



UNILASALLE
CENTRO UNIVERSITÁRIO LA SALLE



Credenciamento: Decreto de 29/12/98 - D.O. U. de 30/12/98
Recredenciamento: Portaria 1.473 de 25/5/04 - D.O.U. de 26/5/04

RÉGIS JÚNIOR MUNIZ

**AVALIAÇÃO DA NEUROFISIOLOGIA DA DOR EM FILHAS DE PACIENTES
FIBROMIÁLGICAS: ESTUDO CASO-CONTROLE**

CANOAS, 2015

RÉGIS JÚNIOR MUNIZ

**AVALIAÇÃO DA NEUROFISIOLOGIA DA DOR EM FILHAS DE PACIENTES
FIBROMIÁLGICAS: ESTUDO CASO-CONTROLE**

Dissertação apresentada como requisito parcial
para obtenção da titulação de grau de Mestre
da Pós-Graduação de Mestrado Profissional
em Saúde e Desenvolvimento Humano do
Centro Universitário La Salle.

Orientação: Prof^a. Dra. Andressa de Souza

Linha de pesquisa: Desenvolvimento Humano e Processos Saúde-Doença

CANOAS, 2015

RÉGIS JÚNIOR MUNIZ

**AVALIAÇÃO DA NEUROFISIOLOGIA DA DOR EM FILHAS DE PACIENTES
FIBROMIÁLGICAS: ESTUDO CASO-CONTROLE**

Dissertação de Mestrado apresentada à Banca Examinadora do Programa de Pós-Graduação em Saúde e Desenvolvimento Humano do Centro Universitário La Salle – Unilasalle, como exigência para a obtenção do título de Mestre em Saúde e Desenvolvimento Humano.

Aprovado pela banca examinadora em ____ de dezembro de 2015.

BANCA EXAMINADORA

Prof^a. Dr^a. Andressa de Souza
Orientadora - UNILASALLE

Prof. Dr^a. Prislá Ucker Calvetti
UNILASALLE

Prof. Dr^a. Lidiane Isabel Filippin
UNILASALLE

Prof^a. Dr^a. Luciana Cadore Stefani
UFRGS

AGRADECIMENTOS

Agradeço à minha família, em especial aos meus pais, minha mãe Sr^a. Janete do Reis Muniz, ao meu pai Sr. Rui de Fraga Muniz e minha irmã Janice Rose Muniz. Vocês foram minha inspiração, contam uma história linda de sacrifícios, deram todo significado à família, despejando amor e respeito em nosso lar. Venceram! Assim, divido com vocês, mãe, pai e irmã, mais uma conquista em nossas vidas e lhes digo o quanto amo vocês. Obrigado por toda educação e os ensinamentos agregando valores familiares ao longo de minha vida.

À minha companheira Lisiane Barcarolo Martinoto por toda paciência nesse período e pelo amor vivido, motivação necessária em um caminhar tão árduo. Você foi um porto seguro nos momentos de dificuldades e dividiu todos os momentos de felicidade. Essa conquista divido com você, amor.

À professora Dr.^a Andressa de Souza, orientadora, agradeço pelos ensinamentos, parcimônia e conquistas ao longo de nossa caminhada.

Aos meus amigos e amigas que em todos os momentos desse período estiveram sempre incentivando e enchendo-me de palavras carinhosas e mensagens positivas na intenção de energizar-me e fortalecer-me nessa caminhada.

A todos que contribuíram para a realização desse estudo os meus mais sinceros sentimentos de agradecimento.

Aos alunos (as) com quem tive a oportunidade de trabalhar ao longo do exercício da profissão o meu carinho por todo incentivo e palavras afáveis para seguir em frente na busca de meus objetivos.

Ao Programa de Pós – Graduação e Grupo de Pesquisa em Dor Neuromodulação do Hospital de Clínicas de Porto Alegre – UFRGS na pessoa do Professor Dr. Wolnei Caumo.

Ao Instituto de Educação Divina Providência por todo apoio e compreensão, à equipe diretiva, professores e funcionários o meu agradecimento pelas palavras de carinho e incentivo ao longo de minha jornada acadêmica.

Ao Centro Universitário La Salle (UNILASALLE) pela oportunidade, aproveitando para estender os cumprimentos a toda equipe do PPG da instituição, bem como aos colegas, com os quais ao longo desse período tive a satisfação de trocar experiências enriquecedoras para minha caminhada como educador.

Obrigado a todos!

“...Não importa o que você seja, quem você seja, ou que deseje. Na vida, a ousadia em ser diferente, reflete na sua personalidade, no seu caráter, naquilo que você é. E é assim que as pessoas lembrarão de você um dia...”.

Ayrton Senna da Silva

RESUMO

A síndrome da fibromialgia é caracterizada por dor crônica generalizada, está relacionada ao sistema musculoesquelético, causando hiperalgesia e alodinia associada a alterações neuronais nas vias descendentes da dor, sensações de fadiga, comportamentos tipo ansiosos e depressivos e altos níveis de catastrofismo. Objetivou-se compreender a relação entre o processo neurofisiológico da dor na fibromialgia e seus potenciais marcadores de susceptibilidade à síndrome. Como objetivos secundários, buscou-se comparar o pensamento catastrófico da dor em filhas de mulheres fibromiálgicas comparadas com filhas de mulheres sem a síndrome (artigo1), verificar a eficácia do CPM como medida do sistema inibitório descendente da dor em filhas de mulheres fibromiálgicas (artigo2), avaliar os níveis de atividade física em mulheres filhas de pacientes fibromiálgicas (artigo3). O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre-RS (HCPA). Trata-se de estudo caso-controle, realizado no Laboratório de Dor e Neuromodulação do HCPA. Foram recrutados 76 mulheres, com idade superior a 18 anos. Todas assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Foram utilizados os seguintes instrumentos: Questionário Sócio-Demográfico, Escala de Ansiedade Traço-Estado (STAI), Escala de Catastrofismo, Escala de Resiliência, Inventário de Depressão de Beck (BDI-II), Questionário Internacional de Atividade Física (IPAQ), Escala Funcional da Dor, Teste Sensorial Quantitativo (QST), a Modulação da Dor Condicionada (CPM), Limiar de Dor à Pressão (Somedic AB, Stockholm, Sweden) e níveis séricos de BDNF e estradiol. Os dados foram analisados no programa SPSS versão 20.0. Os resultados demonstraram diferença significativa no perfil da dor crônica, catastrofismo total, comportamento do tipo depressivo e estado de ansiedade e níveis de atividade física. Isso demonstrou que as filhas de pacientes com fibromialgia apresentam pensamentos catastróficos em relação à dor e comportamento do tipo depressivo, praticam menos atividade física. Níveis séricos de BDNF e estradiol não apresentaram diferença significativa. Na avaliação do CPM, as mulheres do grupo caso apresentaram um sistema inibitório comprometido, sugerindo que alterações fisiológicas no sistema de controle da dor, mas sem alterações em biomarcadores periféricos, como o BDNF. Portanto, filhas de pacientes fibromiálgicas apresentam alterações emocionais, comportamentais, funcionais e alterações nas vias descendentes da dor. O CPM é eficaz e pode ser explorado na avaliação do sistema descendente da dor endógena. Estudos de coorte podem ser utilizados para avaliar possíveis alterações em filhas de pacientes fibromiálgicas, avaliando a saúde psicológica e funcional, na busca por medidas preventivas.

Palavras-chave: Fibromialgia. CPM. BDNF. Dor.

ABSTRACT

Fibromyalgia syndrome is characterized by chronic widespread pain and it is related to the musculoskeletal system, causing hyperalgesia, allodynia associated with neuronal changes in the descending pathways of pain, fatigue, feelings such as anxiety and depression and high levels of catastrophism. The objective of this study was to understand the relationship between the neurophysiological process of pain in fibromyalgia and their potential susceptibility markers of the syndrome. The secondary objective was to compare the catastrophic thinking of pain in daughters of women diagnosed with fibromyalgia, compared to daughters of women without the syndrome (Article 1), verify the effectiveness of CPM as a measure of the inhibitory system of pain in daughters of women with fibromyalgia (Article 2) and analyze physical activity levels in daughters of fibromyalgic women (Article 3). The study was approved by the Ethics and Research Committee of Hospital de Clinicas de Porto Alegre-RS (HCPA). It was a case-control study, conducted at the Pain and Neuromodulation Laboratory of HCPA. 76 women older than 18 years were recruited. All of them signed the Informed Consent (IC). The following instruments were used: Socio-Demographic Questionnaire, the State-Trait Anxiety Scale (STAI), Catastrophism Scale, Resilience Scale, Beck Depression Inventory (BDI-II), International Physical Activity Questionnaire (IPAQ), Quantitative Scale Functional Pain, Sensory Test (QST), the Conditioned Pain Modulation (CPM), Pain Threshold to Pressure (Somedic AB, Stockholm, Sweden) and serum levels of BDNF and estradiol. Data was analyzed using SPSS version 20.0. The results showed significant differences in the type of chronic pain, full catastrophism, depression and anxiety and physical activity levels. This demonstrated that the daughters of women who were fibromyalgia patients already had catastrophic thoughts about the pain and depressive-like behavior, practiced less physical activity. Serum BDNF and estradiol showed no significant difference. In the CPM evaluation, the group case presented a compromised inhibitory system, suggesting that physiological changes in the pain control system were present, but there were no changes in peripheral biomarkers, such as BDNF. Therefore, the daughters of fibromyalgic patients already have an altered emotional, behavioral and functional state, and changes in descending pathways of pain. The CPM is effective and can be useful to evaluate the system of the descending endogenous pain. Cohort studies can be used to analyze possible changes in daughters of fibromyalgic patients, evaluating their psychological and functional health, searching for preventive measures.

Keywords: Fibromyalgia. CPM. BDNF. Pain.

LISTA DE FIGURAS - ARTIGO 2

| | |
|--|----|
| Figura 1 - Serum BDNF levels (ng/mL)..... | 58 |
| Figura 2 - Serum estradiol levels (pg/mL)..... | 59 |
| Figura 3 - Delta Value on the Pain NPS (0-10) during the CPM-TASK..... | 60 |

LISTA DE FIGURAS - ARTIGO 3

| | |
|--|----|
| Figura 1 - Comparação dos níveis de atividade física em MET-minutos/semana..... | 81 |
| Figura 2 - Classificação dos níveis de atividade física em MET-minutos/semana..... | 82 |

LISTA DE TABELAS - ARTIGO 1

| | |
|--|----|
| Tabela 1: Características epidemiológicas e clínicas da amostra.. | 42 |
| Tabela 2: Perfil de comportamento catastrófico, resiliência, depressão e ansiedade | 43 |
| Tabela 3: Perfil de características de dor de acordo com cada grupo..... | 43 |

LISTA DE TABELAS - ARTIGO 2

| | |
|--|----|
| Tabela 1: Quantitative Sensory Testing, according to group..... | 59 |
| Tabela 2: Linear regression of the change in NPS (0-10) during the CPM-TASK..... | 60 |

LISTA DE TABELAS - ARTIGO 3

| | |
|--|----|
| Tabela 1:Características epidemiológicas da amostra .. | 80 |
|--|----|

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

| | |
|----------|---|
| ACR | Colégio Americano de Reumatologia |
| BDI-II | Inventário de Depressão de Beck -II |
| BDNF | Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro |
| B-PCS | Escala de Catastrofismo da Dor |
| B-PCP:S | Escala do Perfil da Dor Crônica |
| BR-PSQI | Índice da Qualidade de Sono de Pittsburg |
| CID | Classificação Estatística Internacional de Doenças |
| CNS | Conselho Nacional de Saúde |
| CPM | Modulação da Dor Condicionada |
| FIQ | Questionário de Impacto na Fibromialgia |
| HPT | Limiar de Dor ao Calor |
| IMC | Índice de Massa Corporal |
| IPAQ | Questionário Internacional de Atividade Física – Versão Curta |
| MET | Equivalente Metabólico da Tarefa |
| NT4/5 | Neurotrofinas |
| NT3 | Neurotrofinas |
| NGF | Fator de Crescimento Nervoso |
| NPS | Escala Numérica da Dor |
| OMS | Organização Mundial da Saúde |
| QST | Teste Sensorial Quantitativo |
| SNC | Sistema Nervoso Central |
| SNP | Polimorfismo de um Único Nucleotídeo |
| STAI | Inventário de Ansiedade Traço-Estado |
| TC6 | Teste da Caminhada de 6 Minutos |
| TCLE | Termo de Consentimento Livre e Esclarecido |
| TrkA | Receptor de Tirosina Quinase |
| TrkB | Receptor de Tirosina Quinase |
| TrkC | Receptor de Tirosina Quinase |
| Trks | Receptor de Tirosina Quinase |
| RS | Escala de Resiliência |
| Val66Met | Polimorfismo do Fator Neurotrófico Derivado de Cérebro |
| VAS | Visual Analogous Scale “Escala Visual Análoga” |

SUMÁRIO

| | | |
|------------|--|------------|
| 1 | INTRODUÇÃO | 11 |
| 1.1 | Fibromialgia..... | 12 |
| 1.2 | Fator neurotrófico derivado do cérebro -BDNF..... | 14 |
| 1.3 | Fatores ambientais..... | 16 |
| 1.4 | Conditioned Pain Modulation..... | 18 |
| 2 | OBJETIVOS | 21 |
| 2.1 | Objetivo geral | 22 |
| 2.2 | Objetivos Específicos..... | 22 |
| | REFERENCIAS DA INTRODUÇÃO | 23 |
| 3 | ARTIGOS CIENTÍFICOS | 31 |
| 3.1 | Artigo 1..... | 32 |
| 3.2 | Artigo 2..... | 51 |
| 3.3 | Artigo 3..... | 69 |
| 4 | PRODUTO SOCIAL | 88 |
| 4.1 | Folder | 89 |
| 4.2 | Vídeo | 89 |
| 5 | CONSIDERAÇÕES FINAIS..... | 91 |
| | ANEXOS | 94 |
| | ANEXO - 1 Folder..... | 95 |
| | ANEXO - 2 Folder..... | 96 |
| | ANEXO - 3 Comissão Científica Hospital de Clínicas de Porto Alegre..... | 97 |
| | APÊNDICE..... | 98 |
| | APÊNDICE A - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido - TCLE..... | 99 |
| | PRODUÇÃO CIENTÍFICA DURANTE O PERÍODO MESTRANDO | 102 |

1. INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

1.1 Fibromialgia

A fibromialgia é definida como uma síndrome, apresentando como principais características a alodinia (dor) e hiperalgesia (sensibilidade generalizada), dor neuropática, dor nociceptiva e alterações neurais relacionadas à dor, relacionada ao sistema musculoesquelético. Além disso, as pessoas acometidas têm sensações de fadiga, comportamentos ansiosos e depressivos, (Solak *et al.*, 2014; Cassisi *et al.*, 2014; Castillo; Mendonca; Fregni, 2014), fisiopatologia periférica e central (Clauw, 2014; Boomershine, 2015), além de possíveis alterações na função autonômica (SABHARWAL *et al.*, 2015).

Podem existir alterações nas vias centrais da dor, ocorrendo neuroinflamação e, como resposta, ocorre a liberação de mediadores neurosensitivos (THEOHARIDES *et al.*, 2015). A fibromialgia não tem cura, seus quadros de dor crônica, não inflamatória, de causas desconhecidas, acometem aproximadamente 2% da população geral. Segundo a American College of Rheumatology (ACR), os pacientes apresentam dor generalizada há pelo menos 3 meses de duração e sensação de dor à palpação em pelo menos 11 dos 18 locais de pontos dolorosos (ARNOLD *et al.*, 2013; LAVÍN, 2014).

Os procedimentos para a realização de diagnóstico para a fibromialgia podem levar até cinco anos. É um processo extenso, pois é baseado na exclusão de outras possíveis patologias. Deve-se levar em consideração a associação da fibromialgia com doenças reumatológicas, que merecem ser investigadas, além dos relatos individuais sobre os quadros dolorosos. Além disso, uma avaliação física pode ser realizada através da apalpação em pontos gatilhos (WOLFE *et al.*, 2011).

Os testes laboratoriais não são capazes de diagnosticar a fibromialgia, isso por que não há um biomarcador. Contudo, os estudos têm realizado procedimentos com imagens na região do córtex cerebral e tálamo. Essas regiões têm relação com os mecanismos de ativação da dor, sendo uma linha de estudo importante no esforço de tentar acelerar o processo de diagnóstico clínico (JENSEN *et al.*, 2013).

A Organização Mundial da Saúde (OMS), em sua revisão da Classificação Internacional das Doenças (CID-10), define a fibromialgia como reumatismo não articular, designado M79.0. No ano de 2008, a Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados com a Saúde - CID (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems) classificou a síndrome da fibromialgia em “M 79.7” (HEYMANN, 2010).

Há dificuldade na compreensão dos mecanismos neurais relacionados à dor, indicando a possibilidade de alterações neurobiológicas (Castillo; Mendonça; Fregni, 2014; Desmeules *et al.*, 2014) e uma ação conjunta das vias bioquímicas com os processos corticais (YIGIT *et al.*, 2013). A semelhança com outras patologias dificulta o diagnóstico para quadro fibromiálgico, pois, os indivíduos podem apresentar sintomas idênticos à depressão e síndrome da fadiga crônica, por exemplo (REZENDE *et al.*, 2013).

Mulheres apresentam as maiores taxas dor crônica severa, chegando a 20%. Isso pode corroborar para alterações emocionais, psicológicas e sociais. Isso contribui para o desenvolvimento de comportamentos depressivos, ansiedade, fraqueza, rigidez muscular, alterações de humor, síndrome do intestino irritável e dor de cabeça, afetando a qualidade do sono. Tais alterações podem agravar os mecanismos de sensibilização envolvidos na dor (GERDLE *et al.*, 2014; NUGRAHA *et al.*, 2012).

A dor pode ser definida como resposta fisiológica de um estímulo sensorial desagradável e/ou resposta à experiência emocional que esteja associada a danos teciduais reais ou potenciais, envolvendo mecanismos de resposta. Os mecanismos de resposta podem ser modificados em suas funções, perfis químicos e estruturas envolvidas na manifestação de quadros dolorosos (DI LORENZO *et al.*, 2012).

O corpo humano tem grande variedade de informações sensoriais, e a cada instante o sistema nervoso periférico detecta informações que possam expor o organismo a algum perigo (frio, calor, por exemplo). Existem neurônios responsáveis por exercerem um importante papel para a sobrevivência, os quais são denominados nociceptores (TAVES *et al.*, 2013).

Evidências científicas têm sugerido que a fibromialgia pode causar alterações cognitivas, como a diminuição da concentração e da memória, déficits em desempenho na memória de trabalho e nas funções executivas. Esses aspectos podem estar sendo alterados em virtude da manifestação dos quadros de dor (CASSISI *et al.*, 2014; SCHMIDT *et al.*, 2014).

Estudos recentes têm investigado uma possível relação de fatores genéticos e ambientais para o desencadeamento da fibromialgia, buscando evidências sobre a influência desses fatores na síndrome. Isso sugere que há possíveis alterações no ponto de vista neurobiológico, o que poderia indicar uma relação de que a patogênese da fibromialgia estaria relacionada a alterações no sistema nervoso central (ARNOLD *et al.*, 2013; BUSKILA, 2007; DESMEULES *et al.*, 2014).

As modificações bioquímicas podem influenciar no desencadeamento de quadros fibromiálgicos. Um exemplo disso são as concentrações cefalorraquidianas que exercem um

papel na proteção do sistema nervoso central. Essas fornecem nutrientes e removem metabólitos (TAVES *et al.*, 2013).

Os aspectos cognitivos podem estar associados à síndrome da fibromialgia através dos quadros de fadiga diária, ansiedade, alterações no sono, disfunção sexual e episódios depressivos (WOLFE *et al.*, 2011; FIETTA *et al.*, 2007; AGUGLIA *et al.*, 2011). A presença de sintomas do tipo depressivo é um importante aspecto emocional que deve ser considerado (HAUSER *et al.*, 2009).

Os mediadores bioquímicos, neurotransmissores e fatores de crescimento têm sido foco de investigação sobre as possíveis causas da fibromialgia nas últimas décadas, associada a uma patogênese no sistema nervoso central. Entretanto, evidências sugerem causas multifatoriais, entre elas processos de inflamações neurogênicas, infecções bacterianas, virais, exposição a produtos químicos ou oxidativos, aspectos emocionais e tensões (XIAO; RUSSEL; LIU, 2012).

Um aspecto importante a se considerar é que pode haver uma suscetibilidade genética de pessoas expostas a agentes estressores, sejam eles físicos, emocionais e ou ambientais. Isso pode manifestar sensações de percepção da dor, colaborando para manifestação não só da síndrome da fibromialgia, mas também de doenças autoimunes, infecções ou inflamações, além de doenças reumáticas (GOLAN, BECHOR, FARAN *et al.*, 2015).

Os estudos nas últimas duas décadas têm se intensificado. Isso permite que hoje se tenha condições de traçar etiologias, fisiopatologias, tratamentos e terapias para dores crônicas e musculoesqueléticas (HEYMANN *et al.*, 2010). O tratamento para a síndrome da fibromialgia consiste no acompanhamento clínico, terapias psicológicas, exercício físico, atividades alternativas (RICO-VILLADEMOROS; CALANDRE; SLIM, 2014). Além do acometimento funcional e emocional, as pessoas podem receber tratamentos específicos, aderir a tratamento farmacológico ou não farmacológico, podendo receber um tratamento combinado (AMBROSE; GOLIGHTLY, 2015).

1.2 Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro - BDNF

O Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro (BDNF “*Brain-Derived Neurotrophic Factor*”) é uma proteína importante na manutenção, sobrevivência, crescimento e diferenciação de neurônios. É encontrada no sistema nervoso central (SNC), nas vias descendentes de modulação da dor, e pode ser um importante marcador bioquímico de processos dolorosos (ZANETE, 2014; TAVES *et al.*, 2013).

Pertencente à família das neurotrofinas (peptídeos), que são moléculas de aminoácidos

(Barbacid, 1995), são identificadas em quatro tipos: NGF, BDNF. Barde; Edgar; Thoenen (1982), isolaram este peptídeo a partir do cérebro do porco. Em 1990 Ernfors e colaboradores o NT-3 e NT4/5 (Berkemeier *et al.*, 1991), elas são liberadas por células neuronais denominadas macróglia (HOUVENAGEL *et al.*, 1990). Os maiores níveis são encontrados no hipocampo, cerebelo e córtex (Davis, 2008) e o seu transporte ocorre pela medula espinhal até os terminais espinais dos neurônios sensoriais (nociceptivos) ligados à percepção da dor (MICHAEL *et al.*, 1997).

Essa proteína tem papel relevante na modulação sináptica. Por meio de estímulos elétricos, o BDNF sensibiliza os neurônios nociceptores, ativando os canais receptores, realizando assim seu papel como modulador no sistema nervoso central e periférico. Além disso, o BDNF contribui na neuroplasticidade, reparação neural e na sensibilização das vias dolorosas (ZANETE, 2014; NIJS *et al.*, 2015; NUGRAHA *et al.*, 2012).

Os efeitos de BDNF são potencializados ao ligar-se aos seus receptores do tipo tirosina-quinase (Trks), são eles: (TrkA, TrkB e TrkC), onde o BDNF parece possuir maior afinidade com a TrkB (DAVIS, 2008). Doenças neurológicas como depressão, epilepsia, alzheimer, parkinson e quadros de transtornos psiquiátricos podem estar relacionados a desequilíbrios nos níveis de BDNF (HU; RUSSEK, 2008; KAREGE *et al.*, 2002).

Redução nos níveis de BDNF podem provocar alterações nos aspectos cognitivos, sensório-motores e comportamentais (UUTELA *et al.*, 2012). As pessoas que apresentam transtornos de humor e estresse têm sido estudadas pela comunidade científica, afim de compreender melhor os mecanismos fisiológicos envolvidos nesses quadros (MANDEL; OZDENER; UTERMÖHLEN, 2011).

Os indivíduos que sofrem de dor crônica apresentam variações cognitivas na capacidade de memória, sugerindo herança genética. Isso porque a ação do polimorfismo do BDNF (Val66Met) pode interferir na capacidade de memória em seres humanos, sugerindo um mecanismo de modulação de plasticidade aguda e influenciando no desenvolvimento das estruturas neurais (LAMB *et al.*, 2015).

O estresse pode levar a comportamentos do tipo depressivo, ocasionados por adversidades desde o período da infância até eventos recentes que podem levar à depressão. Isso tem sido investigado de forma associada ao polimorfismo Val66Met (rs6225) no gene do BDNF, que é originado por uma variabilidade genética presente no BDNF (HOSANG *et al.*, 2014; CHAIEB *et al.*, 2014). A manifestação desses comportamentos tipo depressivo parece provocar uma redução nos níveis de BDNF. Essa redução pode afetar as funções nas regiões límbicas do cérebro (hipocampo) ligadas à emoção e cognição (HOSANG *et al.*, 2014).

Os aspectos emocionais, traumas psíquicos e estresse podem reduzir os níveis séricos de BDNF (MOLENDIJK *et al.*, 2014). Essa associação entre os aspectos citados também é evidenciada nos estudos de Sen; Duman; Sanacora (2008), Hosang *et al* (2014), demonstrando níveis mais baixos de BDNF em pacientes deprimidos.

Os marcadores moleculares dos polimorfismos no gene do BDNF Val66Met rs6225 são chamados de SNP (*Single Nucleotide Polymorphism*) “polimorfismo de um único nucleotídeo” (CAETANO, 2009). Esses podem influenciar na atividade da proteína do BDNF, resultando na substituição de valina (Val) por metionina (Met), ocasionando alterações no humor, liberando altos níveis de cortisol no período noturno, ratificando a resposta do estresse aos elevados níveis de cortisol (VINBERG *et al.*, 2009),

Contudo, é importante citar que alterações de humor associadas aos fatores ambientais podem alterar os níveis de BDNF e estes exercerem influência na etiologia relacionada à depressão (HOSANG *et al.*, 2014). Os transtornos de ansiedade podem ser modulados pelas variações genéticas de BDNF, sugerindo que o BDNF parece não alterar as respostas nociceptivas basais e a hipersensibilidade central (MUELLER *et al.*, 2013).

A qualidade do sono, comportamentos do tipo depressivo e a presença de dois ou mais problemas de saúde (comorbidades) são dificuldades apresentadas por pessoas com dor crônica. Isso pode contribuir no desenvolvimento de alterações neurobiológicas e funcionais, através do compartilhando de mecanismos fisiopatológicos comuns, modificando níveis de serotonina, citocinas pró-inflamatórias, BDNF e outros transmissores (BOAKYE *et al.*, 2015).

Outro aspecto importante que pode provocar alterações na expressão dos genes que estão envolvidos nas vias serotoninérgicas, dopaminérgicas, e catecolaminérgicas é a suscetibilidade genética. Isso poderia agravar os sintomas relacionados à síndrome da fibromialgia, embora suas causas multifatoriais envolvam os mecanismos de modulação da dor, englobando aspectos físicos, psicológicos, genéticos, neurobiológicos e ambientais, que devem ser considerados (PARK *et al.*, 2015).

1.3 Fatores ambientais

Os fatores ambientais, núcleo familiar, combinados aos fatores genéticos, podem ocasionar alterações fisiológicas e contribuir para o desenvolvimento da síndrome da fibromialgia. O ambiente pode relacionar-se ao núcleo familiar e ao reconhecimento de genes específicos, nos momentos em que a pessoa predisposta geneticamente entra em contato com esses fatores citados (BUSKILA, 2007; FENG *et al.*, 2013).

Entende-se que o ambiente familiar influencia consideravelmente os aspectos comportamentais e emocionais (KASHIKAR, 2008). Se o ambiente familiar gera estresse e se apresenta de maneira hostil, os indivíduos fibromiálgicos podem apresentar comportamentos do tipo ansiosos, depressivos, rigidez do corpo, fadiga, dentre outros, além de catastrofismo, sintomas e comportamentos relacionados aos quadros dolorosos (DE ZANETE *et al.*, 2014).

Os aspectos genéticos e ambientais podem exercer importante papel na sensibilidade de pacientes com fibromialgia (SOLAK *et al.*, 2014). A suscetibilidade genética, somada à exposição ambiental, pode provocar alterações na expressão de genes envolvidos nas vias serotoninérgicas, dopaminérgicas e catecolaminérgicas, além dos mecanismos de modulação da dor (PARK *et al.*, 2015).

Outro aspecto que merece ser abordado é o grau de parentesco. Quando este é o de primeiro grau, há 8 vezes mais chances de a pessoa desenvolver dor crônica (LAVÍN, 2014). A convivência nos núcleos familiares sugere haver uma associação com o desenvolvimento de quadros fibromiálgicos, pelo ambiente familiar que contribui para condições genéticas favoráveis aos quadros dolorosos (YIGIT *et al.*, 2013). Os estudos de Kraljevic *et al* (2012), encontraram correlação positiva entre sentimentos catastróficos de dor entre filhos adultos e seus pais, utilizando a escala análogo visual para mensurar a intensidade da dor.

Mas é importante salientar que condições suscetíveis para o desenvolvimento dos quadros dolorosos podem ser adquiridas através de uma rotina estressante, sugerindo que o ambiente familiar hostil pode influenciar numa suscetibilidade genética (MENZIES *et al.*, 2013). Estes aspectos reforçam a ideia de que existe um papel dos polimorfismos (variações genéticas) nos sistemas serotoninérgico (comunicação entre os neurônios), dopaminérgicos (controle de movimentos, aprendizado, humor, emoções, cognição e memória) e catecolaminérgicos (regulam as situações de estresse e sono) no processo patogênico da fibromialgia (YIGIT *et al.*, 2013).

Outros aspectos que merecem investigação no que se refere aos fatores ambientais são as variáveis sociodemográficas, tais como estado civil, escolaridade e renda. Estudos apontam evidências pouco prováveis de que essas variantes apresentem relação no desenvolvimento sintomático da fibromialgia (BRANCO *et al.*, 2010; MATARAN-PENARROCHA *et al.*, 2011). As variáveis sociodemográficas, sintomas e incapacidade funcional em pacientes, relacionando esses aos níveis de escolaridade, percepção de dor, sintomas depressivos e ansiedade apresentaram similaridade no que se refere aos níveis de escolaridade (FITZCHARLES *et al.*, 2014).

O ambiente de trabalho pode contribuir na sintomatologia da fibromialgia, desde a organização de espaço físico até a execução das tarefas de trabalho. Os problemas apresentados são a capacidade física limitada, aumento do estresse e a necessidade de um maior período de descanso. Entretanto, os problemas que se relacionam à parte organizacional do trabalho em si, parecem estar relacionados com a exigência física e psicossocial (MANNERKORPI; GARD, 2013).

A incapacidade funcional pode ser um fator limitante na rotina de trabalho de pessoas com a síndrome da fibromialgia. As pessoas acometidas podem desenvolver ao longo do tempo mecanismos compensatórios, melhorando suas estratégias individuais e consequentemente sua capacidade de trabalho. Dessa forma, há uma substancial melhora de sua capacidade funcional, além da produtividade em sua rotina de trabalho (PALSTAM; GARD; MANNERKORPI, 2013)

Uma linha de estudo parece compreender que somente as intervenções médicas não seriam satisfatórias no que se refere ao tratamento de pessoas com síndromes de sensibilidade central, entre elas as acometidas pela síndrome da fibromialgia. Os fatores biológicos, psicológicos e sociais podem interferir nas experiências pessoais, interpretativas e a maneira como a pessoa passa a compreender seus sintomas e diagnóstico (ADAMS; TURK, 2015).

1.4 Conditioned pain modulation (CPM)

A modulação da dor condicionada (CPM) é definida como um procedimento de caráter experimental que tem por objetivo avaliar a ausência de sensibilidade à dor ou analgesia endógena. Utiliza-se de um estímulo doloroso denominado estímulo condicionado. Esse estímulo pode inibir a dor percebida de um estímulo seguinte (BERNABA *et al.*, 2014).

O CPM é um mecanismo no qual estímulos dolorosos exercem efeitos inibitórios sobre outros estímulos. Avalia a função da modulação e percepção da dor nas vias descendentes, onde a atividade se inicia nos centros de controle da dor, localizados no tronco encefálico (GRANOVSKY; YARNITSKY, 2013).

Os modelos de CPM têm sido ferramentas muito utilizadas nos estudos de pacientes com dor, com objetivo de avaliar a capacidade de analgesia (Nir; Yarnitsky, 2015), porém não há um protocolo padrão (KONG *et al.*, 2013). A sensibilização ou a hiperalgesia estão relacionadas à dor crônica musculoesquelética. Por sua difícil mensuração, torna-se importante investigar métodos de avaliação, afim de que possa haver uma padronização (GRAVEN-NIELSEN *et al.*, 2015).

A realização dos testes de condicionamento a estímulos nocivos são realizados em diferentes locais anatômicos, sendo que a água fria é o estímulo mais comum. A água é aplicada no lado contralateral. Outros estímulos condicionantes podem ser utilizados, como as injeções salinas isotônicas e dor ao calor. O estímulo deve ser nocivo para acionar esse modelo de avaliação (PUD; GRANOVSKY; YARNITSKY, 2009; VAN WIJK; VELDHUIJZEN, 2010). No entanto, diferentes metodologias podem tornar difícil a interpretação dos resultados de estudos (KONG *et al.*, 2013).

Durante o procedimento de modulação da dor condicionada, é necessário que aconteça a percepção da dor diminuída, enquanto há um estímulo doloroso em outra parte do corpo, importante para modular os distúrbios da dor (KLYNE *et al.*, 2015). Os pacientes acometidos por dor crônica podem apresentar mecanismos de facilitação da dor e também de inibição, que podem ser mensurados através do CPM, contudo, é necessário investigar se a existência de dor e a dor de possíveis modulações influenciam a força de inibição da dor endógena (GOUBERT *et al.*, 2015).

O perfil de modulação da dor em pessoas com distúrbios de dor idiopática pode apresentar como resposta a nível clínico um CPM menos eficiente e somação temporal melhorada nos aspectos psicofísicos e neurofisiológicos, sugerindo um perfil pró-nociceptivo se comparados a pessoas saudáveis. Todavia um perfil anti-nociceptivo pode ser provocado por tratamento, provocando uma resistência induzida por medicamentos (GRANOVSKY; YARNITSKY, 2013). A identificação do aspecto ou perfil modulador da dor é complexa, pois é dependente de fatores genéticos, psicossociais, influências ambientais, especificações de patologias que geram dor clínica e tratamento farmacológico (LINDSTEDT *et al.*, 2011; TREISTER *et al.*, 2011).

Os fatores que determinam a intensidade da dor aguda e crônica dependem da troca que ocorre entre a entrada do impulso periférico e os mecanismos da dor no sistema nervoso central. Os modelos de testes sensoriais quantitativos buscam avaliar os mecanismos de inibição através de modulação da dor condicionada que se utiliza de dois estímulos dolorosos ao mesmo tempo (dor inibindo a dor) e facilitação da dor endógena, que realizam uma série de estímulos nociceptivos semelhantes, entendidos como somação (STAUD, 2012).

A mudança no equilíbrio entre o mecanismo da facilitação da dor e inibição é uma consequência provocada pelo CPM. Em pessoas acometidas por sensibilização central, ele se revela menos eficaz. No entanto, em pessoas saudáveis, o efeito do CPM apresenta variações, que merecem investigações em estudos futuros (HERMANS *et al.*, 2015).

Ao que parece, quando avaliadas diferenças individuais na atividade do córtex pré-frontal durante o CPM com estímulo condicionado heterotrópico (frio) e calor, como modulação da resposta cerebral, a ativação pré-frontal apresenta diferentes níveis de ativação, que podem estar associados aos níveis de ansiedade (BOGDANOV *et al.*, 2015).

Essas diferenças individuais podem estar relacionadas aos aspectos emocionais como catastrofismo, bem como aspectos comportamentais e cognitivos, no que se refere à compreensão dos procedimentos realizados de condicionamento do estímulo, o fator distração, níveis de atividade física e fatores genéticos. (HERMANS *et al.*, 2015).

Os estímulos de dor experimental têm como objetivo realizar uma simulação como forma de desenvolver testes de dor psicofísica, nos quais seja possível a aplicação da modulação dinâmica, CPM e somação temporal. No entanto, há dificuldades para mensurar, definir e quantificar se os estímulos parecem ser uma boa alternativa, através de medidas nos limiares de dor e tolerância à dor. Essas medidas podem avaliar déficits sensoriais e danos neurais, através de sensações de estímulos quentes, frios, mecânicos e elétricos (GRANOVSKY; YARNITSKY, 2013).

Compreender os mecanismos e causas da dor e a alta variabilidade nos resultados dos estudos são desafios que necessitam ser superados. Podemos entender a dor como uma experiência de caráter pessoal e subjetivo. Um caminho importante nessa linha de estudos é a estruturação de protocolos consistentes que permitam interpretar melhor os resultados e, assim, melhorar o entendimento dos mecanismos envolvidos na dor (ABLIN; BUSKILA, 2013).

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo geral

Compreender a relação entre o processo neurofisiológico e a herança familiar da fibromialgia e seus potenciais marcadores de susceptibilidade à síndrome.

2.2. Objetivos específicos

a) Comparar as alterações comportamentais e o pensamento catastrófico da dor em filhas de mulheres fibromiálgicas e filhas de mulheres sem fibromialgia. (Artigo 1).

b) verificar a eficácia do CPM como medida do sistema inibitório descendente da dor em filhas de mulheres fibromiálgicas (artigo 2).

c) Avaliar os níveis de atividade física em mulheres filhas de pacientes com diagnóstico para fibromialgia e filhas de mulheres sem a patologia cujas filhas não tinham o diagnóstico de quadro fibromiálgico. (Artigo 3).

REFERÊNCIAS DA INTRODUÇÃO

REFERÊNCIAS

- ABLIN, J.N.; BUSKILA, D. Personalized treatment of pain. **Curr Rheumatol Rep.** 2013; 15 (1):298.
- ADAMS, L.M.; TURK, D.C. Psychosocial factors and central sensitivity syndromes. **Curr Rheumatol Rev.** 2015; 11(2): 96-108.
- AGUGLIA, A.; SALVI, V.; MAINA, G.; ROSSETTO, I.; AGUGLIA, E. Fibromyalgia syndrome and depressive symptoms: comorbidity and clinical correlates. **J Affect Disord.** 2011; 128 (3):262-6.
- AMBROSE, K.R.; GOLIGHTLY, Y.M. Physical exercise as non-pharmacological treatment of chronic pain: Why and when. **Best Pract Res Clin Rheumatol.** 2015; 29 (1):120-30.
- ARNOLD, L.M.; FAN, J.; RUSSEL, I.J.; YUNUS, M.B.; KHAN, M.A.; KUSHNER, I.; OLSON, J.M.; IYENGAR, S.K. The fibromyalgia family study: a genome-wide linkage scan study. **Arthritis Rheum.** 2013; 65(4): 1122-8.
- BARBACID, M. Structural and functional properties of the TRK family of neurotrophin receptors. **Ann N Y Acad Sci.** 1995; 766:442-58.
- BARDE, Y.A.; EDGAR, D.; THOENEN, H. Purification of a new neurotrophic factor from mammalian brain. **EMBO J.** 1982;1 (5):549-53.
- BERNABA, M.; JOHNSON, K.A.; KONG, J.T.; MACKEY S. Conditioned pain modulation is minimally influenced by cognitive evaluation or imagery of the conditioning stimulus. **J Pain Res.** 2014; 26;7:689-97.
- BERKEMEIER, L.R.; WINSLOW, J.W.; KAPLAN, D.R.; NIKOLICS, K.; GOEDEL, D.V.; ROSENTHAL, A. Neurotrophin-5: a novel neurotrophic factor that activates trk and trkB. **Neuron.** 1991; 7 (5):857-66.
- BOAKYE, P.A.; OLECHOWSKI, C.; RASHIQ, S.; VERRIER, M.J.; KERR, B.; WITMANS, M.; BAKER, G.; JOYCE, A.; DICK, B.D. A Critical Review of Neurobiological Factors Involved in the Interactions between Chronic Pain, Depression, and Sleep Disruption. **Clin J Pain.** 2015.
- BOOMERSHINE, C.S. Fibromyalgia: the prototypical central sensitivity syndrome. **Curr Rheumatol Rev.** 2015;11(2):131-45.
- BOGDANOV, V.B.; VIGANÒ, A.; NOIRHOMME, Q.; BOGDANOVA, O.V.; GUY, N.; LAUREYS, S.; RENSHAW, P.F.; DALLEL, R.; PHILLIPS, C.; SCHOENEN, J. Cerebral responses and role of the prefrontal cortex in conditioned pain modulation: an fMRI study in healthy subjects. **Behav Brain Res.** 2015;15;281:187-98.
- BUSKILA, D. Genetics of chronic pain states. **Best Pract Res Clin Rheumatol.** 2007; (3): 535-47.
- BRANCO, J.C.; BANNWARTH, B.; FAILDE, I.; ABELLO, C.J.; BLOTMAN, F.; SPAETH,

M.; *et al.* Prevalence of fibromyalgia: a survey in five European countries. **Seminars in arthritis and rheumatism**.2010; 39(6):448-53.

CAETANO, Alexandre Rodrigues. Marcadores SNP: conceitos básicos, aplicações no manejo e no melhoramento animal e perspectivas para o futuro. **R. Bras. Zootec.**, Viçosa, v. 38, n. spe, p. 64-71, 2009.

CASTILLO SAAVEDRA, L.; MENDONCA, M.; FREGNI, F. Role of the primary motor cortex in the maintenance and treatment of pain in fibromyalgia. **Med Hypotheses**. 2014;83(3):332-6.

CASSISI, G.; SARZI-PUTTINI, P.; CASALE, R.; CAZZOLA, M.; BOCCASSINI, L.; ATZENI, F.; STISI, S. Pain in fibromyalgia and related conditions. **Reumatismo**. 2014; 6;66(1):72-86.

CHAIEB, L.; ANTAL, A.; AMBRUS, G.G.; PAULUS, W. Brain-derived neurotrophic factor: its impact upon neuroplasticity and neuroplasticity inducing transcranial brain stimulation protocols. **Neurogenetics**. 2014;15(1):1-11

CLAUW, D.J. Fibromyalgia: a clinical review. **JAMA**. 2014; 16;311(15):1547-55.

DAVIS, M.I. Ethanol-BDNF interactions: still more questions than answers. **PharmacolTher**. 2008;118 (1):36-57.

DE ZANETTE, S.A.; VERCELINO, R.; LASTE, G.; ROZISKY, J.R.; SCHWERTNER, A.; MACHADO, C.B.; XAVIER, F.; DE SOUZA, I.C.; DEITOS, A.; TORRES, I.L.; CAUMO, .W. Melatonin analgesia is associated with improvement of the descending endogenous pain-modulating system in fibromyalgia: a phase II, randomized, double-dummy, controlled trial. **BMC Pharmacol Toxicol**. 2014. 23;15:40

DESMEULES, J.; CHABERT, J.; REBSAMEN, M.; RAPITI, E.; PIGUET, V.; BESSON, M.; DAYER, P.; CEDRASCHI, C. Central pain sensitization, COMT Val158Met polymorphism, and emotional factors in fibromyalgia. **J Pain**. 2014.129-35.

DI LORENZO, C.; DI LORENZO, G.; DAVERIO, A.; PASQUALETTI, P.; COPPOLA, G.; GIANNOUDAS, I.; BARONE, Y.; GRIECO, G.S.; NIOLU, C.; PASCALE, E.; SANTORELLI, F.M.; NICOLETTI, F.; PIERELLI, F.;SIRACUSANO, A.; SERI, S. The Val66Met polymorphism of the BDNF gene influences trigeminal pain-related evoked responses. **J Pain**, 2012. 13(9):866-73.

ERNFORS, P.; WETMORE, C.; OLSON, L.; PERSSON, H. Identification of cells in rat brain and peripheral tissues expressing mRNA for members of the nerve growth factor family. **Neuron**. 1990;5(4):511-26.

FENG, J.; ZHANG, Z.; WU, X.; MAO, A.; CHANG, F.; DENG, X.; GAO, H.; OUYANG, C.; DERY, K.J.; LE, K.; LONGMATE, J.; MAREK, C.S.T.; AMAND, R.P.; KRONTRIS, T.G.; SHIVELY, J.E. Discovery of potential new gene variants and inflammatory cytokine associations with fibromyalgia syndrome by whole exome sequencing. **PLoS One**. 2013. 10;8(6):e65033.

FIETTA, P.; FIETTA, P.; MANGANELLI, P. Fibromyalgia and psychiatric disorders. **Acta Biomed.** 2007; 78(2):88–95.

FITZCHARLES, M.A.; RAMPAKAKIS, E.; STE-MARIE, P.A.; SAMPALIS, J.S.; SHIR, Y. The association of socioeconomic status and symptom severity in persons with fibromyalgia. **J Rheumatol.** 2014;41(7):1398-404.

GERDLE, B.; GHAFOURI, B.; ERNBERG, M.; LARSSON, B. Chronic musculoskeletal pain: review of mechanisms and biochemical biomarkers as assessed by the microdialysis technique. **Journal of Pain Research.** 2014;7:313-326.

GOLAN, H.; BECHOR, Y.; FARAN, Y. *et al.* Hyperbaric Oxygen Therapy Can Diminish Fibromyalgia Syndrome – Prospective Clinical Trial. **PLoS ONE** 10(5): e0127012. 2015.

GOUBERT, D.; DANNEELS, L.; CAGNIE, B.; VAN OOSTERWIJCK, J.; KOLBA, K.; NOYEZ, H.; MEEUS M. Effect of Pain Induction or Pain Reduction on Conditioned Pain Modulation in Adults: A Systematic Review. **Pain Pract.** 2015;15(8):765-77.

GRANOVSKY, Y.; YARNITSKY, D. Personalized pain medicine: the clinical value of psychophysical assessment of pain modulation profile. **Rambam Maimonides Med J.** 2013 29;4(4):e0024.

GRAVEN-NIELSEN, T.; VAEGTER, HB.; FINOCCHIETTI, S.; HANDBERG, G.; ARENDT-NIELSEN, L. Assessment of musculoskeletal pain sensitivity and temporal summation by cuff pressure algometry: a reliability study. **Pain.** 2015;156(11):2193-202.

HAUSER, W.; BERNARDY, K.; UCEYLER, N.; SOMMER, C. Treatment of fibromyalgia syndrome with antidepressants: a meta-analysis. **JAMA: the journal of the American Medical Association.** 2009;301(2):198-209.

HERMANS, L.; VAN OOSTERWIJCK, J.; GOUBERT, D.; GOUDMAN, L.; CROMBEZ, G.; CALDERS, P.; MEEUS, M. Inventory of Personal Factors Influencing Conditioned Pain Modulation in Healthy People: A Systematic Literature Review. **Pain Pract.** 2015.

HEYMANN, R.E.; PAIVA, E. S.; HELFENSTEIN, M.JR.; POLLAK, D. F.; MARTINEZ, J. E.; PROVENZA, J. R. *et al.* Consenso Brasileiro do Tratamento da Fibromialgia. **Revista Brasileira Reumatologia:** pg. 56- 66. 2010.

HOSANG, G.M.; SHILES, C.; TANSEY, K.E.; MCGUFFIN, P.; UHER, R. Interaction between stress and the BDNF Val66Met polymorphism in depression: a systematic review and meta-analysis. **BMC Med.** 2014; 16;12:7.

HOUVENAGEL, E.; FORZY, G.; LELOIRE, O.; GALLOIS, P.; HARY, S.; HAUTECOEUR, P.; CONVAIN, L.; HENNIAUX, M.; VINCENT, G.; DHONDT, J.L. Cerebrospinal fluid mono amines in primary fibromyalgia. **Rev Rhum Mal Osteoartic.** 1990;57(1):21-3.

HU, Y.; RUSSEK, S.J. BDNF and the diseased nervous system: a delicate balance between adaptive and pathological processes of gene regulation. **J Neurochem.** 2008;105(1):1-17.

JENSEN, K.B.; SRINIVASAN, P.; SPAETH, R.; TAN, Y.; KOSEK, E.; PETZKE, F.; CARVILLE, S.; FRANSSON, P.; MARCUS, H.; WILLIAMS, S.C.; CHOY, E.; VITTON, O.; GRACEY, R.; INGVAR, M.; KONG, J. Overlapping structural and functional brain changes in patients with long-term exposure to fibromyalgia pain. **Arthritis Rheum.** 2013;65(12):3293-303.

KAREGE, F.; PERRET, G.; BONDOLFI, G.; SCHWALD, M.; BERTSCHY, G.; AUBRY, J.M. Decreased serum brain-derived neurotrophic factor levels in major depressed patients. **Psychiatry Res.** 2002;15;109 (2):143-8.

KASHIKAR-ZUCK, S.; LYNCH, AM.; SLATER, S.; GRAHAM, T.B.; SWAIN, N.F.; NOLL, R.B. Family factors, emotional functioning, and functional impairment in juvenile fibromyalgia syndrome. **Arthritis Rheum.** 2008. 15;59(10):1392-8.

KONG, J.T.; SCHNYER, R.N.; JOHNSON, K.A.; MACKEY, S. Understanding central mechanisms of acupuncture analgesia using dynamic quantitative sensory testing: a review. **Evid Based Complement Alternat Med.** 2013;2013:187182.

KLYNE, D.M.; SCHMID, A.B.; MOSELEY, G.L.; STERLING, M.; HODGES, P.W. Effect of types and anatomic arrangement of painful stimuli on conditioned pain modulation. **J Pain.** 2015;16(2):176-85.

KRALJEVIC, S.; BANOZIC, A.; MARIC, A.; COSIC, A.; SAPUNAR, D.; PULJAK, L. Parents' paincatastrophizing is related to pain catastrophizing of their adult children. **Int J Behav Med.** 2012;19(1):115-9.

LAMB, Y.N.; MCKAY, N.S.; THOMPSON, C.S.; HAMM, J.P.; WALDIE, K.E.; KIRK, I.J. Brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism, human memory, and synaptic neuroplasticity. **Wiley Interdiscip Rev Cogn Sci.** 2015;6(2):97-108.

LAVÍN, Manuel M. **Fibromialgia sem mistério: um guia para pacientes, familiares e médicos.** São Paulo: MG Editores, 2014.

LINDSTEDT, F.; BERREBI, J.; GREAYER, E.; LONSDORF, T.B.; SCHALLING, M.; INGVAR, M.; KOSEK, E. Conditioned pain modulation is associated with common polymorphisms in the serotonin transporter gene. **PLoS One.** 2011. 28;6(3):e18252.

MANDEL, A.L.; OZDENER, H.; UTERMOHLEN, V. Brain-derived neurotrophic factor in human saliva: ELISA optimization and biological correlates. **J Immunoassay Immunochem.** 2011;32 (1):18-30.

MANNERKORPI, K.; GARD, G. Hinders for continued work among persons with fibromyalgia. **BMC Musculoskelet Disord.** 2012. 11;13:96.

MATARÁN, G.A.; CASTRO, A.M.; GARCÍA, G.C.; MORENO, C.; CARREÑO, T.P.; ZAFRA, M.D. Influence of craniosacral therapy on anxiety, depression and quality of life in patients with fibromyalgia. **Evid Based Complement Alternat Med.** 2011:178769.

MENZIES, V.; LYON, D.E.; ARCHER, K.J.; ZHOU, Q.; BRUMELLE, J.; JONES, K.H.; GAO, G.; YORK, T.P.; JACKSON-COOK, C. Epigenetic alterations and an increased frequency of micronuclei in women with fibromyalgia. **Nurs Res Pract.** 2013;2013:795784.

MICHAEL, G.J.; AVERILL, S.; NITKUNAN, A.; RATTRAY, M.; BENNETT, D.L.; YAN, Q.; PRIESTLEY, J.V. Nerve growth factor treatment increases brain-derived neurotrophic factor selectively in TrkA-expressing dorsal root ganglion cells and in their central terminations within the spinal cord. **JNeurosci**. 1997. 1;17(21):8476-90.

MOLENDIJK, M.L.; SPINHOVEN, P.; POLAK, M.; BUS, B.A.; PENNINX, B.W.; ELZINGA, B.M. Serum BDNF concentrations as peripheral manifestations of depression: evidence from a systematic review and meta-analyses on 179 associations (N=9484). **Mol Psychiatry**. 2014;19(7):791-800.

MUELLER, S.C.; AOUIDAD, A.; GORODETSKY, E.; GOLDMAN, D.; PINE, D.S.; ERNST, M. Gray matter volume in adolescent anxiety: an impact of the brain-derived neurotrophic factor Val(66)Met polymorphism? **J Am Acad Child Adolesc Psychiatry**. 2013; 52(2):184-95.

NIJS, J.; MEEUS, M.; VERSIJPT, J.; MOENS, M.; BOS, I.; KNAEPEN, K.; MEEUSEN, R. Brain-derived neurotrophic factor as a driving force behind neuroplasticity in neuropathic and central sensitization pain: a new therapeutic target? **Expert Opin Ther Targets**. 2015.19(4): 565-76.

NIR, R.R.; YARNITSKY, D. Conditioned pain modulation. **Curr Opin Support Palliat Care**. 2015 Jun;9(2):131-7.

NUGRAHA, B.; KARST, M.; ENGEL, S.; GUTENBRUNNER, C. Brain-derived neurotrophic factor and exercise in fibromyalgia syndrome patients: a mini review. **Rheumatol Int**. 2012;32 (9):2593-9.

PALSTAM, A.; GARD, G.; MANNERKORPI, K. Factors promoting sustainable work in women with fibromyalgia. **Disabil Rehabil**. 2013;35(19):1622-9.

PARK, D.J.; KANG, J.H.; YIM, Y.R.; KIM, J.E.; LEE, J.W.; LEE, K.E.; WEN, L.; KIM, T.J.; PARK, Y.W.; LEE, S.S. Exploring Genetic Susceptibility to Fibromyalgia. **Chonnam Med J**. 2015. (2):58-65.

PUD, D.; GRANOVSKY, Y.; YARNITSKY, D. The methodology of experimentally induced diffuse noxious inhibitory control (DNIC)-like effect in humans. **Pain**. 2009;144(1-2):16-9.

REZENDE, M.C.; PAIVA, E.S.; HELFENSTEIN, JR.; RANZOLIN, A.; MARTINEZ, J.E.; PROVENZA, J.R.; PAROLINI, C.E.; RIBEIRO, L.S.; SOUZA, E.J.; FELDMAN, D.P.; DE ASSIS, M.R.; HEYMANN, R.E. EpiFibro-a nation wide data bank for fibromyalgia syndrome: the initial analysis of 500 women. **Rev. Bras Reumatol**. 2013;53(5):382-7.

RICO-VILLADEMOROS, F.; CALANDRE, E.P.; SLIM, M. Current status of atypical antipsychotics for the treatment of fibromyalgia. **Drugs Today (Barc)**. 2014;50(6):435-44.

SABHARWAL, R.; RASMUSSEN, L.; SLUKA, K.A.; CHAPLEAU, M.W. EXERCISE PREVENTS DEVELOPMENT OF AUTONOMIC DYSREGULATION AND HYPERALGESIA IN A MOUSE MODEL OF CHRONIC MUSCLE PAIN. **Pain**. 2015.

SEM, S.; DUMAN, R.; SANACORA, G. Serum brain-derived neurotrophic factor,

depression, and antidepressant medications: meta-analyses and implications. **Biol Psychiatry**. 2008; 64:527–532.

SOLAK, O.; ERDOĞAN, M.O.; YILDIZ, H.; ULAŞLI, A.M.; YAMAN, F.; TERZI, E.S.; ULU, S.; DÜNDAR, U.; SOLAK, M. Assessment of opioid receptor $\mu 1$ gene A118G polymorphism and its association with pain intensity in patients with fibromyalgia. **Rheumatol Int**. 2014. 34(9):1257-61.

SCHMIDT-WILCKE, T.; KAIRYS, A.; ICHESCO, E.; FERNANDEZ-SANCHEZ, M.L.; BARJOLA, P.; HEITZEG, M.; HARRIS, R.E.; CLAUW, D.J.; GLASS, J.; WILLIAMS, D.A. Changes in Clinical Pain in Fibromyalgia Patients Correlate with Changes in Brain Activation in the Cingulate Cortex in a Response Inhibition Task. **Pain Med**. 2014. 15(8):1346-58.

STAUD, R. Abnormal endogenous pain modulation is a shared characteristic of many chronic pain conditions. **Expert Rev Neurother**. 2012;12(5):577-85.

TAVES, S.; BERTA, T.; CHEN, G.; J.I R.R. Microglia and spinal cord synaptic plasticity in persistent pain. **Neural Plast**. 2013;2013:753656.

THEOHARIDES, T.C.; TSILIONI, I.; ARBETMAN, L.; PANAGIOTIDOU, S.; STEWART, J.M.; GLEASON, R.M.; RUSSELL, I.J. Fibromyalgia Syndrome in Need of Effective Treatments. **J Pharmacol Exp Ther**. 2015;355(2):255-63.

TREISTER, R.; PUD, D.; EBSTEIN, R.P.; LAIBA, E.; RAZ, Y.; GERSHON, E.; HADDAD, M.; EISENBERG, E. Association between polymorphisms in serotonin and dopamine-related genes and endogenous pain modulation. **J Pain**. 2011;12(8):875-83.

UUTELA, M.; LINDHOLM, J.; LOUHIVUORI, V.; WEI, H.; LOUHIVUORI, L.M.; PERTOVAARA, A.; AKERMAN, K.; CASTRÉN, E.; CASTRÉN, M.L. Reduction of BDNF expression in Fmr1 knockout mice worsens cognitive deficits but improves hyperactivity and sensorimotor deficits. **Genes Brain Behav**. 2012;11(5):513-23.

VAN WIJK, G.; VELDHUIJZEN, D.S. Perspective on diffuse noxious inhibitory controls as a model of endogenous pain modulation in clinical pain syndromes. **J Pain**. 2010;11(5):408-19.

VINBERG, M.; TRAJKOVSKA, V.; BENNIKE, B.; KNORR, U.; KNUDSEN, G.M.; KESSING, L.V. The BDNF Val66Met polymorphism: relation to familial risk of affective disorder, BDNF levels and salivary cortisol. **Psychoneuroendocrinology**. 2009;34(9):1380-9.

WOLFE, F.; CLAUW, D.J.; FITZCHARLES, M.A.; GOLDENBERG, D.L.; HÄUSER, W.; KATZ, R.S.; MEASE, P.; RUSSELL, A.S.; RUSSELL, I.J.; WINFIELD, J.B. Fibromyalgia criteria and severity scales for clinical and epidemiological studies: a modification of the ACR Preliminary Diagnostic Criteria for Fibromyalgia. **The Journal of Rheumatology**: vol. 38, pg.1113-22, 2011.

XIAO, Y.; RUSSELL, I.J.; LIU, Y.G. A brain-derived neurotrophic factor polymorphism Val66Met identifies fibromyalgia syndrome subgroup with higher body mass index and C-reactive protein. **Rheumatol Int**. 2012;32(8):2479-85.

YIGIT, S.; INANIR, A.; TEKCAN, A.; INANIR, S.; TURAL, S.; ATES, O. Association between fibromyalgia syndrome and polymorphism of the IL-4 gene in a Turkish population. **Gene**. 2013; 15;527(1):62-4.

ZANETE, S. **Sistema modelador descendente da dor na fibromialgia: mediadores séricos e efeito da melatonina ensaio clínico fase II, Double-Dummy, controlado**. Tese de Doutorado. Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2014.

3. ARTIGOS CIENTÍFICOS

**3.1 ARTIGO 1: PENSAMENTO CATASTRÓFICO DA DOR EM FILHAS
DE MULHERES COM FIBROMIALGIA: ESTUDO CASO-CONTROLE**

Periódico: European Journal of Pain

Status: a ser submetido

PENSAMENTO CATASTRÓFICO DA DOR EM FILHAS DE MULHERES COM FIBROMIALGIA: ESTUDO CASO-CONTROLE

Régis Júnior Muniz¹, Jairo Alberto Dussan-Sarria^{2,4}, Wolnei Caumo^{2,3,4}, Andressa de Souza^{1,4}

¹Programa de Pós Graduação em Saúde e Desenvolvimento Humano, Centro Universitário Unilasalle, Canoas, Brasil.

²Programa de Pós Graduação em Ciências Médicas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, Brasil.

³Serviço de Tratamento da Dor e Medicina Paliativa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA-UFRGS, Porto Alegre, Brasil).

⁴Laboratório de Dor e Neuromodulação, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA-UFRGS), Porto Alegre, Brasil.

Conflito de Interesse: Não há relação financeira ou comercial entre nenhum dos autores deste estudo.

*Autor Correspondente:

Andressa de Souza

Programa de Pós Graduação em Saúde e Desenvolvimento Humano

Av. Victor Barreto, 2288. Prédio 7. Canoas-RS, Brasil. CEP 92010-000

Fone: 0055-51 3476.8708

e-mail: andressasz@gmail.com

RESUMO

A fibromialgia é definida como uma síndrome, de caráter crônico, que não tem cura. Está relacionada ao sistema músculo esquelético, sendo predominante no sexo feminino. Caracteriza-se pela dor (alodinia) e sensibilidade generalizadas (hiperalgesia), e parece estar associada a fatores psicossociais. É importante observar um nível elevado de catastrofismo, que tem como característica a dificuldade de inibição de pensamentos que se relacionam com a dor. A pessoa se sente incapaz diante do quadro doloroso e acaba ampliando as sensações relacionadas aos eventos dolorosos. Os fibromiálgicos se comparados a pessoas saudáveis demonstram maior estresse psicológico, além de apresentar maior impacto na capacidade funcional. Este estudo teve como objetivo comparar o pensamento catastrófico da dor em filhas de mulheres fibromiálgicas, sem diagnóstico da síndrome, com filhas de mulheres que não apresentam a fibromialgia. Trata-se de estudo caso e controle. Foram avaliadas 76 mulheres, sendo que 38 filhas de pacientes com diagnóstico para fibromialgia constituíram o grupo caso e, 38 filhas de mulheres sem a patologia o grupo controle. Foram utilizados os questionários sócio demográfico, escala da funcional de dor (B-BCP:S), qualidade de sono (BR-PSQI), escala de catastrofismo da dor (B-PCS), escala de resiliência (RS), inventário de Beck (BDI-II) e o inventário de ansiedade traço-estado (STAI). Os dados foram tabulados e analisados no programa SPSS. As variáveis contínuas e categóricas foram resumidas por meio de estatísticas descritivas convencionais. A normalidade foi verificada pelo teste de Shapiro-Wilk. Foi considerada diferença significativa quando $P < 0,05$. Os resultados indicam que os grupos apresentaram o mesmo perfil de base. Em relação ao catastrofismo, diferente do controle, o grupo caso apresentou maior catastrofismo total. Porém quando analisados os domínios, magnificação, ruminação e desesperança, observou-se que as filhas de pacientes fibromiálgicas já apresentam ruminação e magnificação em relação à dor, porém, não desesperança. Isso indica que o aspecto emocional pode estar sofrendo importantes alterações e merece maior investigação de forma individualizada. Portanto, é necessário realizar mais estudos que possam avaliar precocemente catastrofismo e depressão em filhas de mulheres com fibromialgia.

Palavras-chave: Fibromialgia. Catastrofismo. Depressão. Dor Crônica.

ABSTRACT

Fibromyalgia is defined as a syndrome of chronic nature, which has no cure. It is related to the musculoskeletal system, being predominant in women. It is characterized by pain (allodynia) and generalized sensitivity (hyperalgesia), and appears to be associated with psychosocial factors. We also have noted a high level of Catastrophism, which is characterized by the difficult inhibition of thoughts related to the pain. One feels helpless towards the situation and ends up expanding the sensations related to painful events. Fibromyalgia patients, compared to healthy people, show greater psychological stress, and also present greatest impact on functional capacity. This study aimed to compare the catastrophic thinking of pain in daughters of women diagnosed with fibromyalgia – but the daughters didn't have the syndrome - with daughters of women without the disease. It was a case-control study. 76 women were evaluated: 38 daughters of patients diagnosed for fibromyalgia were the case group and 38 daughters of women without the condition were part of the control group. A Socio-demographic questionnaire, a Functional scale of pain (B-BCP: S) were used, as well as the Quality of sleep (BR-PSQI), Pain catastrophism scale (B-PCS), Resilience Scale (RS), Beck Inventory (BDI-II) and the State Anxiety Inventor (STAI). Data was tabulated and analyzed using SPSS. The continuous and categorical variables were summarized by means of conventional descriptive statistics. Normality was verified by the Shapiro-Wilk test. A significant difference was considered when $P < 0.05$. The results indicate that both groups had the same baseline profile. In relation to Catastrophism, different from the control group, the case group had higher total catastrophism. But when magnification, rumination and hopelessness were analyzed, it was observed that the daughters of patients with fibromyalgia already had rumination and magnification in relation to pain; But did not show despair. This indicates that the emotional aspects may be experiencing major changes and further investigation on an individual basis would be necessary. It is therefore necessary to conduct further studies to evaluate early catastrophism and depression in daughters of women with fibromyalgia syndrome.

Keywords: Fibromyalgia. Catastrophism. Depression. Chronic Pain

INTRODUÇÃO

A fibromialgia pode ser definida como uma síndrome, relacionada ao sistema músculo esquelético, sendo predominante em mulheres, cujas principais características são a dor (alodinia) e sensibilidade generalizadas (hiperalgesia), de caráter não inflamatório. Afeta cerca de 2% da população geral, onde estão presentes as sensações de fadiga e ruminação de sentimentos que podem estar relacionados à ansiedade e depressão, dor neuropática, dor nocioceptiva ou síndrome de sensibilidade central (CAVALCANTE *et al.*, 2006; KAZIYAMA, 2009; CASTILLO; MENDONÇA; FREGNI, 2014; SOLAK *et al.*, 2014; CASSISI *et al.*, 2014; ARNOLD *et al.*, 2013; LAVÍN, 2014).

A fibromialgia pode ser influenciada através das percepções individuais, associadas aos fatores ambientais e psicossociais (FITZCHARLES *et al.*, 2014). Depressão e ansiedade são sintomas mais presentes no desenvolvimento dos processos fibromiálgicos (NUGRAHA; KORALLUS; GUTENBRUNNER, 2013).

Segundo o American College of Rheumatology (ACR) a síndrome da fibromialgia é definida como dor generalizada. Manifestação de dor com pelo menos 3 meses de duração. Sensação de dor à palpação em pelo menos 11 dos 18 locais de pontos dolorosos (ARNOLD *et al.*, 2013; LAVÍN, 2014).

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS) em sua revisão da Classificação Internacional das Doenças (CID-10) trás a fibromialgia como reumatismo não articular, designado M79.0. No ano de 2008 a Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados com a Saúde - CID (International Statistical Classification of Diseases na Related Health Problems) classificou em “**M 79.7**”(HEYMANN, 2010).

O processo doloroso (dor) é o sintoma característico da fibromialgia. As pessoas acometidas pela síndrome são definidas como pacientes com dor crônica. A dor pode ser definida como um desagradável estímulo sensorial e experiência emocional, associando com reais e ou potenciais danos teciduais, onde, muitos mecanismos contribuem para a manifestação dos quadros de dor, através dos mecanismos de plasticidade neural, modificando funções, perfis químicos e suas estruturas (DI LORENZO *et al.*, 2012).

A fibromialgia ocasiona debilidades às pessoas com a síndrome, tendo em vista a dificuldade de compreender os mecanismos neurais relacionados com a dor, apontando para possíveis alterações neurobiológicas (CASTILLO; MENDONÇA; FREGNI, 2014; DESMEULES *et al.*, 2014). A compreensão e ou percepção da dor é extremamente complexa,

pois, as vias bioquímicas agem conjuntamente com os processos corticais (YIGIT *et al.*, 2013).

Atenção tem sido dada a estudos de inflamações neurogênicas, infecções bacterianas, virais, exposição a produtos químicos ou oxidativos, aspectos emocionais e tensões. Além disso, mediadores bioquímicos, neurotransmissores, fatores de crescimento, são focos de investigação da comunidade científica e, de acordo com os achados nas últimas duas décadas, onde associam a fibromialgia a uma clara patogênese no sistema nervoso central (XIAO; RUSSEL; LIU, 2012).

Não há um único evento causal da fibromialgia, porém, considera-se a suscetibilidade de pessoas expostas a agentes estressores, sejam eles físicos, emocionais e ou ambientais. Essa pode levar a sensações de percepção da dor e colaborar para desenvolver quadros de estresse, não só da fibromialgia, mas também de doenças autoimunes, infecções ou inflamações, doenças reumáticas, bem como fatores genéticos (GOLAN, BECHOR, FARAN *et al.*, 2015).

Verifica-se a existência de outros sintomas que estão relacionados, diminuição da concentração e da memória, déficits em desempenho na memória de trabalho e funções executivas, observando-se que desempenho cognitivo pode sofrer interferência em decorrência da dor (CASSISI *et al.*, 2014; SCHMIDT *et al.*, 2014).

Além disso, estudos familiares associando a fibromialgia aos fatores genéticos e ambientais têm sido investigado. Para tanto, parece haver evidências neurobiológicas de que a patogênese da fibromialgia está relacionada com anormalidades no sistema nervoso central (ARNOLD *et al.*, 2013; BUSKILA, 2007; DESMEULES *et al.*, 2014).

Fatores genéticos combinados a estímulos ambientais podem contribuir para o desenvolvimento da fibromialgia, exercendo alterações fisiológicas. Os fatores ambientais podem estar relacionados ao núcleo familiar e estes ao reconhecimento de genes específicos com maior risco de desenvolvimento de quadro fibromiálgico, mais precisamente nos momentos em que a pessoa predisposta geneticamente entra em contato com esses fatores (BUSKILA, 2007; FENG *et al.*, 2013).

Quando o grau de parentesco é o de primeiro grau, a chance de desenvolver evento doloroso crônico é oito vezes maior (LAVÍN, 2014). As alterações genéticas podem ser adquiridas através de uma rotina estressante. Mais uma vez sugere-se que um ambiente familiar hostil pode ter influência na suscetibilidade genética (MENZIES *et al.*, 2013).

A convivência familiar revela em estudos recentes que o aumento da intensidade da dor, aumento do comportamento da dor nos filhos percebida pelos pais, trás rumações de

sentimentos catastróficos nos pais, apontando forte relação do estado emocional dos filhos em relação à dor e o comportamento ou desenvolvimento de sentimentos catastróficos dos pais pela situação vivida por seus filhos (LANGER *et al.*, 2014). Auto-relatos de mães e pais também foram associados como resposta ao sentimento de dor de seus filhos, colaborando com a ideia da existência de pensamentos catastróficos dos pais, em relação ao comportamento dos filhos, em decorrência de processo doloroso (HECHLER *et al.*, 2011).

Os estudos de Kraljevic *et al.* (2012), avaliaram mães e filhos (as) adultas (os) em mais de 100 famílias, foi utilizada a Escala de Catastrofismo (versão Croata), onde a intensidade da dor foi mensurada com o auxílio da escala análogo visual. Houve correlação positiva entre os sentimentos catastróficos de dor entre filhos adultos e seus pais, indicando relação dos níveis de dor catastróficos entre pais e filhos adultos.

A literatura científica parece corroborar com a ideia de que os núcleos familiares podem demonstrar associação com o desenvolvimento de quadros fibromiálgicos, através das condições ambientais, contribuindo para condições genéticas favoráveis aos quadros dolorosos. Isso remete ao pensamento de que existe um papel dos polimorfismos (variações genéticas) nos sistemas serotoninérgico (comunicação entre os neurônios), dopaminérgicos (controle de movimentos, aprendizado, humor, emoções, cognição e memória) e catecolaminérgicos (regulam as situações de estresse e sono) no processo patogênico da fibromialgia (YIGIT *et al.*, 2013).

Os polimorfismos genéticos (variações) de acordo com Fernandez *et al.*, (2012) parecem exercer papel relevante na associação com a fibromialgia, uma vez que podem afetar o estado de humor, aspectos relacionados a comportamentos ansiosos bem como depressivos. Não há um fator isolado, mas sim um conjunto de acontecimentos gerando uma janela suscetível às alterações genéticas.

Um polimorfismo tem recebido atenção dos pesquisadores por sua relação com a síndrome da fibromialgia. O Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro (BDNF “*Brain-Derived Neurotrophic Factor*”) é encontrado no sistema nervoso central (SNC), nas vias descendentes de modulação da dor, pode ser um importante marcador bioquímico de processos dolorosos. É uma proteína importante na manutenção, sobrevivência, crescimento e diferenciação de neurônios, têm importante papel na plasticidade sináptica e, pode estar associada à fibromialgia (ZANETE, 2014).

A dor crônica representa uma quebra do mecanismo homeostático (estado de equilíbrio do organismo), podendo afetar até mesmo a saúde psíquica do indivíduo. Isso pode implicar no desenvolvimento de um processo doloroso intenso, levando a pessoa a um mecanismo de

incapacidade funcional e como consequência, pensamentos catastróficos (FINAN *et al.*, 2011). Os estudos têm realizado intervenções com a finalidade de procurar explicar as diferenças nas respostas dos mecanismos envolvidos na dor (VOSSEN *et al.*, 2010).

O aumento na intensidade da dor, gravidade e interferência nas atividades, diminuição da tolerância nos quadros de dor, bem como, sentimentos depressivos, angústia, diminuição da qualidade de vida e aumento da incapacidade funcional são fatores associados ao catastrofismo em adultos (LANGER *et al.*, 2014). Ainda cabe associar altos níveis de catastrofismo a intensidade da dor e distúrbios do sono (DE ZANETE *et al.*, 2014).

Pessoas acometidas pela síndrome da fibromialgia podem manifestar ansiedade, depressão, fraqueza, rigidez do corpo, fadiga, perturbação do humor, síndrome do intestino irritável e dor de cabeça, afetando a qualidade de sono, diminuindo o bem estar emocional dentre outros. É importante observar um nível elevado de catastrofismo que está relacionado ao quadro doloroso “dor” (GERDLE *et al.*, 2014; NUGRAHA *et al.*, 2012; DE ZANETE *et al.*, 2014).

O catastrofismo tem como característica a dificuldade de inibição de pensamentos que se relacionam com a dor. A pessoa se sente impotente diante do quadro doloroso e acaba ampliando as sensações dolorosas, isso faz com que a capacidade de lidar com a dor seja negativa (LANGER *et al.*, 2014; DESMEULES, 2014). Sentimentos depressivos e ansiedade podem ser vistos como desencadeadores de sintomas fibromiálgicos (REZENDE *et al.*, 2013).

As adaptações ocorridas durante a convivência familiar pode desenvolver ou sugerir que haja uma tendência compartilhada através dos comportamentos catastróficos de pais e filhos. Os pacientes fibromiálgicos se comparados a pessoas saudáveis demonstram maior estresse psicológico, além de apresentar maior impacto na capacidade funcional. Isso influencia a qualidade de vida, bem como, os aspectos gerais de saúde, estado de espírito (ansiedade, depressão e catastrofismo) e na prática de exercícios físicos (LYNCH *et al.*, 2013).

Tais aspectos apontam que pessoas que catastrofizam, necessitam de maiores cuidados com a saúde. Isso reflete em um número aumentado de internações hospitalares, além da necessidade de um maior uso de medicamentos para a dor (DESMEULES *et al.*, 2012).

Se o processo de dor aguda e crônica não recebe o tratamento adequado, sofrimento e insatisfação em relação aos quadros dolorosos acometem os indivíduos fibromiálgicos. Quando esse tratamento é farmacológico os pacientes respondem de maneira variada a terapia medicamentosa em virtude das diferentes disposições genéticas para desenvolver a dor ou responder aos analgésicos que modulam a dor, modificando a percepção da dor e da resposta do paciente (LOTSCH; GEISLINGER; TEGEDER, 2009).

O tratamento para a fibromialgia passa pelo acompanhamento clínico, terapias psicológicas, exercício físico, atividades alternativas como acupuntura, massagem, hidroginástica entre outros e adesão ao tratamento medicamentoso. O BDNF exerce efeito sobre a plasticidade neuronal, mediando à dor e a modulação. Este está estreitamente relacionada ao processo de sensibilização e gera como resposta alterações dos níveis séricos de BDNF, apontando que este pode ser um importante aliado no tratamento da fibromialgia e outras condições da dor crônica (NUGRAHA *et al.*, 2012).

Muito se estuda sobre a eficácia de tratamento medicamentoso para a fibromialgia, o que se tem visto é um número limitado de medicamentos. O tratamento farmacológico da fibromialgia é limitado a poucas drogas que demonstram ser moderadamente eficazes em algumas extensões da doença (RICO-VILLADEMOROS; CALANDRE; SLIM, 2014).

O contexto emocional pode influenciar nos limiares de dor através de transtornos psiquiátricos (depressão, ansiedade), transtornos somatoformes (pessoas que buscam incessantemente a ajuda médica e de familiares e amigos), além dos sentimentos catastróficos.

Sendo assim, o objetivo desse estudo foi comparar o pensamento catastrófico da dor em filhas de mulheres fibromiálgicas, mas que não tinham diagnóstico da síndrome com filhas de mulheres que não apresentavam a fibromialgia.

METODOLOGIA

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre-RS, registrado com o número 140635. A utilização dos protocolos seguiu as condições estabelecidas na Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde (CNS). Trata-se de estudo casos e controles, realizado no Laboratório de Dor e Neuromodulação do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).

Sujeitos

Participaram mulheres filhas de pacientes com fibromialgia e filhas de mulheres que não tem fibromialgia, com idade superior a 18 anos. As filhas de pacientes fibromiálgicas foram recrutadas através de contato com as pacientes com fibromialgia do Ambulatório de Tratamento da Dor e Medicina Paliativa do HCPA. As filhas de mulheres que não tem fibromialgia foram recrutadas através da técnica *snow-ball* (bola de neve), onde cada sujeito indicou outro sujeito, ou seja, cada mulher filha de paciente fibromiálgica indicou uma amiga, a qual seja filha de mulher sem fibromialgia. Após as participantes serem informadas da

finalidade do estudo, as mesmas consentiram por escrito a sua participação, através do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

Crítérios de Inclusão e Exclusão

Os critérios de inclusão estabelecidos para participação no estudo consistia em ser filha de paciente com síndrome da fibromiálgia que não apresentou diagnóstico para esta síndrome, com idade superior a 18 anos, filha de mulher que não tinha diagnóstico fibromialgia que não apresentem qualquer patologia, com idade superior a 18 anos e que tenham recebido, compreendido e assinado o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE). As participantes foram excluídas do estudo quando apresentaram distúrbios psiquiátricos e comportamentais graves que inviabilizassem a compreensão das escalas, tais como, déficits neurológicos, outras doenças sistêmicas descompensadas, e doenças inflamatórias crônicas (Lúpus, artrite reumatóide).

Instrumentos e avaliações

As características da dor crônica foram avaliadas utilizando o Perfil de Dor Crônica (Profile of Chronic Pain), adaptado para a População Brasileira (B-PCP: S) (CAUMO *et al.*, 2013). A qualidade do sono foi avaliada usando a versão brasileira do Índice de Qualidade de Sono de Pittsburgh, BR-PSQI (BERTOLAZI *et al.*, 2011). Para avaliar pensamento catastrófico devido à dor crônica, foi utilizada a versão brasileira da escala de dor Catastrofização (B-PCS, SEHN *et al.*, 2012). A escala de resiliência (RS) desenvolvida por Wagnild e Young em 1993 e validado e adaptado para Português por Pesce em 2005, foi usada. Os sintomas depressivos foram avaliados utilizando o Inventário de Depressão de Beck (BDI-II) (WARMENHOVEN *et al.*, 2012), em que uma pontuação acima de 10 é considerado de relevância clínica para os sintomas depressivos (HAUTZINGER M, 2006). A ansiedade foi avaliada usando a versão refinada do Estado-Trait Anxiety Inventory (KAIPPER *et al.*, 2010). Nós solicitamos os voluntários sem dor para recordar uma experiência dolorosa nociceptiva anterior para responder a B-PCP: S e o B-PCS.

Análise estatística

As variáveis contínuas e categóricas foram resumidas por meio de estatísticas descritivas convencionais. A normalidade foi verificada pelo teste de Shapiro-Wilk. Quando as variáveis contínuas foram comparadas entre os grupos, foi utilizado o teste Mann Whitney ou teste t para amostras independentes. Um alfa menor de 0,05 (taxa de erro tipo I) foi

considerado como diferença significativa. Os dados foram analisados usando SPSS versão 20.0 (SPSS, Chicago, IL).

RESULTADOS

O estudo apresenta o resultado da análise de 76 participantes incluídas neste estudo, sendo 38 filhas de mulheres fibromiálgicas (grupo caso), onde as filhas não apresentaram diagnóstico para a síndrome, 38 filhas de mulheres que não apresentavam diagnóstico para fibromialgia, assim como suas filhas (grupo controle). Foi aplicado questionário sócio-demográfico para verificar a idade (anos), nível de escolaridade (anos de estudo) e peso corporal, a fim de caracterizar epidemiologicamente a amostra, identificando que ambos os grupos apresentavam o mesmo perfil de base, como observamos na tabela 1, não houve diferença significativa (Mann Withney test, $p>0,05$) entre os grupos nas características apresentadas.

Table 1 – Características epidemiológicas e clínicas da amostra, de acordo com o grupo.

| Variavel | Filhas de pacientes com | | | | Valor P |
|----------------------------------|-------------------------|---|--------------------------|---|---------|
| | Controle (n=38) | | fibromialgia caso (n=38) | | |
| | Média±DP | Mediana (25 th ;75 th) | Média±DP | Mediana (25 th ;75 th) | |
| Idade | 26,89±7,70 | 27,50 (19,0;34,0) | 29,47±7,29 | 30,00 (23,75;35,0) | 0,160 § |
| Índice de massa corporal | 23,01±3,45 | 23,00 (20,99;24,85) | 29,47±4,91 | 24,1 (22,26;27,97) | 0,132 § |
| Educação formal (anos de estudo) | 14,94±2,78 | 14,00 (13,00;16,00) | 13,94±2,99 | 13,00 (12,00;16,00) | 0,139 § |

Os valores estão descritos como a média±desvio padrão e mediana e intervalos interquartis (interquartil 25; 75) (n = 76). § teste de Mann Whitney. *Significativamente diferente ao grupo controle.

As mulheres do grupo caso catastrofizam mais em comparação com o grupo controle. A tabela 2 apresenta diferença significativa no catastrofismo total ($P=0,025$). Em seus domínios os resultados observados no domínio da magnificação e ruminação foram diferenças significativas de ($P=0,028$ e $P=0,007$) respectivamente e, na desesperança não houve diferença entre os grupos. A escala de resiliência não demonstrou diferença significativa. O inventário de depressão de Beck apresentou diferença significativa de ($P=0,005$), onde as mulheres do grupo caso apresentaram maiores pontuações, indicando comportamento do tipo depressivo. O inventário de ansiedade traço-estado apresentou diferença significativa no

domínio estado, onde a diferença significativa foi de ($p=0,011$) do grupo controle se comparado ao grupo caso.

Table 2 – Perfil de comportamento catastrófico, resiliência, depressão e ansiedade na amostra.

| Variavel | Controle (n=38) | | Filhas de pacientes com fibromialgia caso (n=38) | | Valor P |
|------------------------------------|-----------------|--|--|--|----------|
| | Média±DP | Mediana(25 th ;75 th) | Média±DP | Mediana(25 th ;75 th) | |
| B-PCS Total | 15,81±13,37 | 12,50 (2,00;24,50) | 22,21±11,90 | 21,50 (11,00;31,75) | <0,025 § |
| B-PCS-Desesperança | 6,13±5,08 | 5,00 (2,00;10,00) | 7,81±5,41 | 7,00 (3,75;12,0) | 0,135 § |
| B-PCS-Magnificação | 3,23±3,23 | 3,00 (0,00;5,25) | 4,76±3,09 | 5,00 (2,00;7,25) | <0,028 § |
| B-PCS-Ruminação | 5,60±4,82 | 6,00 (0,00;9,25) | 8,55±3,80 | 9,00 (5,00;11,00) | <0,007 § |
| Escala de Resiliência | 137,60±8,97 | 136,50 (132,00;145,25) | 132,07±14,74 | 134,50 (126,75;140,25) | 0,137 § |
| BDI-II | 6,26±3,67 | 6,00 (3,75;9,00) | 11,50±8,69 | 10,00(5,00;15,25) | 0,005§ |
| Estado de ansiedade no STAI | 29,89±4,03 | 29,00 (27,75;32,25) | 27,63±3,46 | 28,00 (25,00;31,00) | 0,011 Ψ |
| Traço de ansiedade no STAI | 24,52±3,35 | 24,00 (22,00;27,00) | 25,28±4,35 | 24,00 (22,75;27,25) | 0,628 § |

Escala de Catastrofismo da Dor validada para a população brasileira (B-PCS), Inventário de Depressão de Beck (BDI-II), Inventário de Ansiedade Traço-Estado (STAI). Valores descritos como média±desvio padrão e mediana e intervalos interquartis (interquartis 25;75) (n=76). § teste de Mann Whitney, Ψ teste t para amostras independentes. *Significativamente diferente ao grupo controle.

A Escala do Perfil da Dor Crônica (B-PCP:S) foi aplicada com o objetivo de caracterizar a dor de acordo com os grupos. A tabela 3 mostra que a diferença entre os grupos foi estatisticamente significativa de ($p=0,001$) total e em seus domínios, frequência da dor, interferência da dor nas atividades e interferência da dor nas emoções.

Table 3 - Perfil de Características da Dor de acordo com cada grupo.

| Variavel | Controle (n=38) | | Filhas de pacientes com fibromialgia caso (n=38) | | Valor P |
|--|-----------------|--|--|--|----------|
| | Média±DP | Mediana(25 th ;75 th) | Média±DP | Mediana(25 th ;75 th) | |
| B-PCP:S | 22,18±15,75 | 19,50 (9,00;38,25) | 40,05±17,46 | 38,50 (23,75;56,60) | <0,001 * |
| Frequência da dor | 12,05±7,50 | 11,75(7,00;17,00) | 18,52±6,32 | 18,50 (14,00;22,37) | <0,001* |
| Interferência da dor nas atividades | 5,36±4,98 | 4,00 (0,00;11,00) | 12,60±9,32 | 12,00 (5,75;18,25) | <0,001* |
| Interferencia da dor nas emoções | 4,76±4,64 | 3,50 (0,00;8,00) | 8,92±4,78 | 8,00 (5,75;12,90) | <0,001* |

Escala do perfil de dor crônica (B-PCP: S) os valores estão descritos como a média±desvio padrão e mediana e intervalos interquartis (interquartil 25; 75) (n = 76). * teste t para amostras independentes, diferente significativamente do grupo controle.

DISCUSSÃO

Em ambos os grupos as participantes não apresentavam diagnóstico médico para fibromialgia. Os resultados obtidos em relação aos pensamentos catastróficos da dor apontam que houve diferença significativa entre os grupos ($P=0,025$), assim como a ruminação ($P=0,007$) e magnificação desses pensamentos em relação à dor ($P=0,028$). A desesperança não apresentou diferença significativa entre os grupos, o que sugere que as filhas de mulheres fibromiálgicas ainda não apresentam desesperança em relação aos sentimentos de dor, isso pode ser compreendido, uma vez que as mesmas não relatam quadros dolorosos, característico de doença crônica, como é o caso da fibromialgia, porém, já desenvolvem pensamentos negativos relacionados à dor. Esse estudo deu ênfase aos fatores ambientais e psicossociais que podem desencadear alterações fisiológicas e afetar diretamente a saúde mental de pessoas com fibromialgia e parece ajudar a explicar uma diferença significativa no catastrofismo total. Ao encontro dessa colocação Fitzcharles *et al* (2014), avaliou 120 indivíduos com fibromialgia e verificou diferenças significativas para catastrofismo, evidenciando que os fatores ambientais como o próprio ambiente familiar e ou de trabalho, exposição a agentes estressores, sejam eles físicos e ou emocionais, psicossociais através do nível socioeconômico (classe social) e níveis de escolaridade podem influenciar na saúde mental.

A escala de resiliência não apresentou diferença significativa, isso pode ser em virtude de que tanto o grupo caso como controle não estarem sofrendo com os efeitos negativos da sintomatologia da fibromialgia, tendo em vista que ambos os grupos não apresentam quadros dolorosos. Corroborando com essa linha de pensamento McAllister *et al* (2015), atribui efeitos negativos menores aos indivíduos que apresentam uma menor sintomatologia. Os aspectos emocionais relacionados ao cotidiano, relações interpessoais podem influenciar no bem estar emocional e mediar essa relação com a dor (STURGEON; ZAUTRA; AREWASIKPORN, 2014).

Os resultados demonstraram uma diferença significativa para depressão entre o grupo caso e o grupo controle ($P=0,005$). Esses podem apontar para uma resposta interessante do grupo caso (filhas de mulheres fibromiálgicas que não possuem diagnóstico fibromiálgico) em sua interpretação, demonstrando que a preocupação com a patologia pode provocar e perturbações em relação ao seu estado emocional, desencadeamento pensamentos e sentimentos depressivos, uma vez que as filhas podem em algum momento estar acompanhando suas mães, através de uma convivência próxima, presenciam o desconforto emocional e físico provocadas pela dor. Isso gera uma expectativa em relação à fibromialgia,

possivelmente desenvolvendo um efeito psicossomático em sua homeostase (FITZCHARLES *et al.*, 2014). Somado a isso, os fatores ambientais, seja no trabalho ou no núcleo familiar podem alterar o estado emocional dessas filhas de fibromiálgicas através do estresse e aumentar a expectativa de no futuro desenvolver ou não alterações cognitivas e fisiológicas que possam desencadear sintomas de quadro fibromiálgico. Além disso, é importante citar que pode haver predisposição genética, que não foi analisada neste estudo, sugerindo ser um importante foco de pesquisa para futuros estudos. Ainda, associando fatores ambientais e psicossociais que podem desenvolver altos graus de estresse, Fitzcharles *et al* (2014), encontrou associação significativa entre ansiedade e depressão provocados pelos efeitos ambientais e psicossociais.

Os sintomas de ansiedade também foram diferentes entre casos e controles ($P=0,011$). A fibromialgia parece estar fortemente relacionada a uma angústia que pode desenvolver-se a partir de sintomas associados a dor: intensidade da dor, sonolência diurna, fadiga, disfunção cognitiva, ansiedade e depressão (GERDLE *et al.*, 2014; NUGARA *et al.*, 2012). As filhas de mulheres fibromiálgicas (grupo caso) apresentaram maior ansiedade em relação às filhas de mulheres que não tem fibromialgia (grupo controle). Podemos relacionar o desenvolvimento de maior ansiedade e depressão no grupo caso se pensarmos no componente da somatização, ou seja, o estresse gerado pela convivência com as mães, por exemplo, ou ainda pela predisposição genética ao desenvolvimento da fibromialgia, podem alterar o estado de equilíbrio orgânico (homeostase) e, dar início a uma série de alterações nos mecanismos no sistema nervoso central, sistema endócrino e sistema musculoesquelético. Essa ideia corrobora com os estudos de Lukkahatai *et al* (2015), que avaliou através de questionários, 120 indivíduos com fibromialgia e, encontrou em 78% dos indivíduos sintomas somáticos definidos pela dor generalizada e 22% disfunções cognitivas.

Esses achados ressaltam que as filhas de mulheres com fibromialgia já apresentam alterações emocionais e comportamentais importantes, que merecem atenção do sistema de saúde, pois se evidencia que os comportamentos apresentados por mulheres fibromiálgicas já são notados em suas filhas. Essas observações podem direcionar novas questões de pesquisa, a fim de buscar alternativas precoces de prevenção da síndrome fibromiálgica, visto que é uma doença crônica, sem cura, que gera um alto custo para o sistema de saúde e prejuízo para qualidade de vida dos indivíduos que convivem com a doença.

CONCLUSÃO

Os resultados do estudo demonstraram alterações emocionais relacionadas ao catastrofismo total ruminação e magnificação de sentimentos relacionados à dor ou a fibromialgia, além de sentimentos depressivos e ansiosos, sugerindo que mesmo sem um diagnóstico de fibromialgia no grupo caso se comparado ao grupo controle as participantes do estudo já manifestam alterações nas variáveis mensuradas.

Isso indica que a qualidade de vida dessas pessoas no aspecto emocional pode estar sofrendo importantes alterações e merece maior investigação de forma individualizada, levando em consideração que as mães do grupo caso já apresentam um diagnóstico de fibromialgia.

Pode existir a um indício de possibilidades de manifestação de catastrofismo, depressão e ansiedade associada à somatização da convivência de mães com suas filhas, ou ainda que possa haver traço genético e as filhas de mulheres fibromiálgicas participantes deste estudo estar desenvolvendo quadro favorável aos sintomas da fibromiálgia.

As alterações comportamentais exercem influência nas emoções de pacientes com dor crônica como é o caso de fibromiálgicos. Nossos resultados demonstram a presença de catastrofismo total, ansiedade e depressão no grupo caso (filhas de mulheres com diagnóstico para fibromialgia) em relação ao grupo controle (filhas de mulheres que não tem diagnóstico para fibromialgia).

Essa associação sugere que pode alterar os aspectos emocionais dos indivíduos, além disso, é importante citar aqui que há o aspecto ambiental do meio em que a pessoa está inserida, desde o ambiente de trabalho até o seu núcleo familiar. Os estados de humor podem variar e podem ser um indicador de para um desfecho não tão favorável para se lidar com os aspectos comportamentais que contribuem para o desenvolvimento comportamentos ansiosos, depressivos e catastróficos.

Portanto, mesmo que as filhas de mulheres com diagnóstico fibromiálgico não tenham diagnóstico assim como suas mães, podemos sugerir estudos que possam avaliar precocemente catastrofismo, ansiedade e depressão em filhas de mulheres com fibromialgia, tão logo recebam o diagnóstico, como forma preventiva e orientações adequadas para uma melhor qualidade de vida.

Agradecimentos

O presente estudo recebeu o apoio do Programa de Pós-Graduação do Centro Universitário La Salle (UNILASALLE). Grupo de Pesquisa de Pós-Graduação do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Comitê de Ética e Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre-RS. Laboratório da Dor e Neuromodulação do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Ambulatório de Tratamento da Dor e Medicina Paliativa do HCPA e Centro de Pesquisa Clínica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

REFERÊNCIAS

ARNOLD L.M.; FAN, J.; RUSSELL I.J.; YUNUS, M.B.; KHAN, M.A.; KUSHNER, I.; OLSON, J.M.; IYENGAR, S.K.; The fibromyalgia family study: a genome-wide linkage scan study. **Arthritis Rheum.** 2013; 65(4):1122-8.

BERTOLAZI, A.N.; FAGONDES, S.C.; HOFF, L.S.; DARTORA, E.G.; MIOZZO, I.C.; DE BARBA, M.E.; BARRETO, S.S. Validation of the Brazilian Portuguese version of the Pittsburgh Sleep Quality Index. **Sleep Med.** 2011, 12:70-75.

BUSKILA, D. Genetics of chronic pain states. **Best Pract Res Clin Rheumatol.** 2007. 21(3):535-47.

CASSISI, G.; SARZI-PUTTINI, P.; CASALE, R.; CAZZOLA, M.; BOCCASSINI, L.; ATZENI, F.; STISI, S. Pain in fibromyalgia and related conditions. **Reumatismo.** 2014. 6;66(1):72-86.

CASTILLO SAAVEDRA, L.; MENDONCA, M.; FREGNI, F. Role of the primary motor cortex in the maintenance and treatment of pain in fibromyalgia. **Med Hypotheses.** 2014. 83(3):332-6.

CAUMO, W.; RUEHLMAN, L.S.; KAROLY, P.; SEHN, F.; VIDOR, L.P.; DALL-ÁGNOL, L.; CHASSOT, M.; TORRES, I.L. Cross-cultural adaptation and validation of the profile of chronic pain: screen for a Brazilian population. **Pain Med.** 2013;14(1):52-61.

CAVALCANTE, A.B.; SAUER, J.F.; CHALOT S.D.; ASSUMPÇÃO, A.; LAGE, L.V., MATSUTANI, L.A. The Prevalence of Fibromyalgia: a Literature Review. **Revista Brasileira Reumatologia:** pg.40-8, 2006.

DE ZANETTE SA, VERCELINO R, LASTE G, ROZISKY JR, SCHWERTNER A, MACHADO CB, XAVIER F, DE SOUZA IC, DEITOS A, TORRES IL, CAUMO W. Melatonin analgesia is associated with improvement of the descending endogenous pain-modulating system in fibromyalgia: a phase II, randomized, double-dummy, controlled trial. **BMC Pharmacol Toxicol.** 2014. 23;15:40

DESMEULES, J.; PIGUET, V.; BESSON, M.; CHABERT, J.; RAPITI, E.; REBSAMEN, M.; ROSSIER, M.F.; CURTIN, F.; DAYER, P.; CEDRASCHI, C. Psychological distress in

fibromyalgia patients: a role for catechol-O-methyl-transferase Val158met polymorphism. **Health Psychol.** 2012; 31(2):242-9.

DESMEULES J, CHABERT J, REBSAMEN M, RAPITI E, PIGUET V, BESSON M, DAYER P, CEDRASCHI C. Central pain sensitization, COMT Val158Met polymorphism, and emotional factors in fibromyalgia. **J Pain.** 2014.129-35.

DI LORENZO C, DI LORENZO G, DAVERIO A, PASQUALETTI P, COPPOLA G, GIANNOUDAS I, BARONE Y, GRIECO GS, NIOLU C, PASCALE E, SANTORELLI FM, NICOLETTI F, PIERELLI F, SIRACUSANO A, SERI S. The Val66Met polymorphism of the BDNF gene influences trigeminal pain-related evoked responses. **J Pain.** 2012. 13(9):866-73.

FERNANDES, Débora Cecílio.; SILVEIRA, Mariana Alves. Evaluación de la motivación académica y la ansiedad escolar y posibles relaciones entre ellas. **Psico-USF**, Itatiba , v. 17, n. 3. 2012.

FENG, J.; ZHANG, Z.; WU, X.; MAO, A.; CHANG, F.; DENG, X.; GAO, H.; OUYANG, C.; DERY, KJ.; LE, K.; LONGMATE, J.; MAREK, C.; ST, AMAND, R.P.; KRONTRIS, TG.; SHIVELY, J.E. Discovery of potential new gene variants and inflammatory cytokine associations with fibromyalgia syndrome by whole exome sequencing. **PLoS One.** 2013. 8(6):e65033.

FINAN, P.H.; ZAUTRA, A.J.; DAVIS, M.C.; LEMERY-CHALFANT, K.; COVAULT, J.; TENNEN, H. COMT moderates the relation of daily maladaptive coping and pain in fibromyalgia. **Pain.** 2011;152(2):300-7.

FITZCHARLES, M.A.; RAMPAKAKIS, E.; STE-MARIE, P.A.; SAMPALIS, J.S.; SHIR, Y. The association of socioeconomic status and symptom severity in persons with fibromyalgia. **J Rheumatol.** Jul, 2014. 41(7):1398-404.

GERDLE, B, GHAFOURI, B, ERNBERG, M, LARSSON, B. Chronic musculoskeletal pain: review of mechanisms and biochemical biomarkers as assessed by the microdialysis technique. **Journal of Pain Research.** 2014;7:313-326.

GOLAN, H.; BECHOR, Y.; FARAN, Y., *et al.* Hyperbaric Oxygen Therapy Can Diminish Fibromyalgia Syndrome – Prospective Clinical Trial. **PLoS ONE** 10(5): e0127012. 2015.

HAUTZINGER, M (2006). Beck Depressions-Inventar (BDI-II), revised edn Frankfurt: HARCOURT BERTOLAZI AN, FAGONDES SC, HOFF LS, DARTORA EG, MIOZZO IC, DE BARBA ME, BARRETO SS. Validation of the Brazilian Portuguese version of the Pittsburgh Sleep Quality Index. **Sleep Med.** 2011;12:70-75.

HECHLER, T.; VERVOORT, T.; HAMANN, M.; TIETZE, A.L.; VOCKS, S.; GOUBERT, L.; HERMANN, C.; WAGER, J.; BLANKENBURG, M.; SCHROEDER, S.; ZERNIKOW, B. Parental catastrophizing about their child's chronic pain: are mothers and fathers different? **Eur J Pain.** 2011. 15(5):515.e1-9.

HEYMANN, R.E *et al.* Consenso Brasileiro do Tratamento da Fibromialgia. **Rev. Bras Reumatol.** 2010. 50 (1).

KAIPPER, M.B.; CHACHAMOVICH, E.; HIDALGO, M.P.L.; TORRES, I.L.D.S.; CAUMO, W. Evolution of the structure of brazilian State-Trait Anxiety Inventory using a Rasch psychometric approach. **Journal of Psychosomatic Research**, v. 68, p. 223-233, 2010.

KAZIYAMA, H.H.S; TEIXERA, M. J.; YENG, L.T.; OKADA, M. Síndrome Fibromiálgica. In: NETO, O.A; COSTA, C.M.C.; SIQUEIRA, J.T.T.; TEIXEIRA, M.J. **Dor Princípios e Prática**. Artmed Editora S.A: Porto Alegre, pg. 465-480, 2009.

KRALJEVIC, S.; BANOZIC, A.; MARIC, A.; COSIC, A.; SAPUNAR, D.; PULJAK, L. Parents' paincatastrophizing is related to pain catastrophizing of their adult children. **Int J Behav Med**. 2012;19(1):115-9.

LANGER, S.L.; ROMANO, J.M.; MANCL, L.; LEVY, R.L. Parental Catastrophizing Partially Mediates the Association between Parent-Reported Child Pain Behavior and Parental Protective Responses. **Pain Res Treat**. 2014. 2014:751097

LAVÍN, Manuel, M. **Fibromialgia sem mistério: um guia para pacientes, familiares e médicos**. São Paulo: MG Editores, 2014.

LÖTSCH, J.; GEISLINGER, G.; TEGEDER, I. **Genetic modulation of the pharmacological treatment of pain**. Pharmacol Ther. 15. 2009. 124(2):168-84.

LUKKAHATAI, N.; WALITT, B.; ESPINA, A.; GELIO, A.; SALIGAN, L.N. Understanding the association of fatigue with other symptoms of fibromyalgia: Development of a cluster model. **Arthritis Care Res (Hoboken)**. 2015.

LYNCH-JORDAN, A.M.; KASHIKAR-ZUCK, S.; SZABOVA, A.; GOLDSCHNEIDER, K.R. The interplay of parent and adolescent catastrophizing and its impact on adolescents' pain, functioning, and pain behavior. **Clin J Pain**. 2013; 29(8):681-8.

MCALLISTER, S.J.; VINCENT, A.; HASSETT, A.L.; WHIPPLE, M.O.; OH, T.H.; BENZO, R.P.; TOUSSAINT, L.L. Psychological Resilience, Affective Mechanisms and Symptom Burden in a Tertiary-care Sample of Patients with Fibromyalgia. **Stress Health**. 2015;31(4):299-305.

MENZIES, V.; LYON, D.E.; ARCHER, K.J.; ZHOU, Q.; BRUMELLE, J.; JONES, K.H.; GAO, G.; YORK, T.P.; JACKSON-COOK, C. Epigenetic alterations and an increased frequency of micronuclei in women with fibromyalgia. **Nurs Res Pract**. Epub 2013. 2013:795784.

NUGRAHA, B.; KORALLUS, C.; GUTENBRUNNER, C. Serum level of brain-derived neurotrophic factor in fibromyalgia syndrome correlates with depression but not anxiety. **Neurochem Int**. 2013. 62(3):281-6.

NUGRAHA, B.; KARST, M.; ENGEL, S.; GUTENBRUNNER, C. Brain-derived neurotrophic factor and exercise in fibromyalgia syndrome patients: a mini review. **Rheumatol Int**. 2012. 32(9):2593-9.

PESCE, R.P.; ASSIS, S.G.; AVANCI, J.Q.; SANTOS, N.C.; MALAQUIAS, J.V.; CARVALHAES, R. Adaptação transcultural, confiabilidade e validade da escala de resiliência. **Caderno de Saúde Pública**. 2005;21:436-448.

REZENDE, M.C.; PAIVA, E.S.; HELFENSTEIN, M, JR.; RANZOLIN, A.; MARTINEZ, J.E.; PROVENZA, JR.; PAROLINI, C.E.; RIBEIRO, L.S.; SOUZA, E.J.; FELDMAN, D.P.; DE ASSIS, M.R.; HEYMANN. RE.EpiFibro--a nationwide databank for fibromyalgia syndrome: the initial analysis of 500 women. **Rev Bras Reumatol**. 2013; 53(5):382-7.

RICO-VILLADEMOROS, F.; CALANDRE, E.P.; SLIM, M. Current status of atypical antipsychotics for the treatment of fibromyalgia. **Drugs Today (Barc)**. 2014. ;50(6):435-44.

SEHN, F.; CHACHAMOVICH, E.; VIDOR, L.P.; DALL-AGNOL, L.; DE SOUZA, I.C.; TORRES, I.L.; FREGNI, F.; CAUMO, W: Cross-cultural adaptation and validation of the Brazilian Portuguese version of the pain catastrophizing scale. **Pain Med**. 2012, 13:1425-1435.

SOLAK, O.; ERDOĞAN, M.O.; YILDIZ, H.; ULAŞLI, A.M.; YAMAN, F.; TERZI, E.S.; ULU, S.; DÜNDAR, U.; SOLAK, M. Assessment of opioid receptor $\mu 1$ gene A118G polymorphism and its association with pain intensity in patients with fibromyalgia. **Rheumatol Int**. 2014. 34(9):1257-61.

STURGEON JA, ZAUTRA AJ, AREWASIKPORN A. A multilevel structural equation modeling analysis of vulnerabilities and resilience resources influencing affective adaptation to chronic pain. **Pain**. 2014;155(2):292-8.

VOSEN, H.; KENIS, G.; RUTTEN, B.; VAN, OS, J.; HERMENS, H.; LOUSBERG, R. The genetic influence on the cortical processing of experimental pain and the moderating effect of pain status. **PLoS One**. 2010; 5(10):e13641.

XIAO, Y.; RUSSELL, I.J.; LIU, Y.G. A brain-derived neurotrophic factor polymorphism Val66Met identifies fibromyalgia subgroup with higher body mass index and C-reactive protein. **Rheumatol Int**. 2012. 32(8):2479-85.

WAGNILD, G.M.; YOUNG, H.M. Development and psychometric evaluation of the resiliency scale. **J Nurs Manag**. 1993;1:165–178.

WARMENHOVEN, F.; VAN RIJSWIJK, E.; ENGELS, Y.; KAN, C.; PRINS, J.; VAN WEEL, C.; VISSERS, K. The Beck Depression Inventory (BDI-II) and a single screening question as screening tools for depressive disorder in Dutch advanced cancer patients. **Support Care Cancer** 20:319-324, 2012.

YIGIT, S.; INANIR, A.; TEKCAN, A.; INANIR, S.; TURAL, S.; ATES, O. Association between fibromyalgia syndrome and polymorphism of the IL-4 gene in a Turkish population. **Gene**. 2013;15; 527(1):62-4.

ZANETE, S. **Sistema modelador descendente da dor na fibromialgia: mediadores séricos e efeito da melatonina ensaio clínico fase II, Double-Dummy, controlado**. Tese de Doutorado. Universidade Federal do Rio Grande do Sul. 2014.

**3.2 ARTIGO 2: EVALUATION OF DESCENDING ENDOGENOUS PAIN-
MODULATING SYSTEM IN DAUGHTER OF PATIENTS WITH
FIBROMYALGIA: CASE-CONTROL STUDY**

Periódico: The Clinical Journal of Pain

Status: a ser submetido

EVALUATION OF DESCENDING ENDOGENOUS PAIN-MODULATING SYSTEM IN DAUGHTER OF PATIENTS WITH FIBROMYALGIA: CASE-CONTROL STUDY

Régis Júnior Muniz¹, Jairo Alberto Dussan-Sarria^{2,4}, Wolnei Caumo^{2,3,4}, Andressa de Souza^{1,4}

¹Post-Graduate Program in Health and Human Development, Unilasalle University Center, Canoas, Brazil

²Post-Graduate Program in Medical Sciences, School of Medicine, Federal University of Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, Brazil

³Pain and Palliative Care Service at Clinical Hospital Porto Alegre (HCPA), UFRGS, Porto Alegre, Brazil

⁴Laboratory of Pain and Neuromodulation, Clinical Hospital Porto Alegre at UFRGS, Ramiro Barcelos Street, 2350 – Zip code 90035-003 Neighborhood Rio Branco, Porto Alegre, Brazil

Conflict of Interest: There was no financial relationship between any of the authors or any commercial interest in the outcome of this study.

***CORRESPONDENCE ADDRESS:**

Andressa de Souza

Post-Graduate Program in Health and Human Development

Av. Victor Barreto, 2288. Building 7. Canoas-RS, Brazil. Zip code 92010-000

Phone: 0055-51 3476.8708

e-mail: andressasz@gmail.com

ABSTRACT

Fibromyalgia syndrome presents main characteristics as pain and widespread sensitivity, neuropathic and nociceptive pain, neural alterations, changes in peripheral and central physiology mechanisms. Additionally, it can be related genetic, neurobiological and environmental factors. On the other hand, the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) is a neurotrophin, which exerts an important role in the maintenance mechanism, survival, growing, neuroplasticity, neural reparation, and neuronal differentiation. It is found in the central nervous system, on the descending modulation of pain pathways and it can be linked to fibromyalgia syndrome. The Conditioned Pain Modulation (CPM) has been studied in the clinical research assessing the descending modulation of pain pathways, measuring the pain threshold in the absence of endogenous analgesia. The real functional mechanism of CPM is related to application of an intense stimulus upon different part of the body, which decreased the perception of pain for the patient; this is an important tool to modulate the pain processes. It is a case-control study. Seventy-six women were evaluated, 38 daughters of patients with fibromyalgia diagnosis (case group), and 38 daughters of women without this syndrome (control group). We used sociodemographic questionnaire and realized blood collection. We analyzed BDNF (ng/ml) and estradiol (LOG pg/ml) serum levels. Pain thresholds were assessed by Quantitative sensory testing (QST) and CPM. Data analyzed by SPSS program. Continuous variables presented non normal distribution and were analyzed by Mann Whitney test. We did not observe any difference in BDNF and estradiol serum levels between case and control groups ($P>0.05$). However, we observed an important difference in the CPM response, where the case group presented higher response in relation to control group ($P<0.05$). Our results showed that the case group already presents modifications in the descending modulation of pain, reinforcing that CPM can be an important tool to assess this system. Furthermore, it is possible that the case group did not present the main symptoms of syndrome yet, thus the BDNF levels were not altered, and there are no alterations in the homeostasis sufficiently to promote changes in the nervous system. It is interesting to conduct a cohort design to analyze the possible alterations in mechanism of pain modulation in fibromyalgia patients' daughters.

Keywords: Fibromyalgia, CPM, BDNF, Pain.

BACKGROUND

Fibromyalgia syndrome is characterized as a worldwide health problem with difficult diagnosis and unknown etiology. Its cause can be multifactorial among them, psychological, neurobiological, environmental factors (MALETIC; RAISON, 2009; SOMMER *et al*, 2012) and genetics (ABLIN; NEUMANN; BUSKILA, 2008; BUSKILA, SARZI-PUTTINI, 2006; VARGAS ALARCON *et al.*, 2012).

The family context and environmental alterations, appears influentiated in the development of fibromyalgia syndrome. Corroborating the idea that there would be changes in genetic factors (Fitzcharles *et al.*, 2014; Assumpção *et al.*, 2009), making the person susceptible to the development of fibromyalgia (PARK *et al.*, 2015; YIGIT *et al.*, 2013).

The biochemical markers, neurotransmitters and growth factors have been a focus of investigation. Evidences from literature suggest that neurogenic inflammation, bacterial and viral infections, exposure from chemical or oxidative products, emotional aspects and stress can provoke important changes related to fibromyalgia (XIAO; RUSSEL; LIU, 2012).

Between biochemical markers, the Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) has been studied, because evidences suggest that it can be an important biomarker in pain processes. BDNF is found in the central nervous system, including in the descending modulatory of pain pathways (ZANETE, 2014; TAVES *et al.*, 2013), and presents an important function in the mechanism of maintenance, survival, growing, neuroplasticity, neural reparation and neuronal differentiation.

After electrical stimulus, the BDNF sensitizes the nociceptors, through activating receptors that present modulator role in the central and peripheral nervous system, contributing for sensitization of pain pathways (ZANETE, 2014; NIJS *et al.*, 2015; NUGRAHA *et al.*, 2012).

The imbalance in the BDNF levels can be related to neurological diseases, such as depression, epilepsy, Alzheimer, Parkinson, and psychiatric disorders (HU; RUSSEK, 2008; KAREGE *et al.*, 2002). Unfavorable conditions to homeostasis can generate physiological responses in the central nervous system. The microglia, originate from macrophages, are defense cells of the organism (Ginhoux *et al.*, 2010; Trang; Beggs; Salter, 2012), and after detect a noxious stimulus to central nervous system, they are rapidly recruited for local action in response to noxious stimulus (DAVALOS *et al.*, 2005; NIMMERJAHN; KIRCHHOFF; HELMCHEN, 2005; TRANG; BEGGS; SALTER, 2012).

Evidences highlight important findings in relation to the role of microglia in response to

neuropathic pain, after peripheral lesion, in response to noxious stimulus, as disease, infection or physic lesion. The activation of microglia is through ATP linked with its subtypes of receptors that are implicated in the neuropathic pain. Thus, it favors the release of BDNF and causing disinhibition of pain neurons (TRANG; BEGGS; SALTER, 2012).

In the last decades, the assessments of mechanisms involved with pain perception in chronic processes have been the focus of investigation in clinical research (PETERSEL; DROR; CHEUNG, 2011), however it is a huge challenge, because the mechanisms of central and peripheral sensitization are complexes and depend of a diverse factors, such as genetics, psychosocial, environmental influences and specificities of pathologies that can generate pain (LINDSTEDT *et al.*, 2011; TREISTER *et al.*, 2011).

The mechanisms of peripheral sensitization are difficult to measure; moreover, the use of different protocols become unable the analysis of the results together. Thus, it becomes difficult to perform a comparative, due the variability of results (GRAVEN-NIELSEN *et al.*, 2015; KONG *et al.*, 2013).

The conditioned pain modulation (CPM) has been used to assess the descending modulatory system in the clinical research, where the activity initiates in the center of pain control (Granovsky; Yarnitsky, 2013), aiming to measure the pain threshold through absence of endogenous analgesia. It is used one noxious stimulus (conditioned) that can inhibit the pain perception of a second noxious stimulus (BERNABA *et al.*, 2014). The perfect functioning mechanism of CPM is linked to decrease of pain perception of the second noxious stimulus applied. This is an important factor to modulate the disturbances of pain (KLYNE *et al.*, 2015).

Patients that suffer with chronic pain can present changes in the mechanisms of facilitation and inhibition of pain. Thus, the CPM assessment can be a useful tool in measuring of function of pain pathways (GOUBERT *et al.*, 2015).

Alterations in the homeostasis of the central nervous system can activate microglia as defense mechanisms (Ginhoux *et al.*, 2010; Trang; Beggs; Salter, 2012), which can contribute to BDNF release triggering the disinhibition of pain neurons dor (TRANG; BEGGS; SALTER, 2012). The BDNF sensitizes the nociceptors and activates receptors in the peripheral nervous system (ZANETE, 2014; NIJS *et al.*, 2015; NUGRAHA *et al.*, 2012).

The CPM is able to evaluate the pain descending pathways (Granovsky; Yarnitsky, 2013), measuring the pain thresholds (BERNABA *et al.*, 2014). According to exposed before, it is interesting to study the relationship between BDNF, pain threshold and CPM. Mainly, patients with chronic pain processes can present changes in the pain pathways. Thus, the

objective of the present study is to verify possible alterations in the BDNF serum levels and pain thresholds in fibromyalgia patients' daughters (as case group) in comparison to control group.

METHODS

The methods and results sections are reported according to the STROBE guidelines (VON *et al.*, 2008).

Study design and participants

All patients provided written informed consent before participating in this study, which was approved by the Research Ethics Committee at the Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) (Institutional Review Board IRB 140635) in accordance with the Declaration of Helsinki (Resolution 196/96 of the National Health Council). We included 76 adult patients aged 18-years-old or older, 38 women daughters of fibromyalgia patients (case group) and 38 daughters of women without fibromyalgia (control group).

Sample size justification

Considering the pain threshold is one of the major contributions of this work, the sample size was calculated on this outcome. Montoya *et al* in 2005 reported that fibromyalgia patients showed differences in pain thresholds to pressure in comparison with healthy subjects. The effect size calculation of this difference was 0.68 (d Cohen). Thus, to identify a standardized mean difference of up to 0.68 with a t test for independent samples, with a alpha bicaudal error of 0.05, 80% power and an equal sample sizes, we needed of 35 daughters of patients with fibromyalgia, and 35 daughters women without fibromyalgia, for a total of 70 patients. Whereas up to 10% of patients may not complete all the tests, will be recruited 76 patients in total to make up for possible losses. The calculation of sample size was performed by gpower program.

Instruments and assessments

a) QST (Quantitative Sensory Testing): the method of limits with a computer Peltier-based device thermode (30 × 30 mm) was used to assess the heat pain threshold (HPT; SCHESTATSKY *et al.*, 2011). The thermode was attached to the skin on the ventral aspect of the mid-forearm, and the temperature was increased at a rate of 1°C/s, from 32°C to a

maximum of 52°C, which primarily stimulates C-nociceptive afferents (BACKONJA *et al.*, 2013). Participants were asked to press a button as soon as the sensation of heat began (heat detection threshold) and as soon as the stimulation became painful (HPT). Three assessments were performed with an inter- stimuli interval of 40 s. Each subject's HPT was defined as the mean painful temperature of the three assessments. The position of the thermode was slightly altered between trials (although it remained on the left ventral forearm) to avoid either sensitization or response suppression of the cutaneous heat nociceptors. The same equipment was used to determine the maximum tolerated temperature, where volunteers pressed a button to stop the temperature increase. If 52°C was achieved before reporting pain, the device cooled down automatically and the pain threshold was considered unknown.

b) To test CPM (the term CPM rather than diffuse noxious inhibitory control [DNIC] is chosen based on the recent recommendations of Yarnitsky *et al* (2013), we used the protocol of Tousignant-Laflamme *et al* (2008) and consulted the guidelines for the cold-heat task (CPM-TASK) as an experimental pain stimulus (MAGERL *et al.*, 2010). The CPM-TASK activates the diffuse noxious inhibitory control-like effect (CPM), as it is a strong nociceptive stimulus that takes place over a lengthy span of time Marchand; Arsenault (2002), and is applied over a large body surface area (SCHESTATSKY *et al.*, 2007). Thus, the CPM-TASK allows us to modify the endogenous pain-modulating system. To quantify CPM, we evaluated the pain intensity of three heat pain (HPT) test stimuli separated by a CPM-TASK. Even if the HPT may lead to both habituation and sensitization according to the dual process theory, the cold water zero is a reliable stimulus to induce CPM (TOUSIGNANT-LAFLAMME *et al.*, 2008).

c) CPM-Task: The cold-heat task was used as a conditioning stimulus to elicit a strong and prolonged pain sensation to trigger CPM. The CPM-TASK consisted of immersing the non-dominant hand cold water (zero to 1°C) for 1 minute. During the last 30 seconds of cold-water immersion, the HPT procedure was administered over the right forearm (dominant forearm). The temperature was held constant during the experiment for each subject. The mean temperature eliciting pain ratings of 0/ 10 on the Numerical Pain Scale [(NPS)0-10] (HPT) was used for the HPT. After a short break, the first HPT (Pain baseline, HPT0) was applied at the extensor carpi radialis longus muscle (forearm) of the dominant forearm. Following the first HPT (HPT0), the CPM-TASK was used to trigger CPM. One minute after the CPM-TASK, we applied the second HPT (HPT1). We quantified the amount of CPM by subtracting the mean pain rating of the second HPT after the CPM-TASK (HPT1) from the first HPT before the CPM-TASK (HPT0) (TESARZ *et al.*, 2013).

d) Laboratory outcomes included serum levels of BDNF and Estradiol. Samples of blood were collected and centrifuged in plastic tubes for 10 min at $4500 \times g$ at 4°C , and serum was stored at -80°C for assay. Serum BDNF was determined by the Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) using a ChemiKine BDNF Sandwich ELISA Kit, CYT306 (Chemicon/Millipore, Billerica, MA, USA). The lower detection limit of the kit is 7.8 pg/mL of BDNF. Estradiol was performed using the chemiluminescence technique.

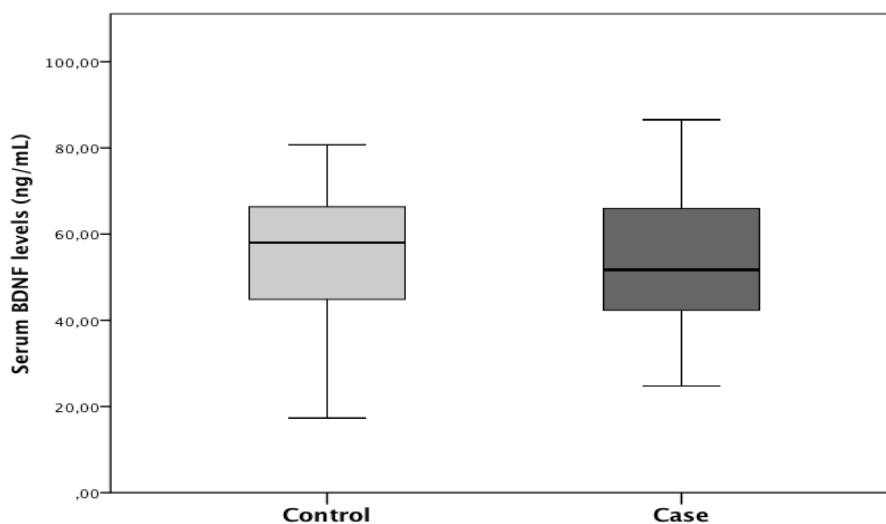
Statistical Analysis

Data was presented and analyzed in accordance with the characteristics of the variables. Continuous variables with normal distribution are described using mean and standard deviation, while those with non normal distribution will be described using median and interquartile range. The comparison between groups was performed using t test for independent samples or Mann Whitney test. Linear mixed models were used to compare outcomes within subjects and between subjects in which the independent variable was the group (case or control) with Bonferroni's Multiple Comparison Test. The reduction on the NPS(0-10) induced by the CPM-TASK was adjusted for the serum BDNF and serum estradiol. The analyses were performed with SPSS version 20.0 (SPSS, Chicago, IL).

RESULTS

Results no significant difference expressed between groups to BDNF levels in serum levels (ng/mL), as shown in Figure 1.

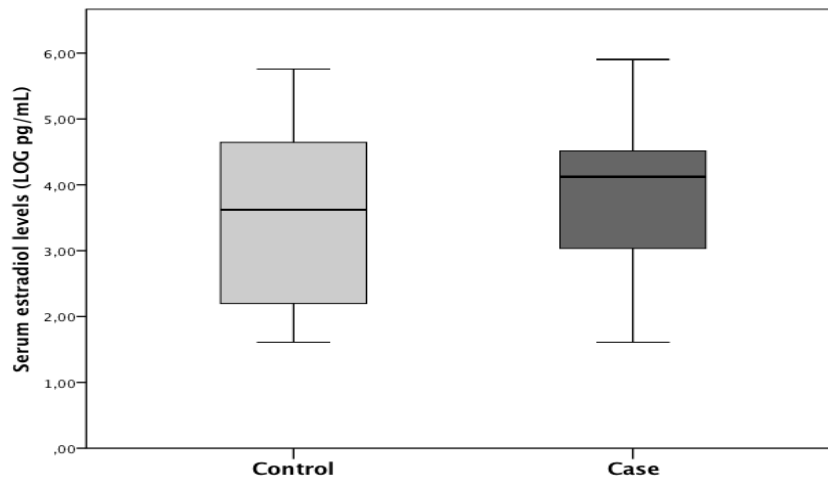
Figure 1: Serum BDNF levels (ng/mL) comparing case and control groups.



Mann Whitney test, $P=0.472$.

Figure 2 shows that there was no significant difference in the comparison between groups Serum estradiol levels (pg / mL).

Figure 2: Serum estradiol levels (pg/mL) comparing case and control groups.



Mann Whitney test, $P=0.472$.

The groups showed no statistically significant difference when subjected to Quantitative Sensory Testing. Table 1 shows the evaluation results of the heat ceiling , heat pain threshold and the heat tolerance threshold .

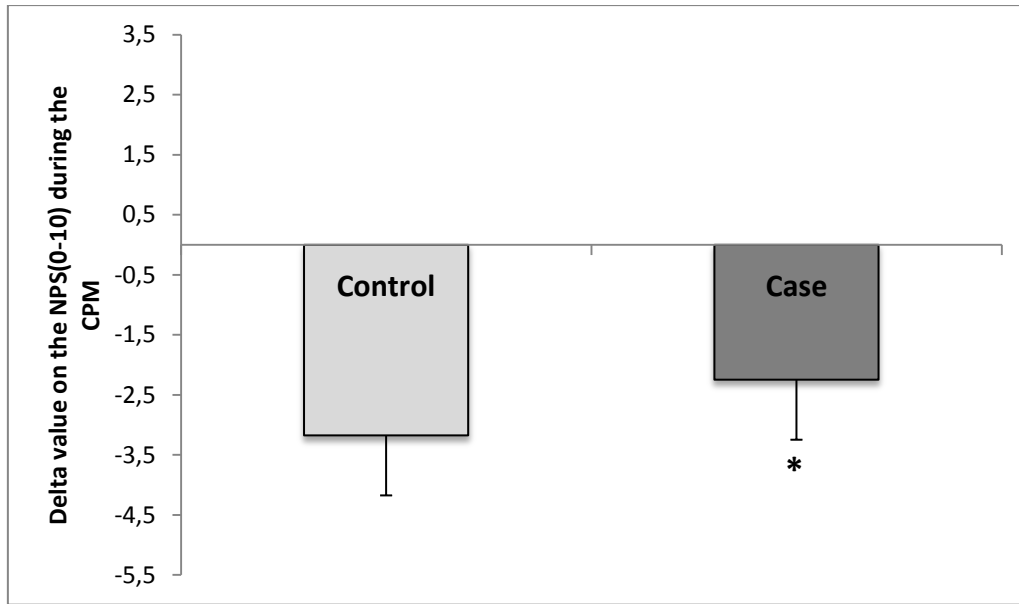
Table 1: Quantitative Sensory Testing, according to group. Values describes as the mean \pm standard deviation and median (interquartile 25;75) (n=76).

| Variable | Control (n=38) | | Daughter of the Fibromyalgia Patient(n=38) | | P value |
|---------------------------------|------------------|---|--|---|---------|
| | Mean \pm SD | Median(25 th ;75 th) | Mean \pm SD | Median(25 th ;75 th) | |
| QST (heat threshold) | 34.58 \pm 2.24 | 34.40 (32.40;36.02) | 34.40 \pm 1.77 | 34.15 (33.12;35.50) | 0.689 |
| QST (heat pain threshol) | 41.18 \pm 3.34 | 41.05 (39.27;43.60) | 41.21 \pm 3.04 | 41.20 (39.05;43.02) | 0.972 |
| QST (tolerance) | 47.83 \pm 2.57 | 47.90 (46.25;50.10) | 48.00 \pm 2.33 | 48.10 (46.17;49.35) | 0.755 |

t-test for independent samples. *Significantly different to control group.

CPM - TASK significant difference in the delta value of pain in NPS (0-10) between the groups, while applying the CPM- TASK as shown in Figure 3 .

Figure 3: Delta value on the pain NPS(0-10) during the CPM-TASK.



The error bars indicate the standard deviation of the mean. *Different of control group (P=0,034). Adjusted by serum BDNF level and Log estradiol.

Considering that the estradiol and BDNF could be influentiated on effect of CPM task, we adjusted using linear regression. Table 2 presents a linear regression considering as dependent variable the CPM task and as covariates, serum BDNF (ng / ml) and serum estradiol (LOG pg / mL) demonstrating the effect of the group on CPM task, it maintaining the observed effect.

Table 2: Linear regression of the change in NPS (0-10) during the CPM-TASK by the group considering the serum BDNF and estradiol levels (n=76).

| Parameter | <i>B</i> | <i>T</i> | <i>P</i> | 95% CI |
|---------------------------------------|----------|----------|----------|--------------------|
| Dependent variable CPM-TASK | -2.994 | -2.786 | 0.007 | (-5.139 to -0.849) |
| Group | | | | |
| Control | - | - | - | - |
| Case | 1.094 | 2.590 | 0.012* | (0.251 to 1.937) |
| Serum BDNF (ng/mL) | 0.006 | 0.462 | 0.646 | (-0.021 to 0.033) |
| Serum Estradiol (LOG pg/mL) | -0.220 | -1.285 | 0.203 | (-0.561 to 0,122) |

* Significant effect, P<0.05.

DISCUSSION

Evidences from the literature highlight that BDNF can be an important biomarker of pain processes linked to descending modulation pathways of pain (ZANETE, 2014; TAVES *et al.*, 2013). Also, BDNF is a mediator of neuroplasticity (Chassot *et al.*, 2015; Deitos *et al.*, 2015), which is the ability of the nervous system to adapt to various modifications (PURETIC; DEMARIN, 2012).

In the present study, we did not observe any significant difference in the BDNF serum levels between case and control groups. It is important to highlight the women recruited in the case group did not present the fibromyalgia diagnosis; they were fibromyalgia patients' daughters, thus this fact can contribute to the absence of difference in the BDNF serum level between groups. The women did not present any symptomatology in the case group, thus it may be not enough to trigger changes in the homeostasis to start a response of the nervous system, recruiting microglia for local action. This response releases BDNF, consequently disinhibition of pain neurons (TRANG; BEGGS; SALTER, 2012). According to changes in BDNF concentration, it can develop alterations in the central nervous system, through an imbalance in the inhibitory system and amplification of pain modulation (Sommer; Kress, 2014; Kerr *et al.*, 1999), where BDNF sensitizes the nociceptores, acting as role of pain modulator (ZANETE, 2014; NIJS *et al.*, 2015; NUGRAHA *et al.*, 2012).

Our interesting finding was in relation to CPM response; we found a significant difference between case and control groups, where women from case group showed higher delta than control, showing a worse response of the descending modulation system. This result suggests changes in the descending modulation system upon pain modulation pathways in the case group. It is interesting to note that CPM activation occurs where the first nociceptive stimulus is inhibited by a second one stimulus applied in different regions of the body. The decrease of the CPM function can result in triggering chronic pain conditions (YOUSSEF; MACEFIELD; HENDERSON, 2015).

We highlighted that our case group is compound by women without fibromyalgia diagnosis, however their mothers were diagnosed with fibromyalgia syndrome. In this syndrome, the ability to activate the endogenous modulatory mechanism can be altered, reinforcing the idea of central sensitization and defect of endogenous modulatory system in patients with chronic pain (HILGENBERG-SYDNEY; KOWACS; CONTI, 2005). Thus, according to our results we can observe those fibromyalgia patients' daughters already present alterations in the descending pain inhibitory system, despite they do not present the syndrome

or changes in the BDNF serum levels. In this way, it seems that the mechanism of pain inhibition in the case group loses efficiency. According to Goubert *et al.* (2015), this result characterizes in lost of efficiency in the endogenous mechanism of pain inhibition.

Considering our result and evidences from literature, the CPM is an interesting tool for assessing descending pathways in fibromyalgia patients' daughters, i.e., women without fibromyalgia diagnosis. We can suggest that despite the women, in our case group, did not present any syndrome yet; they presented an important alterations, which can be linked to central sensitization or changes in the pain pathways. Since, subjects with fibromyalgia diagnosis show lower pain threshold than healthy subjects (WOOLF, 2011). This central sensitization can be related to chronic pain, occurring alterations in the cerebral cortex and peripheral neurons (PURETIC; DEMARIN, 2012).

According to our findings, we can suggest researches with fibromyalgia patients' daughters right after mother's diagnosis, aiming offer clinical follow-up as preventive feature

CONCLUSION

Difference in the BDNF serum levels was not found between case and control groups; and this result can be linked to the fact that both groups does not already present some fibromyalgia characteristics as allodynia and hyperalgesia. On the other hand, the case group already present altered response in the descending modulatory mechanism of pain, despite did not present symptomatology, however, our result reinforces that CPM can be an important tool to assess the descending modulation system of pain. Furthermore, it is possible that the case group did not present the main symptoms of syndrome yet, thus the BDNF levels were not altered, and there are no alterations in the homeostasis sufficiently to promote changes in the nervous system. However, we need to consider the complexity interaction between all factors, and suggest conducting a cohort design to analyze the possible alterations in mechanism of pain modulation in fibromyalgia patients' daughters, including clinical follow-up, aiming at the functional and emotional health, as well as to study possible genetic associations.

Acknowledgments

The present study was sponsored by Post-graduate program of University Center La Salle (UNILASALLE); Post-graduate and Research Group – HCPA; Ethics Committee of HCPA; Laboratory of Pain and Neuromodulation – HCPA; Treatment Clinic Pain and

Palliative Medicine- HCPA; Clinical Research Center – HCPA.

REFERENCES

ABLIN, J.; NEUMANN, L.; BUSKILA, D. Pathogenesis of fibromyalgia -a review. **Joint Bone Spine**. 2008;75:273–279.

ARNOLD, L.M.; FAN, J.; RUSSEL, I.J.; YUNUS, M.B.; KHAN, M.A.; KUSHNER, I.; OLSON, J.M.; IYENGAR, S.K. The fibromyalgia family study: a genome-wide linkage scan study. **Arthritis Rheum**. 2013; 65(4): 1122-8.

ASSUMPÇÃO, A.; CAVALCANTE, A.B.; CAPELA, C.E.; SAUER, J.F.; CHALOT, S.D.; PEREIRA, C.A.; et al. Prevalence of fibromyalgia in a low socioeconomic status population. **BMC Musculoskelet Disord**. 2009;10:64.

BARBACID, M. Structural and functional properties of the TRK family of neurotrophin receptors. **Ann N Y Acad Sci**. 1995; 766:442-58.

BACKONJA, M.M.; ATTAL, N.; BARON, R.; BOUHASSIRA, D.; DRANGHOLT, M.; DYCK, P.J.; EDWARDS, R.R.; FREEMAN, R.; GRACEY, R.; HAANPAA, M.H.; HANSSON, P.; HATEM, S.M.; KRUMOVA, E.K.; JENSEN, T.S.; MAIER, C.; MICK, G.; RICE, A.S.; ROLKE, R.; TREEDE, R.D.; SERRA, J.; TOELLE, T.; TUGNOLI, V.; WALK, D.; WALALCE, M.S.; WARE, M.; YARNITSKY, D.; ZIEGLER, D. Value of quantitative sensory testing in neurological and pain disorders: NeuPSIG consensus. **Pain**. 2013;154(9):1807-19.

BARDE, Y.A.; EDGAR, D.; THOENEN, H. Purification of a new neurotrophic factor from mammalian brain. **EMBO J**. 1982;1 (5):549-53.

BERNABA, M.; JOHNSON, K.A.; KONG, J.T.; MACKEY S. Conditioned pain modulation is minimally influenced by cognitive evaluation or imagery of the conditioning stimulus. **J Pain Res**. 2014; 26;7:689-97.

BERKEMEIER, L.R.; WINSLOW, J.W.; KAPLAN, D.R.; NIKOLICS, K.; GOEDEL, D.V.; ROSENTHAL, A. Neurotrophin-5: a novel neurotrophic factor that activates trk and trkB. **Neuron**. 1991; 7 (5):857-66.

BOOMERSHINE, C.S. FIBROMYALGIA: the prototypical central sensitivity syndrome. **Curr Rheumatol Rev**. 2015;11(2):131-45.

BUSKILA, D.; SARZI-PUTTINI, P. Biology and therapy of fibromyalgia. Genetic aspects of fibromyalgia syndrome. **Arthritis Res Ther**. 2006;8:218.

BUSKILA, D. Genetics of chronic pain states. **Best Pract Res Clin Rheumatol**. 2007; (3): 535-47.

CASTILLO SAAVEDRA, L.; MENDONÇA, M.; FREGNI, F. Role of the primary motor cortex in the maintenance and treatment of pain in fibromyalgia. **Med Hypotheses**. 2014;83(3):332-6.

CASSISI, G.; SARZI-PUTTINI, P.; CASALE, R.; CAZZOLA, M.; BOCCASSINI, L.; ATZENI, F.; STISI, S. Pain in fibromyalgia and related conditions. **Reumatismo**. 2014; 6;66(1):72-86.

CHASSOT, M.; DUSSAN-SARRIA, J.A.; SEHN, F.C.; DEITOS, A.; DE SOUZA, A., VERCELINO, R.; TORRES, I.L.; FREGNI, F.; CAUMO, W. Electroacupuncture analgesia is associated with increased serum brain-derived neurotrophic factor in chronic tension-type headache: a randomized, sham controlled, crossover trial. **BMC Complement Altern Med**. 2015; 7;15:144.

CLAUW, D.J. Fibromyalgia: a clinical review. **JAMA**. 2014; 16;311(15):1547-55.

DAVALOS, D.; GRUTZENDLER, J.; YANG, G.; KIM, J.V.; ZUO, Y.; JUNG, S.; LITTMAN, D.R.; DUSTIN, M.L.; GAN, W.B. ATP mediates rapid microglial response to local brain injury in vivo. **Nat Neurosci**. 2005; 8(6):752-8.

DAVIS, M.I. Ethanol-BDNF interactions: still more questions than answers. **PharmacolTher**. 2008;118 (1):36-57.

DEITOS, A.; DUSSÁN-SARRIA, J.A.; DE SOUZA, A.; MEDEIROS, L.; DA GRAÇA TARRAGÔ, M.; SEHN, F.; CHASSOT, .; ZANETTE, S.; SCHWERTNER, A.; FREGNI, F.; TORRES, I.L.; CAUMO, W. Clinical Value of Serum Neuroplasticity Mediators in Identifying the Central Sensitivity Syndrome in Patients With Chronic Pain With and Without Structural Pathology. *Clin J Pain*. 2015;31(11):959-67.

DESMEULES, J.; CHABERT, J.; REBSAMEN, M.; RAPITI, E.; PIGUET, V.; BESSON, M.; DAYER, P.; CEDRASCHI, C. Central pain sensitization, COMT Val158Met polymorphism, and emotional factors in fibromyalgia. **J Pain**. 2014.129-35.

DESMEULES JA, CEDRASCHI C, RAPITI E, BAUMGARTNER E, FINCKH A, COHEN P, DAYERP, VISCHER TL. Neurophysiologic evidence for a central sensitization in patients with fibromyalgia. *Arthritis Rheum*. 2003;48(5):1420-9.

ERNFORS, P.; WETMORE, C.; OLSON, L.; PERSSON, H. Identification of cells in rat brain and peripheral tissues expressing mRNA for members of the nerve growth factor family. **Neuron**. 1990;5(4):511-26.

FITZCHARLES, M.A.; RAMPAKAKIS, E.; STE-MARIE, P.A.; SAMPALIS, J.S.; SHIR, Y. The association of socioeconomic status and symptom severity in persons with fibromyalgia. **J Rheumatol**. 2014;41(7):1398-404.

GENOUD, C.; KNOTT, G.W.; SAKATA, K.; LU, B.; WELKER, E. Altered synapse formation in the adult somatosensory cortex of brain-derived neurotrophic factor heterozygote mice. **J Neurosci**. 2004;24:2394–2400.

GINHOUX, F.; GRETER, M.; LEOEUF, M.; NANDI, S.; SEE, P.; GOKHAN, S.; MEHLER, M.F.; CONWAY, S.J.; NG, L.G.; STANLEY, E.R.; SAMOKHVALOV, I.M.; MERAD, M. Fate mapping analysis reveals that adult microglia derive from primitive macrophages. **Science**. 2010; 5;330(6005):841-5.

GOUBERT, D.; DANNEELS, L.; CAGNIE, B.; VAN OOSTERWIJCK, J.; KOLBA, K.; NOYEZ, H.; MEEUS M. Effect of Pain Induction or Pain Reduction on Conditioned Pain Modulation in Adults: A Systematic Review. **Pain Pract.** 2015;15(8):765-77.

GRANOVSKY, Y.; YARNITSKY, D. Personalized pain medicine: the clinical value of psychophysical assessment of pain modulation profile. **Rambam Maimonides Med J.** 2013 29;4(4):e0024.

GRAVEN-NIELSEN, T.; VAEGTER, HB.; FINOCCHIETTI, S.; HANDBERG, G.; ARENDT-NIELSEN, L. Assessment of musculoskeletal pain sensitivity and temporal summation by cuff pressure algometry: a reliability study. **Pain.** 2015;156(11):2193-202.

HILGENBERG-SYDNEY, P.B.; KOWACS, P.A.; CONTI, P.C. Somatosensory valuation in Dysfunctional Syndrome patients. **J Oral Rehabil.** 2015.

HOUVENAGEL, E.; FORZY, G.; LELOIRE, O.; GALLOIS, P.; HARY, S.; HAUTECOEUR, P.; CONVAIN, L.; HENNIAUX, M.; VINCENT, G.; DHONDT, J.L. Cerebrospinal fluid mono amines in primary fibromyalgia. **Rev Rhum Mal Osteoartic.** 1990;57(1):21-3.

HU, Y.; RUSSEK, S.J. BDNF and the diseased nervous system: a delicate balance between adaptive and pathological processes of gene regulation. **J Neurochem.** 2008;105(1):1-17.

KAREGE, F.; PERRET, G.; BONDOLFI, G.; SCHWALD, M.; BERTSCHY, G.; AUBRY, J.M. Decreased serum brain-derived neurotrophic factor levels in major depressed patients. **Psychiatry Res.** 2002.15;109 (2):143-8.

KAZIS, L.E.; ANDERSON, J.J.; MEENAN, R.F. Effect sizes for interpreting changes in health status. **Med Care.** 1989; 27(3 Suppl):S178-89.

KERR, B.J.; BRADBURY, E.J.; BENNETT, D.L.; TRIVEDI, P.M.; DASSAN, P.; FRENCH, J.; SHELTON, D.B.; MCMAHON, S.B.; THOMPSON, S.W. Brain-derived neurotrophic factor modulates nociceptive sensory inputs and NMDA-evoked responses in the rat spinal cord. **J Neurosci.** 1999;19:5138–5148.

KONG, J.T.; SCHNYER, R.N.; JOHNSON, K.A.; MACKEY, S. Understanding central mechanisms of acupuncture analgesia using dynamic quantitative sensory testing: a review. **Evid Based Complement Alternat Med.** 2013; 2013:187182.

KLYNE, D.M.; SCHMID, A.B.; MOSELEY, G.L.; STERLING, M.; HODGES, P.W. Effect of types and anatomic arrangement of painful stimuli on conditioned pain modulation. **J Pain.** 2015;16(2):176-85.

LAVÍN, Manuel M. **Fibromialgia sem mistério:** um guia para pacientes, familiares e médicos. São Paulo: MG Editores, 2014.

LINDSTEDT, F.; BERREBI, J.; GREAYER, E.; LONSDORF, T.B.; SCHALLING, M.; INGVAR, M.; KOSEK, E. Conditioned pain modulation is associated with common polymorphisms in the serotonin transporter gene. **PLoS One.** 2011. 28;6(3):e18252.

MAGERL, W.; KRUMOVA, E.K.; BARON, R.; TÖLLE, T.; TREEDE, R.D.; MAIER, C. Reference data for quantitative sensory testing (QST): refined stratification for age and a novel method for statistical comparison of group data. **Pain**. 2010;151(3):598-605.

MALETIC, V.; RAISON, C.L. Neurobiology of depression, fibromyalgia and neuropathic pain. **Front Biosci (Landmark Ed)** 2009;14:5291–5338.

MARCHAND, S.; ARSENAULT, P. Spatial summation for pain perception: interaction of inhibitory and excitatory mechanisms. **Pain**. 2002; 95(3):201-6.

MICHAEL, G.J.; AVERILL, S.; NITKUNAN, A.; RATTRAY, M.; BENNETT, D.L.; YAN, Q.; PRIESTLEY, J.V. Nerve growth factor treatment increases brain-derived neurotrophic factor selectively in TrkA-expressing dorsal root ganglion cells and in their central terminations within the spinal cord. **JNeurosci**. 1997. 1;17(21):8476-90.

MONTOYA, P.; PAULI, P.; BATRA, A.; WIEDEMANN, G. Altered processing of pain-related information in patients with fibromyalgia. **Eur J Pain**. 2005; 9(3):293-303.

NIJS, J.; MEEUS, M.; VERSIJPT, J.; MOENS, M.; BOS, I.; KNAEPEN, K.; MEEUSEN, R. Brain-derived neurotrophic factor as a driving force behind neuroplasticity in neuropathic and central sensitization pain: a new therapeutic target? **Expert OpinTher Targets**. 2015.19(4): 565-76.

NIMMERJAHN, A.; KIRCHHOFF, F.; HELMCHEN, F. Resting microglial cells are highly dynamic surveillants of brain parenchyma in vivo. *Science*. 2005; 27;308(5726):1314-8.

NUGRAHA, B.; KARST, M.; ENGELI, S.; GUTENBRUNNER, C. Brain-derived neurotrophic factor and exercise in fibromyalgia syndrome patients: a mini review. **Rheumatol Int**. 2012;32 (9):2593-9.

PARK, D.J.; KANG, J.H.; YIM, Y.R.; KIM, J.E.; LEE, J.W.; LEE, K.E.; WEN, L.; KIM, T.J.; PARK, Y.W.; LEE, S.S. Exploring Genetic Susceptibility to Fibromyalgia. **Chonnam Med J**. 2015; 51(2):58-65.

PETERSEL, D.L.; DROR, V.; CHEUNG, R. Central amplification and fibromyalgia: disorder of pain processing. **J Neurosci Res**. 2011;89(1):29-34.

PURETIĆ, M.B.; DEMARIN, V. Neuroplasticity mechanisms in the pathophysiology of chronic pain. **Acta Clin Croat**. 2012; 51(3):425-9.

RUTHERFORD, L.C.; DEWAN, A.; LAUER, H.M.; TURRIGIANO, G.G. Brain-derived neurotrophic factor mediates the activity-dependent regulation of inhibition in neocortical cultures. **J Neurosci**. 1997;17:4527–4535.

SABHARWAL, R.; RASMUSSEN, L.; SLUKA, K.A.; CHAPLEAU, M.W. EXERCISE PREVENTS DEVELOPMENT OF AUTONOMIC DYSREGULATION AND HYPERALGESIA IN A MOUSE MODEL OF CHRONIC MUSCLE PAIN. **Pain**. 2015.

SOLAK, O.; ERDOĞAN, M.O.; YILDIZ, H.; ULAŞLI, A.M.; YAMAN, F.; TERZI, E.S.; ULU, S.; DÜNDAR, U.; SOLAK, M. Assessment of opioid receptor μ 1 gene A118G

polymorphism and its association with pain intensity in patients with fibromyalgia. **Rheumatol Int.** 2014; 34(9):1257-61.

SOMMER, C.; HÄUSER, W.; BURGMEYER, M.; ENGELHARDT, R.; GERHOLD, K.; PETZKE, F. et al. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Etiology and pathophysiology of fibromyalgia syndrome. **Schmerz.** 2012; 26:259–267.

SOMMER, C.; KRESS, M.; Recent findings on how proinflammatory cytokines cause pain: peripheral mechanisms in inflammatory and neuropathic hyperalgesia. **Neurosci Lett.** 2004;361:184–187.

SCHESTATSKY P, VALLS-SOLÉ J, COSTA J, LEÓN L, VECIANA M, CHAVES ML. Skin autonomic reactivity to thermoalgesic stimuli. **Clin Auton Res.** 2007;17(6):349-55.

TAVES, S.; BERTA, T.; CHEN, G.; J.I R.R. Microglia and spinal cord synaptic plasticity in persistent pain. **Neural Plast.** 2013;2013:753656.

TESARZ, J.; GERHARDT, A.; SCHOMMER, K.; TREEDE, R.D.; EICH, W. Alterations in endogenous pain modulation in endurance athletes: an experimental study using quantitative sensory testing and the cold-pressor task. **Pain.** 2013;154(7):1022-9.

THEOHARIDES, T.C.; TSILIONI, I.; ARBETMAN, L.; PANAGIOTIDOU, S.; STEWART, J.M.; GLEASON, R.M.; RUSSELL, I.J. Fibromyalgia Syndrome in Need of Effective Treatments. **J Pharmacol Exp Ther.** 2015;355(2):255-63.

TOUSIGNANT-LAFLAMME Y, PAGÉ S, GOFFAUX P, MARCHAND S. An experimental model to measure excitatory and inhibitory pain mechanisms in humans. **Brain Res.** 2008 Sep; 1230:73-9.

TRANG, T.; BEGGS, S.; SALTER, M.W. ATP receptors gate microglia signaling in neuropathic pain. **Exp Neurol.** 2012; 234(2):354-61.

TREEDE, R.D.; JENSEN, T.S.; CAMPBELL, J.N.; CRUCCU, G.; DOSTROVSKY, J.O.; GRIFFIN, J.W.; HANSSON, P.; HUGHES, R.; NURMIKKO, T.; SERRA, J. Neuropathic pain: Redefinition and a grading system for clinical and research purposes. **Neurology** 2008, 70, 1630–1635.

TREISTER, R.; PUD, D.; EBSTEIN, R.P.; LAIBA, E.; RAZ, Y.; GERSHON, E.; HADDAD, M.; EISENBERG, E. Association between polymorphisms in serotonin and dopamine-related genes and endogenous pain modulation. **J Pain.** 2011;12(8):875-83.

VARGAS-ALARCON, G.; ALVAREZ-LEON, E.; FRAGOSO, J.M.; VARGAS, A.; MARTINEZ, A.; VALLEJO, M. et al. A SCN9A gene-encoded dorsal root ganglia sodium channel polymorphism associated with severe fibromyalgia. **BMC Musculoskelet Disord.** 2012;13:23.

VON, ELM E.; ALTMAN, D.G.; EGGER, M.; POCKOCK, S.J.; GÖTZSCHE, P.C.; VANDENBROUCKE, J.P.; STROBE INITIATIVE. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. **J Clin Epidemiol.** 2008;61(4):344-9.

XIAO, Y.; RUSSELL, I.J.; LIU, Y.G. A brain-derived neurotrophic factor polymorphism Val66Met identifies fibromyalgia syndrome subgroup with higher body mass index and C-reactive protein. **Rheumatol Int.** 2012;32(8):2479-85.

WOOLF CJ. Central sensitization: implications for the diagnosis and treatment of pain. **Pain.** 2011;152 (3 Suppl):S2-15.

WOLFE, F.; CLAUW, D.J.; FITZCHARLES, M.A.; GOLDENBERG, D.L.; KATZ, R.S.; MEASE, P.; RUSSELL, A.S.; RUSSELL, I.J.; WINFIELD, J.B.; YUNUS, M.B. The American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity. **Arthritis Care Res (Hoboken).** 2010 May;62(5):600-10.

YARNITSKY, D. Conditioned pain modulation (the diffuse noxious inhibitory control-like effect): its relevance for acute and chronic pain states. **Curr Opin Anaesthesiol.** 2010;23(5):611-5.

YIGIT, S.; INANIR, A.; TEKCAN, A.; INANIR, S.; TURAL, S.; ATES, O. Association between fibromyalgia syndrome and polymorphism of the IL-4 gene in a Turkish population. **Gene.** 2013; 15;527(1):62-4.

YOUSSEF, A.M.; MACEFIELD, V.G.; HENDERSON, L.A. Pain inhibits pain; human brainstem mechanisms. **Neuroimage.** 2015; 4;124(Pt A):54-62.

ZANETE, S. **Sistema modelador descendente da dor na fibromialgia: mediadores séricos e efeito da melatonina ensaio clínico fase II, Double-Dummy, controlado.** Tese de Doutorado. Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2014.

**3.3 ARTIGO 3: NÍVEIS DE ATIVIDADE FÍSICA EM
FILHAS DE MULHERES FIBROMIALGICAS**

Periódico: Revista Brasileira de Medicina do Esporte

Status: a ser submetido

NÍVEIS DE ATIVIDADE FÍSICA EM FILHAS DE MULHERES FIBROMIALGICAS

Régis Júnior Muniz¹, Jairo Alberto Dussan-Sarria^{2,4}, Wolnei Caumo^{2,3,4}, Andressa de Souza^{1,4}

¹Programa de Pós Graduação em Saúde e Desenvolvimento Humano, Centro Universitário Unilasalle, Canoas, Brasil.

²Programa de Pós Graduação em Ciências Médicas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, Brasil.

³Serviço de Tratamento da Dor e Medicina Paliativa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA-UFRGS, Porto Alegre, Brasil).

⁴Laboratório de Dor e Neuromodulação, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA-UFRGS), Porto Alegre, Brasil.

Conflito de Interesse: Não há relação financeira ou comercial entre nenhum dos autores deste estudo.

*Autor Correspondente:

Andressa de Souza

Programa de Pós Graduação em Saúde e Desenvolvimento Humano

Av. Victor Barreto, 2288. Prédio 7. Canoas-RS, Brasil. CEP 92010-000

Fone: 0055-51 3476.8708

e-mail: andressasz@gmail.com

RESUMO

A síndrome da fibromialgia caracteriza-se por dor (alodinia) e sensibilidade generalizada (hiperalgesia), além de alterações neurobiológicas que regulam os mecanismos da dor. O processo de dor crônica pode se desenvolver através de condições conhecidas ou idiopáticas. No entanto, a incapacidade funcional e a fadiga são características da síndrome. A atividade física ou exercício físico regular pode ser um importante aliado para melhoria das questões fisiológicas, qualidade de vida e como medida preventiva no desenvolvimento de dor musculoesquelética, diminuindo o processo de progressão de doenças crônicas. O objetivo deste estudo foi avaliar os níveis de atividade física em mulheres filhas de pacientes com diagnóstico para fibromialgia, comparando com filhas de mulheres sem a patologia. Foram analisadas 76 mulheres, sendo que 38 filhas de pacientes com diagnóstico para fibromialgia constituíram o grupo caso; e 38 filhas de mulheres sem a patologia, o grupo controle. Foi aplicado um questionário sociodemográfico e o questionário internacional de atividade física – versão curta (IPAQ). Os dados foram tabulados e analisados no programa SPSS. Variáveis contínuas apresentaram distribuição normal. A comparação entre os grupos foi realizada usando teste t para amostras independentes. Variáveis categóricas foram analisadas pelo teste de qui-quadrado. Considerou-se diferença significativa de $P < 0,05$. Os grupos apresentavam o mesmo perfil de base. Observamos que o grupo caso realiza menos atividade física se comparado ao grupo controle (teste t, $p < 0,001$). Além disso, o grupo caso apresenta níveis de atividade física de baixo a moderado, enquanto o grupo controle realiza atividades moderadas e de alta intensidade (qui-quadrado, $p = 0,013$). Mesmo que essas mulheres não apresentem os sintomas de quadros dolorosos, a atividade física pode ser um fator importante ao pensarmos em prevenção de dor crônica. Dessa forma, entendemos que há um comprometimento funcional que pode estar alterando as vias centrais da dor. Portanto, o exercício físico e/ou atividade física pode ser um importante aliado para diminuir o sedentarismo, melhorar os aspectos fisiológicos, emocionais e funcionais, demonstrando benefícios quando integrado como parte do tratamento para a síndrome da fibromialgia.

Palavras-chave: Fibromialgia. Atividade física. Dor Crônica.

ABSTRACT

Fibromyalgia syndrome is characterized by pain (allodynia), widespread tenderness (hyperalgesia), and neurobiological changes that regulate pain mechanisms. The process of chronic pain can develop through known or idiopathic conditions. However, functional incapacity and fatigue are characteristics of the syndrome. Physical activity and regular exercising can be an important ally for improving the physiological issues, quality of life and as a preventive measure in the development of musculoskeletal pain, slowing down the process of progression of chronic diseases. The aim of this study was to evaluate the physical activity levels in daughters of patients diagnosed with fibromyalgia, comparing them to daughters of women without that pathology. 76 women were analyzed: 38 daughters of patients diagnosed for fibromyalgia were part of the study group; and 38 daughters of women without the disease, the control group. A sociodemographic questionnaire and the international physical activity questionnaire were applied - short version (IPAQ). Data was tabulated and analyzed using SPSS. Continuous variables were normally distributed. The comparison between groups was made using t test for independent samples. Categorical variables were analyzed using the chi-square test. There was a significant difference of $P < 0.05$. The groups had the same profile. The first group has showed less physical activity, compared to the control group (t test, $p < 0.001$). In addition, the first group has showed physical activity levels - low to moderate, while the control group performs moderate activities and high intensity activities (chi-square $p = 0.013$). Even when the women don't show symptoms of painful conditions, physical activity may be an important factor in the prevention of chronic pain. Thus, we understand that there is a functional impairment that may be altering the central pain pathways. Therefore, exercise and/or physical activity may be an important ally to improve physiological, emotional and functional aspects, demonstrating benefits when integrated as part of the treatment for fibromyalgia syndrome.

Keywords: Fibromyalgia. Physical activity. Chronic pain.

INTRODUÇÃO

A síndrome da fibromialgia, definida como doença, tem como principal característica a dor (alodinia) crônica de sensibilidade generalizada (hiperalgesia) e alterações neurobiológicas que regulam os mecanismos da dor. Essa síndrome não tem cura e sua patogênese é ainda desconhecida. Merece maiores investigações da comunidade científica, porém algumas evidências sugerem a existência de uma fisiopatologia periférica e central (CLAUW, 2014; BOOMERSHINE, 2015).

Não há, até o momento, nenhum biomarcador disponível em testes de laboratório que poderia acelerar o processo de diagnóstico. Entretanto, estudos vêm utilizando técnicas de imagens cerebrais no córtex e tálamo, regiões que estão relacionadas com a ativação da dor (JENSEN *et al.*, 2013).

O processo de dor crônica se desenvolve através de condições conhecidas ou idiopáticas. Porém, ambas as características da dor crônica são as mesmas, como por exemplo: incapacidade funcional, fadiga, depressão, ansiedade, além da diminuída qualidade do sono. Assim, as pessoas acometidas por dor crônica podem receber tratamentos específicos ou combinados, farmacológicos ou não farmacológicos (AMBROSE; GOLIGHTLY, 2015).

A dor muscular em condições crônicas pode estar associada à dor generalizada (hiperalgesia) e possíveis alterações na função autonômica. A atividade física ou exercício físico regular pode ser um importante aliado para a melhoria das questões fisiológicas e da qualidade de vida. Além disso, o exercício é um importante aliado como medida preventiva no desenvolvimento de dor musculoesquelética, reduzindo os efeitos de uma possível disfunção autonômica (SABHARWAL *et al.*, 2015).

Pesquisas clínicas e laboratoriais têm evidenciado que parecem existir alterações nas vias centrais da dor, onde poderia ocorrer uma neuroinflamação, que resultaria na liberação de mediadores neurosensitivos. É importante o trabalho de uma equipe multidisciplinar para abordagem adequada do paciente com fibromialgia, desde terapias comportamentais, passando por um processo de educação do paciente no entendimento de seu quadro clínico e a importância do exercício físico para o controle da dor (THEOHARIDES *et al.*, 2015).

O exercício físico ou atividade física tem como resposta importantes benefícios fisiológicos, resultando na melhora da saúde, diminuição do processo de progressão de doenças crônicas, através de atividades de condicionamento aeróbico, fortalecimento muscular, treinamento de flexibilidade e terapias de movimento (AMBROSE; GOLIGHTLY, 2015; FLODIN *et al.*, 2015).

Essa medida pode atenuar sintomas de dor crônica na fibromialgia, desde que aplicados em parâmetros adequados de frequência, duração, intensidade e individualizados de acordo com as necessidades de cada indivíduo. No entanto, os mecanismos neurofisiológicos responsáveis por mediar essas alterações precisam de maior foco de investigação para sua melhor compreensão (DAENEN *et al.*, 2015).

Ao organizar um programa de exercícios físicos, é importante considerar o princípio da individualidade, ou seja, compreender as diferenças, possibilidades e limitações do indivíduo. Isso requer um acompanhamento através de avaliações sistemáticas dos sintomas. Se bem controlados, os pacientes fibromiálgicos têm um melhor padrão em sua qualidade de vida funcional e, conseqüentemente, tornam-se indivíduos mais ativos e produtivos (BOOMERSHINE, 2015).

O controle da intensidade em programas de condicionamento físico é necessário para otimizar um bom trabalho com o paciente fibromiálgico, desenvolvendo a compreensão de esforço físico e dor induzida pelo exercício. Para tanto, a escala de Borg CR-10 é um interessante instrumento para tal objetivo (SORIANO-MALDONADO *et al.*, 2015).

A motivação intrínseca é um fator a ser considerado na prática de um programa de exercícios e pode contribuir no resultado final. Além do mais, o praticante ou participante de um projeto de estudo ou programa de reabilitação realizará os exercícios de forma mais consciente (CALDWELL *et al.*, 2014).

Em estudo realizado por Flodin *et al.* (2015), foram avaliadas 14 mulheres fibromiálgicas (casos) e 11 mulheres sem fibromialgia (controles) durante 15 semanas. Elas realizaram exercícios de resistência muscular localizada que variavam de 40% a 70% de 1 repetição máxima (RM). As repetições variaram de 8 a 20, com o objetivo de investigar se o exercício proposto poderia melhorar os padrões de conectividade cerebral intrínseca e os sintomas.

O exercício físico tem sido utilizado no tratamento para fibromialgia, a fim de controlar os sintomas, entre eles o treinamento de resistência, com o objetivo de melhorar a força e resistência muscular (BUSCH *et al.*, 2013). Os resultados apontaram diminuição dos sintomas, incluindo os sintomas de incapacidade física, bem como diminuição do impacto global da fibromialgia, parecendo influenciar na conectividade funcional nas regiões sensório-motoras (FLODIN *et al.*, 2015).

As respostas desordenadas do sistema autônomo podem contribuir para um menor nível de condicionamento em pessoas com fibromialgia. Foram avaliados 30 pacientes com fibromialgia e controles livres de fadiga. Foram aplicados questionários de autorrelato,

medidas fisiológicas de aptidão física. Os resultados apontaram sintomas mais graves em pacientes fibromiálgicas no aspecto físico, quando as análises das avaliações objetivas das diferenças entre os grupos foram pequenas (VICENT *et al.*, 2015).

Em estudo realizado com ratos sedentários, a dor musculoesquelética foi induzida por duas injeções intramusculares de pH 5, combinadas com um exercício que levasse à fadiga. O objetivo foi avaliar a existência ou não de alterações na função autonômica. Uma roda de corrida foi colocada na gaiola, sendo que os animais tinham acesso livre para realizar atividades em 5 dias ou oito semanas, comparados a ratos sedentários. Os resultados revelaram que a atividade física pode prevenir o desenvolvimento de disfunção autonômica em animais com hiperalgesia muscular crônica (SABHARWAL *et al.*, 2015).

Respostas no eixo hipotálamo-pituitário-adrenal de um programa de exercícios aeróbicos foram avaliadas em 54 pacientes fibromiálgicos. Houve melhora na rigidez matinal e na dor, provocando aumento nos níveis do hormônio de crescimento. Os grupos diminuíram os níveis de cortisol; quanto ao hormônio adrenocorticotrópico, este não apresentou diferenças. Portanto, os resultados indicaram que o exercício físico pode ser uma alternativa importante no tratamento para pessoas com fibromialgia (GENC *et al.*, 2015).

Foi sugerido o exercício físico com a finalidade de reduzir o estilo de vida sedentário do paciente fibromiálgico, ou melhorar os sintomas dolorosos de forma adequada, levando em consideração a individualidade. Os exercícios aeróbicos na piscina parecem demonstrar maior eficácia. Isso pode ser atribuído à ausência de estímulo impactante nas articulações (SEVIMLI *et al.*, 2015).

Os benefícios do exercício aeróbico na saúde cardiovascular de pacientes fibromiálgicos se revelam similares aos benefícios em pessoas sem a doença. Entretanto, o exercício parece ter um importante controle nos sintomas quando utilizado em intensidades moderadas, também podendo promover alterações benéficas nos comportamentos ansiosos e depressivos (BARDAL; ROELEVELD; MORK 2015; SAÑUDO *et al.*, 2015).

Quando o exercício aeróbico foi comparado ao equilíbrio com objetivo de provocar uma melhora da intensidade da dor em mulheres com fibromialgia, o exercício aeróbico demonstrou-se mais eficaz, corroborando com os achados científicos sobre seus benefícios e sua inclusão em programas de exercícios destinados a pacientes fibromiálgicos (DURUTURK; TUZUN; CULHAOGLU, 2015).

A caminhada parece trazer resultados significativos para pessoas acometidas com dor crônica. Porém, em longo prazo, sugere-se que estratégias para a participação de pacientes em programas de exercícios físicos sejam complementadas de forma atrativa e prazerosa, fazendo

com que os pacientes se sintam estimulados a continuar com seus programas de exercícios físicos (O'CONNOR *et al.*, 2015).

A caminhada parece favorecer uma melhora funcional para pacientes fibromiálgicos. 199 mulheres com fibromialgia utilizaram um acelerômetro de passos com o objetivo de acumular 5.000 passos por dia, durante 12 semanas. Foram avaliadas medidas de autorrelato e função física. Os resultados sugerem que o protocolo utilizado apresentou resultados clínicos significativos (KALETH; SLAVEN; ANG, 2014).

Estudos têm avaliado os diferentes programas de exercício físico em pacientes com dor crônica. As respostas de um programa de exercícios de resistência progressiva na força muscular, no estado de saúde e intensidade da dor atual, foram avaliados em 130 mulheres. Estas foram divididas em grupo que realizava as atividades e grupo controle (sem atividade). Houve melhoras em todos os padrões mensurados no grupo de exercícios de resistência, indicando melhora na saúde geral, força muscular e diminuição da intensidade da dor (LARSSON *et al.*, 2015).

Há perda de força muscular em mulheres acometidas pela fibromialgia em relação às mulheres livres de dor. Acredita-se que possíveis mudanças estruturais nas fibras musculares, nos mecanismos de controle neuromusculares alterados, circulação sanguínea deficiente, distúrbios na regulação do crescimento e o metabolismo energético podem contribuir na resposta do declínio da força muscular (LARSSON *et al.*, 2015; MCLOUGHLIN *et al.*, 2011).

Existe dificuldade em manter uma frequência mínima de exercícios físicos que proporcionem manutenção ou melhora na força muscular em pessoas fibromiálgicas. Além disso, os níveis de exercício físico de intensidades moderadas e vigorosas entre pessoas acometidas pela fibromialgia são baixos, quando comparadas com pessoas saudáveis (BUSCH *et al.*, 2013).

Os pacientes com fibromialgia parecem evitar exercícios físicos, pois há desconforto através da dor induzida. Porém, é importante seguir as atuais recomendações dos profissionais da saúde que seguem diretrizes que recomendam exercícios aeróbicos. Os pacientes que praticam exercícios têm demonstrado uma melhora em longo prazo do estado geral de saúde e função física (STAUD; ROBINSON; PRICE, 2005).

Entretanto, há evidências de que o exercício de força muscular pode trazer benefícios para pacientes fibromiálgicos (CARVILLE *et al.*, 2008). Contudo, são necessários mais estudos que avaliem exercícios de resistência com o objetivo de melhorar a força muscular em pessoas acometidas pela fibromialgia. Apesar disso, estudos existentes têm revelado uma

expectativa interessante, explorando protocolos utilizando esse método para melhorar o estado de saúde, a força muscular e a dor (HÄUSER; THIEME; TURK, 2010; BUSCH *et al.*, 2007; BUSCH *et al.*, 2008; BUSCH *et al.*, 2013; LARSSON *et al.*, 2015).

A força muscular combinada a uma boa flexibilidade aponta para menores níveis de dor em pessoas fibromiálgicas quando comparadas a pacientes com menor aptidão. Um programa de exercícios de força, desde que com intensidade controlada, pode melhorar os sintomas de dor em pessoas acometidas pela fibromialgia (SORIANO-MALDONADO *et al.*, 2015).

Em uma revisão, onze estudos foram incluídos, levando em consideração a utilização de exercícios de treinamento de força muscular, realizados em pacientes com fibromialgia, empregando o uso de instrumentos como: máquinas, halteres e peso corporal, com o objetivo de analisar os resultados da dor. O aumento na força muscular e redução na dor foram evidenciados na maioria dos estudos, especialmente quando utilizadas baixas intensidades (NELSON 2015).

Um programa de exercícios na água e de resistência muscular (força) e equilíbrio em mulheres fibromiálgicas pode exercer importante papel na melhora da qualidade de vida. Foram observadas melhora da força muscular, capacidade funcional, além da redução na dor (LATORRE; SANTOS; GARCÍA-PINILLOS, 2015).

Atividades terapêuticas na água, entre elas a hidroterapia, também vêm recebendo atenção de pesquisadores e fazendo parte de protocolos de estudos de programas de exercícios aeróbicos. Mulheres fibromiálgicas foram comparadas a controles sem fibromialgia durante 16 semanas com o objetivo de avaliar as adaptações autonômicas cardíacas, melhora nos quadros de dor e na qualidade de vida. As variáveis mensuradas apresentaram resultados positivos, demonstrando um importante caminho a ser explorado, incorporando programas de exercício físico no tratamento de pacientes fibromiálgicos (ZAMUNÉR, *et al.*, 2015).

Os pacientes fibromiálgicos têm dificuldades com seu estado físico, por conta de seu aspecto funcional, bem como psicológico, afetando seu estado de saúde. Um programa de exercícios aeróbicos de 6 semanas foi realizado em 14 mulheres fibromiálgicas e demonstrou melhora significativa nos sintomas, qualidade do sono, funções físicas e psicológicas (VURAL *et al.*, 2014).

A acupuntura também vem sendo estudada como tratamento para a fibromialgia. Em uma meta-análise, foram incluídos 9 ensaios. Os resultados indicaram uma diferença significativa na escala análoga visual (VAS), mas não indicou diferenças no limiar de dor à pressão, bem como no questionário de impacto da fibromialgia (FIQ). Porém, algumas evidências apontam que a acupuntura foi mais eficaz para o tratamento da fibromialgia do que

somente o medicamentoso, sugerindo que acupuntura, mais medicamentos e exercício poderiam aumentar limiares de dor (YANG *et al.*, 2014).

Parece haver uma resistência por parte de pacientes fibromiálgicos em relação a aderir a um programa de exercícios físicos, evitando qualquer possibilidade de desconforto (dor). Houve um estudo que avaliou os déficits funcionais em 17 adolescentes com fibromialgia e 14 adolescentes saudáveis, e ambos foram submetidos a avaliações biomecânicas. Os resultados revelaram que as adolescentes apresentavam medo para executar movimentos e que este pode ser um dos motivos para a não realização de atividades (SIL *et al.*, 2015).

Em estudo realizado por Giannotti *et al* (2014), 41 pacientes fibromiálgicas foram divididas em grupo experimental, que realizou exercício aeróbico, fortalecimento muscular e flexibilidade; e grupo controle, que não realizou exercício. O estudo investigou os efeitos benéficos na capacidade funcional e nas atividades de vida diária. O grupo experimental aderiu bem ao programa proposto, apresentando resultados promissores para um possível tratamento complementar, fazendo uso do exercício físico.

Diante do exposto, o objetivo do estudo foi comparar os níveis de atividade física em mulheres filhas de pacientes com diagnóstico para fibromialgia e filhas de mulheres sem a patologia, sem o diagnóstico de quadro fibromiálgico.

METODOLOGIA

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre-RS, registrado com o número 140635. A utilização dos protocolos seguiu as condições estabelecidas na Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde (CNS). Trata-se de estudo casos e controles, realizado no Laboratório de Dor e Neuromodulação do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Sujeitos

Participaram 76 mulheres, sendo 38 filhas de pacientes com diagnóstico para fibromialgia (casos) e 38 filhas de mulheres sem a patologia (controles), com idade superior a 18 anos. As filhas de pacientes fibromiálgicas foram recrutadas através de contato com as pacientes com fibromialgia do Ambulatório de Tratamento da Dor e Medicina Paliativa do HCPA. As filhas de mulheres que não tem fibromialgia foram recrutadas através da técnica *snow-ball* (bola de neve), na qual cada sujeito indicou outro sujeito, ou seja, cada mulher filha de paciente fibromiálgica indicou uma amiga, que deveria ser filha de mulher sem

fibromialgia. Após as participantes serem informadas da finalidade do estudo, as mesmas consentiram por escrito quanto à sua participação, através do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

Crítérios de Inclusão e Exclusão

Os critérios de inclusão estabelecidos para participação no estudo consistiam em: ser filha de paciente com síndrome da fibromialgia, sendo que a filha não apresentou diagnóstico para esta síndrome, com idade superior a 18 anos; filha de mulher que não tinha diagnóstico para fibromialgia e que não apresentem qualquer patologia, com idade superior a 18 anos e que tenham recebido, compreendido e assinado o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE). As participantes foram excluídas do estudo quando tinham doenças sistêmicas não tratadas, doenças inflamatórias crônicas (Lúpus, artrite reumatóide), ou que já apresentassem fibromialgia.

Instrumentos de avaliação

Foi aplicado questionário sócio-demográfico e o “International Physical Activity Questionnaire - short form”, questionário internacional de atividade física – versão curta (IPAQ), utilizando o Guidelines For Data Processing and Analysis of the International Physical Activity Questionnaire para avaliar o nível de atividade física das participantes. Levou-se em consideração o nível de atividade física realizada na última semana, bem como intensidade, frequência e duração. Foram tabulados os dados como variável contínua (MET-minutos/semana) e também em variável categórica (baixo, moderado e alto). Para classificar os níveis de atividade física das participantes da pesquisa, o IPAQ foi analisado como variável contínua e categorizada de 3 formas, sendo elas: Baixo, Moderado, Alto:

- Baixo: não realiza atividade física ou realiza, mas não atinge o mínimo das categorias moderado ou alto;
- Moderado: 3 ou mais dias de atividade vigorosa de pelo menos 20 minutos por dia ou 5 ou mais dias de atividade de intensidade moderada e/ou caminhada de pelo menos 30 minutos por dia ou 5 ou mais dias de qualquer combinação de caminhada, intensidade moderada ou atividade vigorosa, alcançando pelo menos 600 MET-minutos/semana;
- Alto: atividade vigorosa de intensidade em, pelo menos, 3 dias, acumulando pelo menos 1500 minutos MET/semana ou 7 ou mais dias de qualquer combinação de caminhada, moderada ou intensidade vigorosa acumulando pelo menos 3000 MET-

minutos/semana (IPAQ, 2005).

Processamento dos dados e análise estatística

Os dados foram tabulados no programa Excel e analisados no programa SPSS versão 20.0 (SPSS, Chicago, IL). Variáveis contínuas apresentaram distribuição normal. Para as variáveis contínuas, utilizou-se teste t para amostras independentes. Para as variáveis categóricas, utilizou-se teste qui-quadrado. Para todas as análises, considerou-se o nível de significância estatística e o erro alfa estabelecido foi de $P < 0,05$ bicaudal.

RESULTADOS

Setenta e seis mulheres foram incluídas neste estudo. Trinta e oito foram filhas de mulheres fibromiálgicas, porém as filhas não apresentaram diagnóstico para a síndrome, constituindo o grupo caso. Trinta e oito filhas de mulheres que não apresentavam diagnóstico para fibromialgia, sendo que as filhas também não apresentaram diagnóstico, caracterizaram o grupo controle do estudo. Avaliou-se a idade (anos), nível de escolaridade (anos de estudo) e índice de massa corporal (IMC), a fim de caracterizar epidemiologicamente a amostra. Além disso, essas características são importantes para identificar que ambos os grupos apresentavam o mesmo perfil de base. Como observamos na tabela 1, não houve diferença significativa (teste t, $P > 0,05$) entre os grupos nas características apresentadas.

Tabela 1- Características epidemiológicas da amostra (n=76).

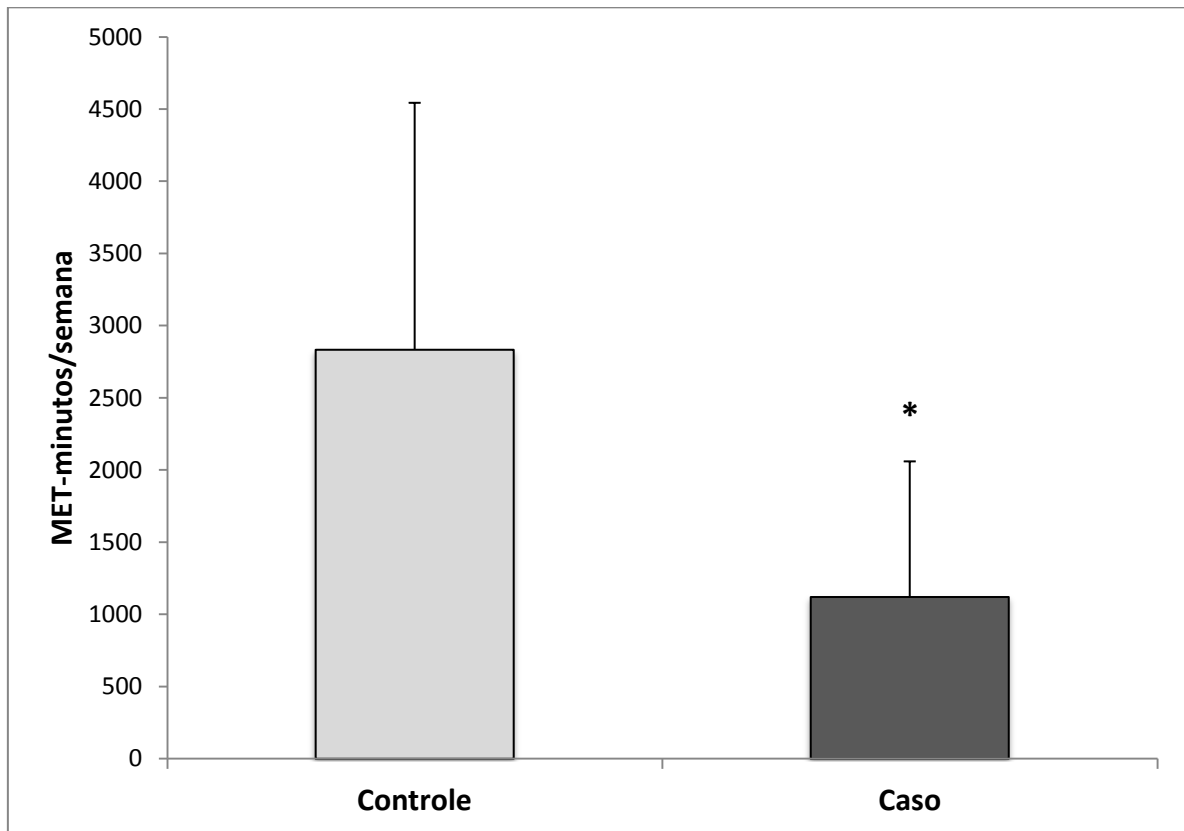
| Variable | Controle (n=38) | Casos (n=38) | P value* |
|----------------------------------|---------------------|---------------------|----------|
| | Média±Desvio Padrão | Média±Desvio Padrão | |
| Idade | 26.89±7.70 | 29.47±7.29 | 0.160 |
| Índice de Massa Corporal | 23.01±3.45 | 29.47±4.91 | 0.132 |
| Educação (anos de estudo) | 14.94±2.78 | 13.94±2.99 | 0.139 |

*Teste t para amostras independentes.

A figura 1 apresenta uma comparação dos níveis de atividade física em MET-minutos/semana entre os grupos controle e caso. Observamos uma diferença significativa, sendo que o grupo caso realiza menos atividade física se comparado ao grupo controle (teste t,

$P < 0,001$).

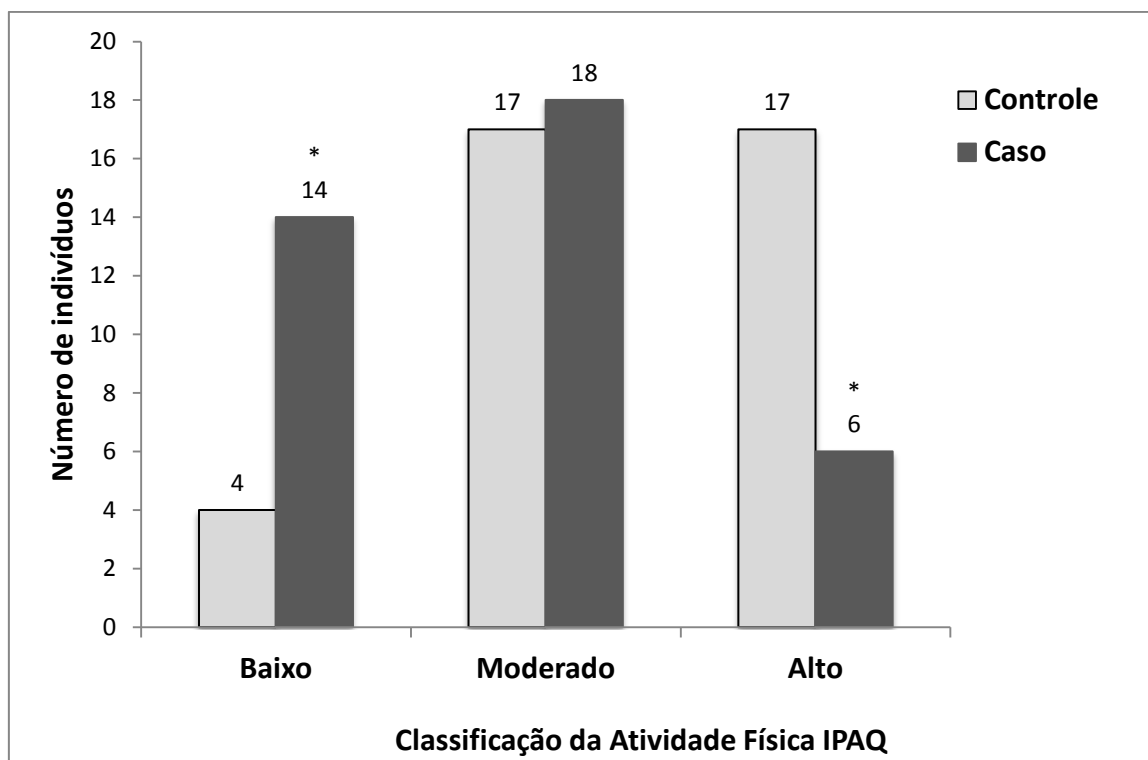
Figura 1: Comparação dos níveis de atividade física em MET-minutos/semana entre os grupos controle e caso.



*Teste t para amostras independentes, $P < 0,001$.

A figura 2 apresenta a classificação (categorias) dos níveis de atividade física. Quatro participantes do grupo controle foram classificadas com baixos níveis de atividade física se comparado ao grupo caso. Quatorze mulheres foram classificadas com baixos níveis de atividade física. Quando a classificação passa ao nível moderado, o número de indivíduos é semelhante. O grupo caso apresenta 18 participantes e o grupo controle, 17. Altos níveis de atividade física são demonstrados em 17 participantes da amostra do grupo controle e 6 no grupo caso. Observamos que o grupo caso apresenta níveis de atividade física de baixo a moderado, enquanto o grupo controle realiza atividades moderadas e de alta intensidade (qui-quadrado, $p = 0,013$).

Figura 2 - Classificação dos níveis de atividade física em MET-minutos/semana, entre os grupos controle e caso.



*Teste qui-quadrado, $P=0,013$.

DISCUSSÃO

Neste estudo, abordamos os níveis de atividade física em 76 mulheres filhas de fibromiálgicas e que não apresentavam a fibromialgia. O IPAQ foi categorizado em Baixo, Moderado, Alto, que correspondem aos níveis de atividade física, calculado em MET-minutos por semana. O perfil de base da amostra se apresentou idêntico. Observamos que o grupo caso apresentou menores níveis de atividade física se comparada ao grupo controle. Por mais que as mulheres do grupo caso ainda não tenham fibromialgia, já tem sido citado que indivíduos fibromiálgicos tendem a ter dificuldades com seu aspecto físico e funcional (Vural *et al.*, 2014), observando-se perda de força muscular e mecanismos de controle neuromuscular alterados (Larsson *et al.*, 2015; McLoughlin *et al.*, 2011; Busch *et al.*, 2013), em virtude de fadiga, e comportamentos tipo depressivos e ou ansiosos podem se manifestar (AMBROSE; GOLIGHTLY, 2015). Esses aspectos podem levar a pessoa aos poucos a uma redução gradativa nos níveis de atividade, corroborando para o aumento no impacto global da fibromialgia. Isso diminui a qualidade de vida, possibilitando um aumento na taxa de obesidade e acometendo a aptidão cardiorrespiratória. Contribui, também, para o desenvolvimento de quadros de fadiga e, conseqüentemente, dor. Portanto, interromper a atividade física pode agravar os aspectos gerais de saúde e agravar sintomas fibromiálgicos

(SEGURA-JIMÉNEZ *et al.*, 2015).

A atividade física e/ou exercício físico é um importante aliado no tratamento e prevenção da fibromialgia, (BUSCH *et al.*, 2013). Parece haver uma diminuição nos sintomas de fadiga, incapacidade funcional e melhoria nas regiões sensório-motoras (FLODIN *et al.*, 2015). Além disso, melhora o estado geral de saúde, consequentemente trazendo benefícios fisiológicos que podem ser benéficos para a pessoa com fibromialgia, diminuindo os sintomas dolorosos (AMBROSE; GOLIGHTLY, 2015; FLODIN *et al.*, 2015; DAENEN *et al.*, 2015). Esse pode ser um importante ponto em nossos resultados, pois o grupo caso já apresentava níveis diminuídos de atividade física se comparado ao controle. O que é importante observar em nossos resultados é que ambos os grupos realizam atividade física, porém o que estamos analisando são os níveis de atividade. O que percebemos foi que o grupo caso se encaixa em níveis moderados a baixos, enquanto o grupo 2 demonstra uma similaridade nos níveis de atividade física moderada e intensa. Uma possibilidade que não deve ser desprezada é que a frequência de atividade física de algumas participantes pode estar diminuindo ao longo dos anos, devido aos aspectos sintomáticos de caráter emocional e funcional, corroborando para a manifestação de quadros dolorosos e alterações comportamentais, o que impede a manutenção de uma frequência maior de atividade. Diante disso, torna-se necessário orientar e controlar a intensidade das atividades, otimizando seus benefícios e trabalhando a compreensão dos estímulos juntamente com o indivíduo (SORIANO-MALDONADO *et al.*, 2015). Dessa maneira, poderíamos trabalhar os aspectos motivacionais, importantes na adesão da prática de atividade física ou exercício físico, para que a pessoa possa realizar a prática de maneira mais consciente (CALDWELL *et al.*, 2014). Estimular a atividade física e/ou exercício físico para pessoas fibromiálgicas parece ser um caminho interessante sob o ponto de vista que poderiam ser atribuídos os benefícios da atividade física a esse grupo de indivíduos, melhorando sua qualidade de vida (BOOMERSHINE, 2015).

O exercício físico ou atividade física é um dos tratamentos indicados para a fibromialgia. Quando sugerido, tem como objetivo principal diminuir o sedentarismo, melhorar a capacidade funcional e os sintomas, entretanto é importante analisar as possibilidades individuais, bem como o tipo de atividade (SEVIMLI *et al.*, 2015).

CONCLUSÃO

Os resultados demonstram que o grupo caso apresentou menores níveis de atividade física em relação ao grupo controle, porém as filhas das mulheres fibromiálgicas não têm

diagnóstico para síndrome. Esses resultados são importantes, pois podemos sugerir que mesmo que essas mulheres não apresentem os sintomas de quadros dolorosos, elas podem estar sofrendo alterações comportamentais associadas à síndrome.

Pelos aspectos mencionados, não podemos descartar que essas alterações podem gerar indisposição durante a rotina e consequente diminuição nos seus níveis de atividade. Dessa forma, entendemos que há um comprometimento funcional que pode estar alterando as vias centrais da dor.

É importante realizar um trabalho de conscientização para uma melhor compreensão por parte das pessoas com a síndrome da fibromialgia e suas filhas. Além disso, uma investigação com filhas de mulheres fibromiálgicas pode contribuir para uma melhor qualidade de vida.

Contudo, realizar atividade física ou exercício físico se torna um importante aliado para diminuir o sedentarismo, melhorar os aspectos fisiológicos, emocionais e funcionais da população, demonstrando seus benefícios. Assim, integra-se as atividades físicas como parte do tratamento e prevenção para a síndrome da fibromialgia.

Agradecimentos

O presente estudo recebeu o apoio do Programa de Pós-Graduação do Centro Universitário La Salle (UNILASALLE); Grupo de Pesquisa de Pós-Graduação do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, FIPE (GPPG 14-0635); Laboratório da Dor e Neuromodulação do Hospital de Clínicas de Porto Alegre; Ambulatório de Tratamento da Dor e Medicina Paliativa do HCPA e Centro de Pesquisa Clínica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

REFERÊNCIAS

- AMBROSE, K.R.; GOLIGHTLY, Y.M. Physical exercise as non-pharmacological treatment of chronic pain: Why and when. **Best Pract Res Clin Rheumatol**. 2015;29(1):120-30.
- BARDAL, E.M.; ROELEVELD, K.; MORK, P.J. Aerobic and cardiovascular autonomic adaptations to moderate intensity endurance exercise in patients with fibromyalgia. **J Rehabil Med**. 2015; 18;47(7):639-46.
- BOOMERSHINE, C.S.. Fibromyalgia: the prototypical central sensitivity syndrome. **Curr Rheumatol Rev**. 2015;11(2):131-45.
- BUSCH, A.J.; WEBBER, S.C.; RICHARDS, R.S.; BIDONDE, J.; SCHACHTER, C.L.; SCHAFER, L.A, et al. Resistance exercise training for fibromyalgia. **Cochrane Database Syst Rev**. 2013;12:CD010884.

BUSCH, A.J.; BARBER, K.A.; OVEREND, T.J.; PELOSO, P.M.; SCHACHTER, C.L. Exercise for treating fibromyalgia syndrome. **Cochrane Database Syst Rev.** 2007;4:CD003786.

BUSCH, A.J.; SCHACHTER, C.L.; OVEREND, T.J.; PELOSO, P.M.; BARBER, K.A. Exercise for fibromyalgia: a systematic review. **J Rheumatol.** 2008;35:1130–1144.

CARVILLE, S.F.; ARENDT-NIELSEN, S.; BLIDDAL, H.; BLOTMAN, F.; BRANCO, J.C.; BUSKILA, D, et al. EULAR evidence-based recommendations for the management of fibromyalgia syndrome. **Ann Rheum Dis.** 2008;67:536–541.

CALDWELL HOOPER, A.E.; BRYAN, A.D.; HAGGER, M.S. What keeps a body moving? The brain-derived neurotrophic factor val66met polymorphism and intrinsic motivation to exercise in humans. **J Behav Med.** 2014;37(6):1180-92.

CLAUW, D.J.; Fibromyalgia: a clinical review. **JAMA.** 2014 ;16;311(15):1547-55.

DAENEN, L.; VARKEY, E.; KELLMANN, M.; NIJS, J. Exercise, not to exercise, or how to exercise in patients with chronic pain? Applying science to practice. **Clin JPain.** 2015; 31 (2):108-14.

DURUTURK, N.; TUZUN, E.H.; CULHAOGLU, B. Is balance exercise training as effective as aerobic exercise training in fibromyalgia syndrome? **Rheumatol Int.** 2015; 35 (5):845-54.

FLODIN, P.; MARTINSEN, S.; MANNERKORPI, K.; LÖFGREN, M.; BILEVICIUTE-LJUNGAR, I.; KOSEK, E.; FRANSSON, P. Normalization of aberrant resting state functional connectivity in fibromyalgia patients following a three month physical exercise therapy. **Neuroimage Clin.** 2015; 18;9:134-9

GENC, A.; TUR, B.S.; AYTUR, Y.K.; OZTUNA, D.; ERDOGAN, M.F. Does aerobic exercise affect the hypothalamic-pituitary-adrenal hormonal response in patients with fibromyalgia syndrome? **J Phys Ther Sci.** 2015;27(7):2225-31.

GIANNOTTI, E.; KOUTSIKOS, K.; PIGATTO, M.; RAMPUDDA, M.E.; DORIA, A.; MASIERO, S. Medium-/long-term effects of a specific exercise protocol combined with patient education on spine mobility, chronic fatigue, pain, aerobic fitness and level of disability in fibromyalgia. **Biomed Res Int.** 2014;2014:474029.

HÄUSER, W.; THIEME, K.; TURK, D.C. Guidelines on the management of fibromyalgia syndrome—a systematic review. **Eur J Pain.** 2010;14:5–10.

IPAQ. International Physical Activity Questionnaire. **Guidelines for data processing and analysis of the International Physical Activity Questionnaire (IPAQ): Short and long forms.** IPAQ, 2005. Disponível em: <<http://www.ipaq.ki.se/scoring.pdf>>. Acesso em: 30 out. 2014.

JENSEN, K.B.; SRINIVASAN, P.; SPAETH, R.; TAN, Y.; KOSEK, E.; PETZKE, F.; CARVILLE, S.;FRANSSON, P.; MARCUS, H.; WILLIAMS, S.C.; CHOY, E.; VITTON, O.; GRACEY, R.; INGVAR, M.; KONG, J. Overlapping structural and functional brain

changes in patients with long-term exposure to fibromyalgia pain. **Arthritis Rheum.** 2013;65(12):3293-303

KALETH, AS.; SLAVEN, J.E.; ANG, D.C. Does increasing steps per day predict improvement in physical function and pain interference in adults with fibromyalgia? **Arthritis Care Res (Hoboken)**. 2014;66(12):1887-94..

LARSSON, A.; PALSTAM, A.; LÖFGREN, M.; ERNBERG, M.; BJERSING, J.; BILEVICIUTE-LJUNGAR, I.; GERDLE, B.; KOSEK, E.; MANNERKORPI, K. Resistance exercise improves muscle strength, health status and pain intensity in fibromyalgia--a randomized controlled trial. **Arthritis Res Ther.** 2015; 18;17:161.

LATORRE ROMÁN, PÁ.; SANTOS E CAMPOS, M.A.; GARCÍA-PINILLOS, F. Effects of functional training on pain, leg strength, and balance in women with fibromyalgia. **Mod Rheumatol.** 2015; 28:1-5.

MCLOUGHLIN, M.J.; COLBERT, L.H.; STEGNER, A.J.; COOK, D.B. Are women with fibromyalgia less physically active than healthy women? **Med Sci Sports Exerc.** 2011; 43:905–912.

NELSON, N.L. Muscle strengthening activities and fibromyalgia: a review of pain and strength outcomes. **J Bodyw Mov Ther.** 2015; 19(2):370-6.

O'CONNOR, S.R.; TULLY, M.A.; RYAN, B.; BLEAKLEY, C.M.; BAXTER, G.D.; BRADLEY, J.M.; MCDONOUGH, SM. Walking exercise for chronic musculoskeletal pain: systematic review and meta-analysis. **Arch Phys Med Rehabil.** 2015; 96(4):724-734.e3.

SABHARWAL, R.; RASMUSSEN, L.; SLUKA, K.A.; CHAPLEAU, M.W. Exercise prevents development of autonomic dysregulation and hyperalgesia in a mouse model of chronic muscle pain. **Pain.** 2015; 13.

SEGURA-JIMÉNEZ, V.; CASTRO-PIÑERO, J.; SORIANO-MALDONADO, A.; ÁLVAREZ-GALLARDO, I.C.; ESTÉVEZ-LÓPEZ, F.; DELGADO-FERNÁNDEZ, M.; CARBONELL-BAEZA, A.; AL-ÁNDALUS. project.. The association of total and central body fat with pain, fatigue and the impact of fibromyalgia in women; role of physical fitness. **Eur J Pain.** 2015.

SEVIMLI, D.; KOZANOGLU, E.; GUZEL, R.; DOGANAY, A. The effects of aquatic, isometric strength-stretching and aerobic exercise on physical and psychological parameters of female patients with fibromyalgia syndrome. **J Phys Ther Sci.** 2015; 27(6):1781-6.

SIL, S.; THOMAS, S.; DICESARE, C.; STROTMAN, D.; TING, T.V.; MYER, G.; KASHIKAR-ZUCK, S. Preliminary evidence of altered biomechanics in adolescents with juvenile fibromyalgia. **Arthritis care res (Hoboken)**. 2015; 67(1):102-11.

SORIANO-MALDONADO, A.; RUIZ, JR.; APARICIO, V.A.; ESTÉVEZ-LÓPEZ, F.; SEGURA-JIMÉNEZ, V.; ÁLVAREZ-GALLARDO, I.C.; CARBONELL-BAEZA, A.; DELGADO-FERNÁNDEZ, M.; ORTEGA, F.B. Association of Physical Fitness with Pain in Women with Fibromyalgia: The al-Ándalus project. **Arthritis Care Res (Hoboken)**. 2015.

STAUD, R.; ROBINSON, M.E.; PRICE, D.D. Isometric exercise has opposite effects on central pain mechanisms in fibromyalgia patients compared to normal controls. **Pain**. 2005;118:176–184.

THEOHARIDES, T.C.; TSILIONI, I.; ARBETMAN, L.; PANAGIOTIDOU, S.; STEWART, J.M.; GLEASON, R.M.; RUSSELL, I.J. Fibromyalgia Syndrome in Need of Effective Treatments. **J Pharmacol Exp Ther**. 2015;355(2):255-63.

VINCENT, A.; WHIPPLE, M.O.; LOW, P.A.; JOYNER, M.; HOSKIN, T.L. Patients With Fibromyalgia Have Significant Autonomic Symptoms But Modest Autonomic Dysfunction. **PM R**. 2015; pii: S1934-1482(15)00969-7.

VURAL, M.; BERKOL, T.D.; ERDOGDU, Z.; PEKEDIS, K.; KUÇUKSERAT, B.; AKSOY, C.; Evaluation of the effectiveness of an aerobic exercise program and the personality characteristics of patients with fibromyalgia syndrome: a pilot study. **J Phys Ther Sci**. 2014; 26(10):1561-5.

YANG, B.; YI, G.; HONG, W.; BO, C.; WANG, Z.; LIU, Y.; XUE, Z.; LI, Y. Efficacy of acupuncture on fibromyalgia syndrome: a meta-analysis. **J Tradit Chin Med**. 2014; 34(4):381-91.

ZAMUNÉR, A.R.; ANDRADE, C.P.; FORTI, M.; MARCHI, A.; MILAN, J.; AVILA, M.A.; CATAI, A.M.; PORTA, A.; SILVA, E. Effects of a hydrotherapy programme on symbolic and complexity dynamics of heart rate variability and aerobic capacity in fibromyalgia patients. **Clin Exp Rheumatol**. 2015; 33(1 Suppl 88):S73-81.

4. PRODUTO SOCIAL

4.1 Folder

Durante a definição dos procedimentos de coleta de dados, foi elaborado um informativo. O objetivo foi distribuir aos participantes do estudo um conteúdo esclarecendo, de uma forma ilustrativa, as definições e características básicas sobre a doença. O conteúdo se propõe informar às pessoas que a fibromialgia pode estar associada a outras patologias. Além disso, a doença pode sofrer interferência de fatores ambientais, psicológicos e genéticos.

Foi abordada a importância de realizar um levantamento do histórico clínico, como ação indispensável para exames físicos e estudos complementares. Assim, as pessoas podem ser direcionadas a um tratamento adequado, desde as terapias não medicamentosas até a adesão de tratamento medicamentoso.

O instrumento apresentado pode ser facilmente compreendido, uma vez que buscou-se associar o conteúdo nele exposto às ilustrações do cotidiano das pessoas. Isso pode ser importante sob o ponto de vista de que mais pessoas poderão ter acesso a essas informações de maneira simples. O conteúdo é apresentado de forma resumida, sendo um atrativo visual, mantendo a atenção do leitor. (Ver anexos 1 e 2)

4.2 Vídeo

Este estudo assumiu o compromisso de esclarecer, de maneira objetiva ao público, informações relevantes sobre a fibromialgia. Através de uma linguagem de fácil compreensão, foi elaborado um vídeo. Nele, busca-se instigar não só as pessoas acometidas pela síndrome, mas também os indivíduos saudáveis, sobre a importância da prática de atividade física e/ou exercício físico como meio de promover a saúde e bem-estar.

Nesse vídeo, sugere-se uma série de alongamentos. Pensando nos fatores limitantes, sejam eles de estado funcional do indivíduo, espaço físico ou mesmo falta de tempo na rotina diária, o vídeo estimula as pessoas a realizarem uma série de exercícios. Esses podem ser realizados em um pequeno espaço físico em qualquer momento do dia, em casa ou na pausa do trabalho. Com o auxílio de uma cadeira, são realizados exercícios de alongamentos para membros superiores e inferiores. Foi sugerida uma rotina de exercícios que a pessoa poderá executar de forma confortável.

É importante ressaltar que os exercícios contidos nesse vídeo são apenas uma sugestão diante de algumas possibilidades das quais, hoje, o tratamento para pessoas com fibromialgia pode dispor.

Cabe salientar que a equipe multidisciplinar responsável por acompanhar o indivíduo em suas avaliações periódicas deve sugerir o tipo de atividade física ou exercício físico, bem

como a duração, intensidade e frequência indicadas para cada caso. Dessa forma, o princípio da individualidade biológica é respeitado.

Essa interação entre equipe multidisciplinar e a prática de atividade física realizada com orientação adequada pode otimizar os resultados e melhorar a capacidade funcional das pessoas acometidas pela síndrome da fibromialgia.

Segue o link para acesso ao vídeo no youtube:

<https://youtu.be/MF95i9XXTJE>

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Após a realização desse estudo, os principais resultados e considerações dessa dissertação foram:

- Mulheres filhas de pacientes fibromiálgicas, mas que não apresentam diagnóstico para a síndrome tem maior catastrofismo, comportamento tipo depressivo em comparação com o grupo controle.
- O catastrofismo e depressão causam alterações comportamentais e emocionais. Isso modifica a homeostase, pode gerar fadiga, dores musculares, e comprometer a capacidade funcional. Mulheres do grupo caso apresentaram alterações comportamentais comuns à fibromialgia.
- O estudo avaliou os níveis de BDNF como um possível marcador bioquímico nos processos da dor e, não encontrou diferença significativa entre os grupos. A ausência de sintomas, como fadiga, quadros dolorosos não desencadearam alterações na homeostase suficientes para iniciar um mecanismo de resposta do sistema nervoso.
- O CPM demonstrou haver possíveis modificações no sistema descendente em suas vias de modulação da dor no grupo caso. Esse resultado reforça o potencial que o CPM como um instrumento de avaliação da dor em pacientes que ainda não manifestaram os sintomas. Os achados são importantes para a realização de estudos que possam iniciar um acompanhamento a filhas de fibromiálgicas tão logo suas mães recebam o diagnóstico.
- A Escala Numérica da Dor, durante a aplicação do CPM demonstrou valores mais negativos no grupo controle. O grupo controle apresenta um sistema modulador descendente da dor mais potente se comparados ao grupo caso. Isso reforça a importância nesse estudo da realização do CPM e a utilização do mesmo para realizar avaliações em filhas de pacientes com fibromilgia que não tenham o diagnóstico.

- O grupo caso já apresenta sensibilização central, ou no mínimo alteração nas vias da dor. Assim, o mecanismo de inibição da dor no grupo caso perde potencia. Caracterizando a perda de eficácia no mecanismo de inibição da dor endógena.
- O grupo caso apresentou menores níveis de atividade física, enquanto o grupo controle pratica atividades de moderada à alta intensidade. Mesmo que ambos os grupos não tenham diagnóstico para fibromialgia, o grupo caso pode estar começando a sofrer impacto global. Pode haver um comprometimento funcional e este estar alterando as vias centrais da dor.

ANEXO -1

PRESENÇA DE DOENÇAS REUMATOLÓGICAS AUMENTAM OS RISCOS NO DESENVOLVIMENTO DE FIBROMIALGIA, SÃO ELAS:

- Osteoartrite.
- Lúpus.
- Artrite reumatóide.

DIAGNÓSTICO

INTENSIDADE DA DOR NAS ÁREAS CORPORAIS.



REALIZAR LEVANTAMENTO DO HISTÓRICO CLÍNICO

EXAMES FÍSICOS

ESTUDOS COMPLEMENTARES

TRATAMENTO

USO DE MEDICAMENTOS PARA

- DOR
- SISTEMA NERVOSO
- SONO



IMPORTANTE: SOB ORIENTAÇÃO MÉDICA.

TERAPIAS NÃO MEDICAMENTOSAS

- REALIZAR EXERCÍCIOS FÍSICOS



- ACUPUNTURA
- MASSAGENS
- HIGIENE DO SONO



INFORMAÇÕES

HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE
MESTRADO EM SAÚDE E DESENVOLVIMENTO HUMANO – UNILASALLE
ELABORADO POR: RÉGIS JÚNIOR MUNIZ
ORIENTAÇÃO: PROFª. DIRIANRESSA DE SOUZA



VOCÊ SABE O QUE É
SÍNDROME DA FIBROMIALGIA





ANEXO - 2

DOR GENERALIZADA POR TODO O CORPO



ACOMETE O SISTEMA MUSCULOESQUELÉTICO

- Caracterização por um quadro de dor com períodos de longa duração e intensidades variadas.

VOCÊ SABIA QUE 2% A 4% DA POPULAÇÃO APRESENTAM FIBROMIALGIA?

- Pois é ! E a proporção de casos é a de 9 mulheres para 1 caso em homens.

- Manifesta-se em todas as idades, sendo mais comum nos adultos.



- Sem causa esclarecida.

A FIBROMIALGIA NÃO TEM CURA !

SINTOMAS DA SÍNDROME DA FIBROMIALGIA

- Dor a mais de 6 meses em todo o corpo, apresentando maior sensibilidade aos estímulos dolorosos, principalmente ao frio.



- FADIGA
- ANSIEDADE
- DEPRESSÃO



- ALTERAÇÕES NO SONO
- DISFUNÇÃO SEXUAL

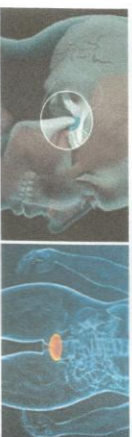


- CONCENTRAÇÃO E MEMÓRIA DIMINUIDAS



A FIBROMIALGIA PODE SE MANIFESTAR ACOMPANHADA POR OUTRAS PATOLOGIAS:

- DESORDENS TEMPOROMANDIBULARES
- BEXIGA IRRITÁVEL



- DOR PÉLVICA CRÔNICA
- ENXAQUECA



- SÍNDROME DO INTESTINO IRRITÁVEL



COMO PODEMOS DESENVOLVER FIBROMIALGIA

Pessoas com predisposição genética.

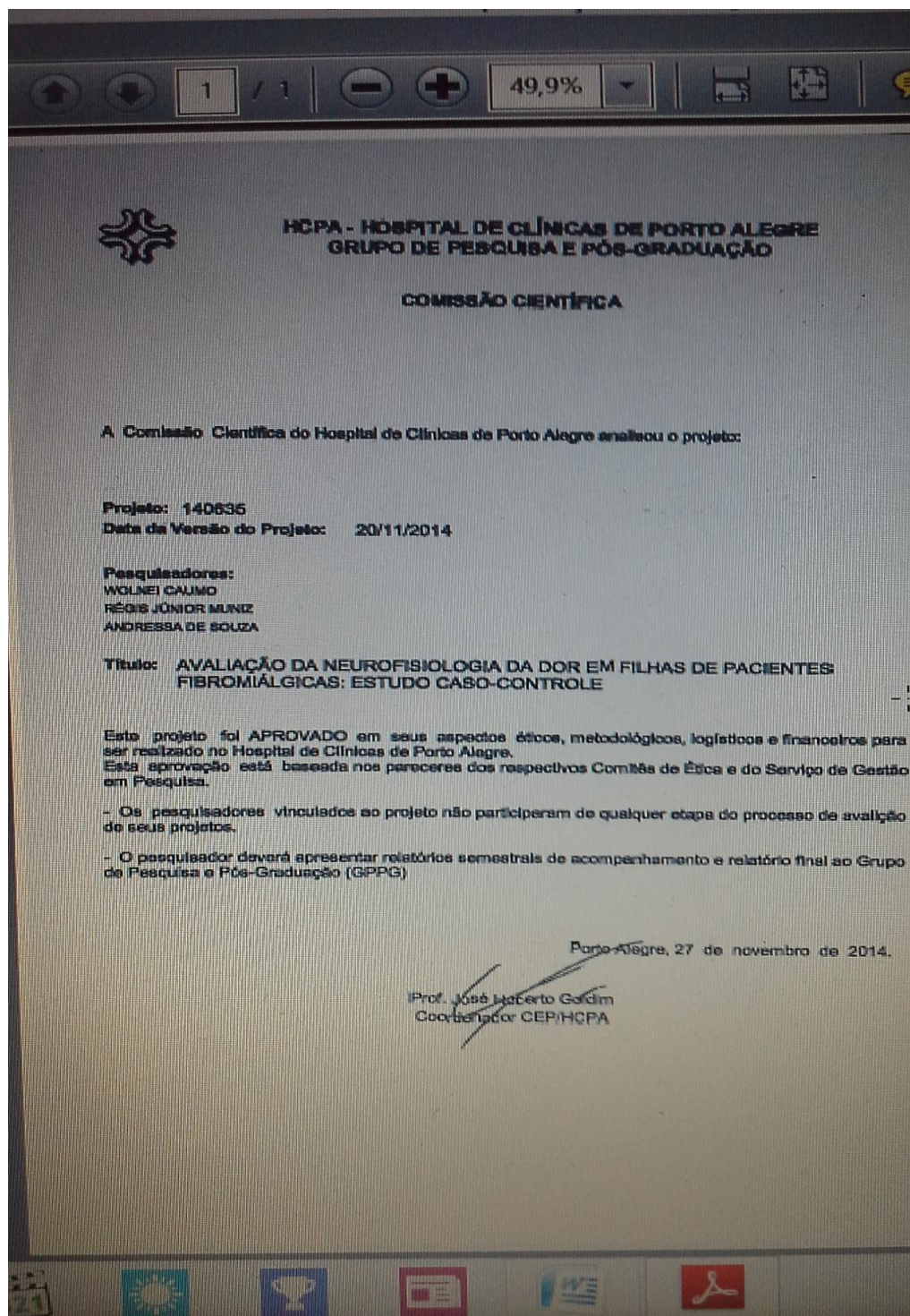
Alterações no sistema nervoso.

Fatores psicológicos associados ao estresse.

Alterações ambientais. Traumas de infância.

Lesões físicas. Processos infecciosos e inflamatórios.

ANEXO – 3



APENDICES

APÊNDICE A - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Prezada Senhora:

Você está sendo convidada a participar do estudo: “**AVALIAÇÃO DA NEUROFISIOLOGIA DA DOR EM FILHAS DE PACIENTES FIBROMIALGICAS: ESTUDO CASO-CONTROLE**”.

JUSTIFICATIVA

Os estudos sobre neurobiologia da dor trazem temas instigantes aos pesquisadores da área da saúde. A fibromialgia é uma síndrome que pode estar associada ao polimorfismo BDNF Val66Met, uma variação genética. Acomete predominantemente o sexo feminino. Dessa forma, o estudo busca analisar se há herança genética de mãe para filha. Portanto, o estudo visa contribuir significativamente para o enriquecimento dos conhecimentos científicos envolvidos na área de desenvolvimento humano e no processo saúde-doença.

OBJETIVOS DO ESTUDO

O estudo busca avaliar filhas de mulheres com síndrome fibromiálgica e a existência de possíveis heranças genéticas do polimorfismo BDNF (Val66Met).

EXPLICAÇÃO DOS PROCEDIMENTOS

Primeiramente faremos questionários em relação a dor e seus pensamentos, depois será realize da uma coleta de sangue para avaliação genética (referente ao polimorfismo relacionado à dor, o polimorfismo do BDNF – fator neurotrófico derivado do cérebro) e substâncias que estão sendo pesquisadas na dor (BDNF). Depois será avaliado o seu limiar de dor através de pressão e temperatura. Para o limiar de dor por pressão será utilizado o aparelho algômetro, que irá gerar uma pressão no dorso do seu antebraço, a qual será interrompida na primeira sensação de dor. A dor por temperatura será realizada através de um aparelho que aquece, o qual você poderá, apertando um botão, interromper o aquecimento no momento que sentir a primeira sensação de calor e posteriormente dor. Todos os estímulos

foram cuidadosamente escolhidos para produzir essa sensação sem causar qualquer dano ao seu corpo. Nesse dia, você precisará de 1h de disposição e estar no Centro de Pesquisa Clínica do HCPA.

RISCOS E CUSTOS

Você não terá custos ou despesas pela participação neste estudo. Os riscos pela sua participação no estudo não são conhecidos, mas poderá haver desconforto ao responder aos questionários.

Na coleta de sangue você poderá sentir um pequeno desconforto pela picada da agulha, mas este procedimento (coleta de sangue) será realizado por profissional treinado.

BENEFÍCIOS

O conhecimento de fatores que influenciam no tratamento da dor pode ajudar a definir formas de melhorar o sucesso deste tratamento, tanto para você quanto para outras pessoas.

DIVULGAÇÃO DOS RESULTADOS

A coleta de dados se dará em um único momento. Porém, se nas respostas apresentadas no preenchimento dos questionários forem detectados possíveis traços de ansiedade e/ou depressão, será sugerido que você procure um atendimento de saúde. Em relação aos parâmetros laboratoriais, as mensurações utilizadas neste estudo não possuem finalidade de diagnóstico, somente de pesquisa, por este motivo as análises do estudo retornarão à você como resultado geral (resumido).

DIREITO DE DESISTÊNCIA

Você poderá desistir de participar a qualquer momento da pesquisa, sem qualquer prejuízo.

CONFIDENCIALIDADE

Todas as informações pessoais (dados de identificação) serão mantidas em sigilo. Os

resultados deste estudo poderão ser publicados com finalidade científica de forma anônima. Os questionários e achados obtidos com este estudo serão armazenados por um período de cinco anos e posteriormente serão incinerados.

CONTATO DOS PESQUISADORES

Caso tenha alguma dúvida, poderá entrar em contato com os pesquisadores através dos telefones: Dr. Wolnei Caumo (2º andar do HCPA Laboratório de Dor & Neuromodulação - sala 2201E – telefone 3359-8083) ou ainda, com o Comitê de Ética e Pesquisa do Hospital de Clínicas - telefone 3359-8304 – das 8h às 17h.

CONSENTIMENTO

Este Termo de Consentimento Livre e Esclarecido será fornecido uma via para a você e outra via será arquivada pelo pesquisador.

Declaro ter lido – ou me foi lido – as informações acima antes de assinar este formulário. Foi-me dada ampla oportunidade de fazer perguntas, esclarecendo minhas dúvidas. Por este instrumento, torno-me parte voluntariamente, do presente estudo.

Telefones para contato: _____

Nome do participante do estudo: _____

Assinatura da participante do estudo: _____

Nome do pesquisador responsável: _____

Assinatura do pesquisador responsável: _____

_____, ____ de _____ de 20____.

PRODUÇÃO CIENTÍFICA DURANTE O PERÍODO DE MESTRANDO

Produção científica durante o período de mestrando (2014-2015)

- Apresentação Oral na XI Semana Científica Unilasalle – SEFIC, promovida pela diretoria de Extensão, Pós-Graduação e Pesquisa do Centro Universitário La Salle, no período de 20 a 22 de outubro de 2015, com o trabalho intitulado **“PENSAMENTO CATASTRÓFICO DA DOR EM FILHAS DE MULHERES COM FIBROMIALGIA ESTUDO CASO-CONTROLE”**, de autoria de RÉGIS JÚNIOR MUNIZ, coautoria de ANA MARIA LIMA DO REGO ABREU, JAIRRO ALBERTO DUSSAN-SARRIA, WOLNEI CAUMO, ISADORA ARONIS SODRE, orientado por ANDRESSA DE SOUZA.
- Publicação na Revista Saúde e Desenvolvimento Humano 2014 Nov. 30; 2(2): p. 51-60. Centro Universitário La Salle, editora Unilasalle, com o número ISSN 2317-8582, artigo intitulado **“DOR, ANSIEDADE E BULLYING: A EDUCAÇÃO FÍSICA COMO PROMOÇÃO E PREVENÇÃO EM SAÚDE A ADOLESCENTES”**, **“PAIN, ANXIETY AND BULLYING: PHYSICAL EDUCATION AS PROMOTION AND PREVENTION IN ADOLESCENT HEALTH”** de autoria de RÉGIS JÚNIOR MUNIZ, orientado por ANDRESSA DE SOUZA.
- Apresentação Oral na III JORNADAS MERCOSUL, realizada no Centro Universitário La Salle, no período de 10 a 12 de novembro de 2014, com o trabalho intitulado **“DOR, ANSIEDADE E BULLYING: A EDUCAÇÃO FÍSICA COMO PROMOÇÃO E PREVENÇÃO EM SAÚDE A ADOLESCENTES”** de autoria de RÉGIS JÚNIOR MUNIZ, orientado por ANDRESSA DE SOUZA.
- Apresentação Oral na X Semana Científica Unilasalle – SEFIC, promovida pela diretoria de Extensão, Pós-Graduação e Pesquisa do Centro Universitário La Salle, no período de 21 a 23 de outubro de 2014, com o trabalho intitulado **“AVALIAÇÃO DE LIMIARES DE DOR E SISTEMA MODULATÓRIO DESCENDENTE DE FILHAS DE PACIENTES FIBROMIÁLGICAS COMPARADO A FILHAS DE SAUDÁVEIS”**, de autoria de RÉGIS JÚNIOR MUNIZ, orientado por ANDRESSA DE SOUZA.

- A Coordenadora do Setor de Registro e Controle Acadêmico do Centro Universitário La Salle – Unilasalle – Canoas/RS, atesta que RÉGIS JÚNIOR MUNIZ, prestou Exame de Proficiência em Língua Espanhola no dia 18 de julho de 2014, conforme Edital nº 08/2014, sendo considerado PROFICIENTE para atendimento às exigências dos cursos de Mestrado ou Doutorado.
- Professor Ministrante do 40º ENAPEF, ENCONTRO NACIONAL DOS PROFISSIONAIS DE EDUCAÇÃO FÍSICA E 24º CONGRESSO CIENTÍFICO DE EDUCAÇÃO FÍSICA, no período de 10 a 13 de abril de 2014 na cidade de Capão da Canoa/RS, totalizando 16 horas/aula.