensal: 200.000 UI de colecalciferol			depressão com o uso do Inventário de depressão de Beck (BDI). Grau de disfunção sexual com escala de Experiência Sexual do Arizona (ASEX). Qualidade de vida com o SF-36.	dos grupos em estudo estavam em conformidade à distribuição normal. Para analisar as diferenças entre as variáveis contínuas entre dois grupos, o teste U de Mann-Whitney foi utilizado nos casos em que a distribuição dos dados foi anormal e o teste t de Student foi usado nos casos em que a distribuição dos dados se assemelhavam à distribuição normal.	referente á dor.
<b>Abou-Raya et al. 2014</b>	Egipto	RCT	Incluídos pacientes com diagnóstico de fibromialgia e cumprindo os	72 pacientes foram incluídos no estudo e divididos em 2 grupos de forma	2.000 UI de colecalciferol, (vitamina D <sub>3</sub> ), administradas diariamente	Grupo controlo de 36 participantes que receberam o placebo compatível.	Sem informação	Dor, fadiga e bem-estar com uso da VAS. Questionário resumido da dor (Brief Pain	Sem informação	Relatada uma prevalência global de deficientes e insuficientes níveis basais de calcifediol, em pacientes com fibromialgia, 69% e 38%, respetivamente.

			<p>critérios de classificação ACR 2010. Informação incompleta</p>	<p>randomizada. O grupo intervencionado composto por 36 participantes e o grupo de controlo, também composto por 36 participantes. Nenhum participante abandonou o estudo e o total inicial de 72 pacientes foram avaliados e incluídos na avaliação final.</p>	<p>durante 6 meses. Todas as medidas foram avaliadas no início e após 6 meses.</p> <p>A segurança e a tolerabilidade também foram avaliadas.</p> <p>Dose cumulativa mensal: 60.000 UI de colecalciefrol</p>			<p>Inventory (BPI). Impacto da FM com uso do Questionário do Impacto da Fibromialgia (FIQ), que mediu função física, estado profissional, depressão, ansiedade, cansaço matinal, rigidez, dor, fadiga e bem-estar. Risco de depressão com o uso do Inventário de depressão de Beck (BDI). Qualidade de vida com o SF-36. Os níveis de vitamina D foram medidos por imunoensaio (normal 30–100 ng/ml). Níveis séricos entre 10 e 30 ng/ml foram classificados como insuficiência de vitamina D e níveis &lt;10 ng/ml como</p>	<p>Observada melhorias nas pontuações dos respetivos questionários, FIQ e SF-36, porém são fornecidos dados insuficientes referentes a tais afirmações. Detetada relação significativa entre níveis de calcifediol e valores mais altos nas pontuações do FIQ, (<math>r=0.549</math>, <math>p&lt;0.005</math>)</p>
--	--	--	---	---	---	--	--	--	--

								deficiência de vitamina D.			
<b>Wepner et al. 2014</b>	Áustria	RCT	Incluídos homens e mulheres, voluntários, com fibromialgia cumprindo critérios de classificação ACR de 1999 ou 2010; com níveis séricos de calcifediol abaixo de 80nmol/L (32ng/ml); com mais de 10 "tender points" sensíveis à pressão. Excluídos: participantes com alterações significativas da coluna, como espondilolistese, (Meyerding de II ou mais) ou hérnia discal vertebral com déficit motor; participantes com história de cirurgia á coluna ou de lesão	Estudo foi composto por 42 participantes, em que 12 abandonaram e não foram analisados na avaliação final. Ficaram elegíveis 30 participantes que foram randomizados em dois grupos. 15 no grupo intervenção e outros 15 no grupo controle. 90% da população estudada eram mulheres, e a média de idades dos participantes era de 48,37 +/- 5,301. Um total de 30 participantes foram avaliados e incluídos na avaliação final dos resultados.	Dependendo dos níveis séricos de calcifediol, o grupo intervenção recebeu 2.400 UI (quando níveis séricos de calcifediol <60 nmol/L) ou 1200 UI (quando níveis séricos de calcifediol entre 60 a 80 nmol/L) de colecalciferol (vitamina D3) diariamente, dissolvido em uma solução de triglicérides. Duração da intervenção: 49 semanas Dose cumulativa mesal: 36.000 ou 72.000 UI de colecalciferol, consoante os níveis séricos de calcifediol	Grupo placebo que recebeu a solução de triglicérides sem colecalciferol	Medicação concomitante, assim como alterações na mesma foram avaliadas em V2 e, posteriormente em cada visita.	Informações sociodemográficas como idade, sexo, língua materna, profissão e Índice de massa corporal, (IMC). Dor, fadiga e bem-estar com uso da VAS. Qualidade de vida com o SF-36. A ansiedade e a depressão foram avaliadas com uma Escala de Avaliação da Ansiedade e Depressão Hospitalar local. Impacto da FM com uso do Questionário do Impacto da Fibromialgia (FIQ), que mediu função física, estado profissional, depressão, ansiedade, cansaço matinal, rigidez, dor, fadiga e bem-estar. O grau de	Estatística descritiva foi usada para resumir os dados de base. Percentagens foram calculadas para variáveis categóricas. Dependendo das dimensões das variáveis foram calculadas médias, desvios-padrão, medianas e intervalos. Para avaliar se os dois grupos em estudo eram comparáveis em relação às variáveis estabelecidas, foram calculados testes V2 para variáveis categóricas e	Não foram detetadas diferenças significativas entre os dois grupos (p= 0,615), embora os valores tenham variado ligeiramente. No geral houve uma melhoria em ambos os grupos (p= 0,020) Destacada a questão referente á fadiga matinal, uma vez que se observou uma melhoria nas pontuações do grupo intervenção, (p= 0,007), aquando da 3ª semana, onde se registou maior diferença entre os níveis de calcifediol no soro dos dois grupos.	Não se observou diferenças significativas no estado geral da saúde física, entre os grupos (p= 0,812), nem entre as diferentes semanas (p= 0,231). Da mesma forma, não se observou diferenças significativas no estado geral da saúde mental, nem entre os dois grupos (p= 0,363), nem entre as diferentes semanas (p= 0,783). Foram observadas melhorias

			<p>traumática; participantes com doenças reumáticas, infecções ou cancro, assim como, doenças cardiovasculares, renais, gastrointestinais, hepáticas e transtornos psiquiátricos que não relacionados com a FM; participantes com hipocalcemia ou hipercalcemia clinicamente significativa, colelitíase, nefrolitíase, tuberculose, arteriosclerose grave ou sobre terapêutica com glicosídeos cardíacos; participantes que estavam em processo de aposentadoria devido á FM; participantes que</p>				<p>somatização avaliado através da subescala da escala de avaliação de sintomas SCL-90.</p>	<p>teste Mann-whitney U para variáveis contínuas. As análises de variância de medidas repetidas foram aplicadas aos principais outcomes, ou seja, a intensidade da dor,</p> <p>qualidade de vida relacionada à saúde (SF-36), depressão e ansiedade</p> <p>(Escala de Ansiedade e Depressão Hospitalar), gravidade da fibromialgia (FIQ) e somatização (subescala da SCL-90)</p>	<p>significativas entre os dois grupos referentes ao estado da capacidade física funcional (p= 0,022)</p>
--	--	--	---	--	--	--	---	--	---

		<p>pretendiam realizar cirurgias durante o período da intervenção; pacientes que não puderam participar na intervenção por problemas físicos, mentais ou por problemas de linguagem.</p> <p>Foram também excluídas grávidas, lactantes e paciente com níveis altos de vitamina D (níveis séricos de calcifediol &gt;80 nmol/L) em V2.</p>								
--	--	---	--	--	--	--	--	--	--	--

## **Apêndice 2. Estratégias de pesquisa**

### **EMBASE**

#1 exp vitamin D

#2 vitamin d.mp. (mp=title, abstract, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword heading word, floating subheading word, candidate term word)

#3 “25 hydroxyvitamin d”.mp. (mp=title, abstract, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword heading word, floating subheading word, candidate term word)

#4 exp “25 hydroxyvitamin d” /

#5 exp calcitriol/

#6 calcitriol.mp. (mp=title, abstract, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword heading word, floating subheading word, candidate term word)

#7 “1 25 dihydroxyvitamin d”.mp. (mp=title, abstract, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword heading word, floating subheading word, candidate term word)

#8 exp ergocalciferol/

#9 ergocalciferol.mp. (mp=title, abstract, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword heading word, floating subheading word, candidate term word)

#10 “vitamin D2”.mp. (mp=title, abstract, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword heading word, floating subheading word, candidate term word)

#11 “vitamin d3”.mp. (mp=title, abstract, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword heading word, floating subheading word, candidate term word)

#12 exp cholecalciferol/

#13 cholecalciferol.mp. (mp=title, abstract, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword heading word, floating subheading word, candidate term word)

#14 “25 hydroxyvitamin D”.mp. (mp=title, abstract, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword heading word, floating subheading word, candidate term word)

#15 "1,25 dihydroxyvitamin D".mp. (mp=title, abstract, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword heading word, floating subheading word, candidate term word)

#16 exp ergocalciferol/

#17 ergocalciferol.mp. (mp=title, abstract, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword heading word, floating subheading word, candidate term word)

#18 cholecalciferol.mp. (mp=title, abstract, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword heading word, floating subheading word, candidate term word)

#19 exp calcidiol/

#20 calcidiol.mp. (mp=title, abstract, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword heading word, floating subheading word, candidate term word)

#21 exp calcifediol/

#22 calcifediol.mp. (mp=title, abstract, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword heading word, floating subheading word, candidate term word)

#23 or/1-22

#24 exp fibromyalgia/

#25 fibromyalgia.mp. (mp=title, abstract, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword heading word, floating subheading word, candidate term word)

#26 myofascial pain.mp. (mp=title, abstract, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword heading word, floating subheading word, candidate term word)

#27 exp myofascial pain/

#28 fibrositis.mp. (mp=title, abstract, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword heading word, floating subheading word, candidate term word)

#29 exp CHRONIC PAIN/

#30 chronic widespread pain.mp. (mp=title, abstract, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword heading word, floating subheading word, candidate term word)

#31 widespread pain.mp. (mp=title, abstract, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword heading word, floating subheading word, candidate term word)

#32 chronic pain.mp. (mp=title, abstract, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword heading word, floating subheading word, candidate term word)

#33 chronic pain syndrome.mp. (mp=title, abstract, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword heading word, floating subheading word, candidate term word)

#34 or/24-33

#35 exp fatigue/

#36 fatigue\$.tw.

#37 (tired\$ or weary or weariness or exhaustion or exhausted).tw.

#38 ((asthenia or asthenic) and syndrome)tw.

#39 ((lack of or lost) adj3 (energy or vigor)).tw.

#40 (apath\$ or lassitude or weak\$ or letharg\$).tw.

#41 (feel\$ adj3 (drained or sleep\$ or sluggish)).tw.

#42 vitality.tw.

#43 or/35-42

#44 23 and 34 and 43

## **Medline**

#1 exp Vitamin D/

#2 vitamin d.mp.

#3 25-hydroxyvitamin D.mp.

#4 1,25-dihydroxyvitamin D.mp.

#5 Vitamin D2.mp.

#6 Vitamin D3.mp.

#7 Ergocalciferol.mp.

#8 Cholecalciferol.mp.

#9 Calcidiol.mp.

#10 calcifediol.mp.

#11 Calcitriol.mp.

#12 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10

#13 fibromyalgia.mp.

#14 exp Fibromyalgia/

#15 myofascial pain.mp.

#16 fibrositis.mp.

#17 fibromyalgia syndrome.mp.

#18 exp Chronic Pain/

#19 chronic pain syndrome.mp.  
 #20 chronic widespread pain.mp.  
 #21 widespread pain.mp.  
 #22 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19  
 #23 exp fatigue/  
 #24 fatigue\$.tw.  
 #25 (tired\$ or weary or weariness or exhaustion or exhausted).tw.  
 #26 ((lack of loss or lost) adj3 (energy or vigo?r).tw.  
 #27 (apath\$ or lassitude or weak\$ or letharg\$).tw.  
 #28 (feel\$ adj3 (drained or sleep\$ or sluggish)).tw.  
 #29 vitality.tw.  
 #30 or/23-29  
 #31 12 and 22 and 30

### **Cochrane Library**

#1 MeSH descriptor: [Vitamin D] explode all trees  
 #2 vitamin d  
 #3 "25-hydroxyvitamin D"  
 #4 "1,25-dihydroxyvitamin D"  
 #5 "1,25 (OH) (2) D"  
 #6 "25 (OH) D"  
 #7 Vitamin D2  
 #8 Vitamin D3  
 #9 Ergocalciferol  
 #10 Cholecalciferol  
 #11 Calcidiol  
 #12 calcifediol  
 #13 Calcitriol  
 #14 #1 OR # 2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR  
 #12 OR #13  
 #15 MeSH descriptor: [Fibromyalgia] explode all trees  
 #16 myofascial  
 #17 fibrositis  
 #18 fibromyalgia syndrome  
 #19 MeSH descriptor: [Chronic Pain] explode all trees  
 #20 CHRONIC PAIN SYNDROME  
 #21 chronic widespread pain

#22 widespread pain

#23 #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22

#24 MeSH descriptor: [Fatigue] explode all trees

#25 fatigue\*:ti,ab

#26 (tired\* or weary or weariness or exhaustion or exhausted):ti,ab

#27 ((astenia or asthenic) and syndrome):ti,ab

#28 ((lack or loss or lost) near/3 (energy or vigor):ti,ab

#29 (apath\* or lassitude or wael\* or letharg\*):ti,ab

#30 (feel\* near/3 (drained or sleep\* or sluggish)):ti,ab

#31 vitality:ti,ab

#32 #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31

#33 #14 AND #23 AND #32