



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

Ana Maria Lima do Rêgo de Abreu

**LIMIARES DE DOR, NÍVEIS SÉRICOS E VARIANTES GENÉTICAS
DE SEROTONINA EM FIBROMIALGIA: UMA ASSOCIAÇÃO DE
BASE FAMILAR**

CANOAS-RS, 2016.

ANA MARIA LIMA DO RÊGO DE ABREU

**LIMIARES DE DOR, NÍVEIS SÉRICOS E VARIANTES GENÉTICAS
DE SEROTONINA EM FIBROMIALGIA: UMA ASSOCIAÇÃO DE
BASE FAMILAR**

Dissertação apresentada como requisito parcial
para obtenção do título 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-RS, 2016

ANA MARIA LIMA DO RÊGO DE ABREU

**LIMIARES DE DOR, NÍVEIS SÉRICOS E VARIANTES GENÉTICAS DE
SEROTONINA EM FIBROMIALGIA: UMA ASSOCIAÇÃO DE BASE FAMILAR**

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 2016.

BANCA EXAMINADORA

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

Prof. Dr. Rafael Fernandes Zanin
UNILASALLE

Prof. Dr. Felipe Barreto Schuch
UNILASALLE

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

*A Davi, meu esposo,
Por todo incentivo, por
compartilhar a vida comigo
e dividir meus anseios!!*

AGRADECIMENTOS

Não poderia iniciar este agradecendo outro, senão a minha orientadora Dra Andressa de Souza por todos ensinamentos, por todas palavras de incentivo, por crer em mim quando eu mesma me fiz descrente diante dos percalços ao longo da construção deste trabalho.

A todas as participantes deste estudo pela disponibilidade, colaboração e confiança que depositaram na proposta da pesquisa.

Aos colegas Ana Cláudia, Rafael e Régis pela parceria, auxílio e ajuda ao longo desse trajeto.

A todos os funcionários do CPC do HCPA, em especial, Eloísa e Andréa, pela presteza e disponibilidade em ajudar, bem como Jefferson da UAMP.

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

Aos professores do Mestrado em Saúde e Desenvolvimento Humano do Centro Universitário La Salle (UNILASALLE), pela oportunidade de realizar esse aperfeiçoamento em minha vida acadêmica e profissional.

Aos amigos de turma, em especial Fernanda, Lúcia e Monique, pelas trocas de experiências e pelas risadas!

A Super equipe, sempre disposta a ajudar nos cuidados com Marina, minha mãe, Lúgia e sua mãe Edith, profe Tati e profe Elis, falta-me palavras, tamanha gratidão tenho por vocês!!

Às minhas amigas queridas, Rose por ter feito minha matrícula via procuração; Bianca, Juliana e Thaísa pelas hospedagens, caronas, pelos cafés, pelas risadas e encontros despreziosos. Adoro vocês!!

A todos que contribuíram, direta ou indiretamente, nessa minha trajetória do mestrado, seja por intenção, gesto ou palavra, muito obrigada!!!

RESUMO

A fibromialgia é uma síndrome caracterizada por dor crônica e difusa em pontos musculares anatomicamente definidos sem evidências de lesões ou sinais de patologia orgânica detectável em exames laboratoriais e de imagem. Caracteriza-se por dor crônica generalizada há mais de três meses e está associada com insônia, ansiedade, depressão, fadiga, parestesia, rigidez articular e alterações digestivas. O diagnóstico, é predominantemente clínico. Acomete preferencialmente mulheres entre 30 e 50 anos. Sua etiologia ainda não foi elucidada, porém o mecanismo patológico mais discutido é o de uma alteração na percepção da dor, mediada por neurotransmissores excitatórios e inibitórios no Sistema Nervoso Central, aspectos genéticos e situações de estresse. O objetivo desse estudo foi investigar a associação entre limiares de dor, níveis séricos e polimorfismos de serotonina em pacientes com fibromialgia e suas filhas. Trata-se de um estudo transversal, aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre-RS (HCPA), realizado no Laboratório de Dor e Neuromodulação do HCPA. Foram recrutadas 35 mulheres com diagnóstico de Fibromialgia e 39 filhas com idade superior a 18 anos sem o diagnóstico da patologia. Todas assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Foram utilizados os seguintes instrumentos: Questionário Sócio-Demográfico, Escala funcional de Dor, Inventário de Depressão de Beck (BDI-II), Escala de Ansiedade Traço-Estado (STAI), Escala de Catastrofismo, escala de Resiliência, Questionário da Qualidade de Sono de Pittsburgh, Limiar de dor à Pressão (Algômetro, Somedic AB, Stockholm, Sweden), Teste Sensorial Quantitativo (QST), Modulação da Dor Condicionada (CPM), Questionário Internacional de Atividade Física (IPAQ). Os polimorfismos do receptor serotonina (5HT2A) foram analisados em sangue pela técnica da reação em cadeia da polimerase em tempo real (RT-PCR). Os dados foram tabulados e analisados em programa estatístico SPSS versão 20.0. Os resultados demonstraram uma diferença significativa no perfil da dor crônica, comportamento do tipo depressivo, estado de ansiedade, catastrofismo total, resiliência e presença de distúrbio do sono, nos quais as mães obtiveram os maiores resultados. O CPM, mostrou diferenças significativas $P=0,003$, onde as mães apresentam maiores valores, indicando uma atividade menos eficiente do sistema de modulação descendente. No questionário IPAQ o resultado da amostra foi homogêneo evidenciando que ambos os grupos em sua prevalência é ativo. Níveis séricos de serotonina não apresentaram diferença significativa, enquanto o estradiol sim, $P<0,001$, com níveis maiores nas filhas. A análise dos polimorfismos do gene do 5-HT2A demonstrou frequências de 28,6%, 25,7 e 45,7% para os genótipos C/C, T/T e C/T

respectivamente, nas mães com fibromialgia, e de 25,7%, 17,1% e 57,1%, no grupo de filhas, sem diferenças significativas nos três genótipos entre mães e grupo filhas. Apesar da FM ser composta por múltiplas características que refletem em uma diversidade de causas, sendo a genética apontada como um importante fator, o estudo concluiu que o polimorfismo do receptor 5-HT_{2A} da serotonina não parece estar envolvido diretamente nos mecanismos de desenvolvimento da síndrome, assim, considerando seus fatores poligênicos novos estudos são necessários pois o entendimento da genética envolvida na FM pode levar a novos tratamentos, bem como a escolher medicações mais adequadas para um tratamento individualizado.

Palavras Chave: Fibromialgia, dor, polimorfismo, serotonina.

ABSTRACT

Fibromyalgia (FM) is a syndrome characterized by chronic and diffuse pain in anatomically defined muscle points without evidence of lesions or signs of organic pathology detectable in laboratory and imaging exams. It is characterized by chronic pain generalized for more than three months and is associated with insomnia, anxiety, depression, fatigue, paresthesia, joint stiffness and digestive alterations. Diagnosis is predominantly clinical. Women between 30 and 50 years are most often affected. Although the etiology is unknown, the most discussed pathological mechanism of Fibromyalgia is a change in the perception of pain, mediated by excitatory and inhibitory neurotransmitters in the Central Nervous System, with contribution from genetic and environmental factors. The aim of the study was to investigate the association between pain thresholds, serum levels and serotonin polymorphisms in patients with FM and their daughters. This is a cross-sectional study, approved by the Ethics and Research Committee of the Hospital das Clínicas of Porto Alegre, RS (HCPA), performed at the Pain & Neuromodulation Laboratory. Thirty-five women diagnosed with Fibromyalgia and 39 daughters over 18-years-old without the diagnosis, were recruited. All participants signed the Informed Consent Term. The following instruments were used: Socio-Demographic Questionnaire, Functional Pain Scale, Beck Depression Inventory (BDI-II), State-Trait Anxiety Inventory (STAI), Catastrophism Scale, Resilience Scale, Pittsburgh Sleep Quality Assessment (PSQI), Pressure Pain Threshold (Algometer, Somedic AB, Stockholm, Sweden), Quantitative Sensory Test (QST), Conditional Pain Modulation (CPM), and International Physical Activity Questionnaires (IPAQ). Polymorphisms of the serotonin receptor (5HT2A) were analyzed in blood by the real-time polymerase chain reaction technique (RT-PCR). Data were tabulated and analyzed in statistical software SPSS version 20.0. Results showed a significant difference in the chronic pain profile, depressive behavior, anxiety state, catastrophism, resilience and sleep disorder. Mothers revealed higher results in these evaluations. CPM showed significant differences ($P = 0.003$) in the mothers' high values versus the daughters, indicating less efficient activity in the descending modulatory system. IPAQ questionnaire results were homogeneous, evidencing that both groups are active. Serotonin serum levels did not present a significant difference. On the other hand, estradiol showed a significant difference ($P < 0.001$) as the levels were higher in the daughters. The analysis of the polymorphisms in the 5-HT2A gene showed frequencies of 28.6%, 25.7% and 45.7% for the C / C, T / T and C / T genotypes, respectively in the group patients with FM, and frequencies of 25.7%, 17.1% and 57.1% in the group of daughters, without significant

differences in the three genotypes between mothers and daughters. FM is likely composed of a diversity of causes, which includes genetics as an important factor. This study concluded that serotonin 5-HT_{2A} receptor polymorphisms do not seem to be directly involved in the developmental mechanisms of the syndrome. Thus, considering the polygenic factors, new studies are necessary to understand the genetics involved in FM and development of new treatments, as well as to choose medications more suitable for an individualized treatment.

Keywords: Fibromyalgia, pain, polymorphism, serotonin.

LISTA DE TABELAS

| | | |
|----------|---|----|
| Tabela 1 | Características epidemiológicas e clínicas da amostra | 38 |
| Tabela 2 | Perfil de características de dor de acordo com cada grupo..... | 39 |
| Tabela 3 | Perfil de comportamento depressivo, ansiedade, catastrofismo e resiliência | 40 |
| Tabela 4 | Índice de Qualidade de Sono..... | 41 |
| Tabela 5 | Algometria, QST, CPM e EAV segundo grupos | 42 |
| Tabela 6 | Avaliação do Questionário Internacional de Atividade Física (IPAQ) segundo os grupos..... | 43 |
| Tabela 7 | Uso de medicamentos em cada grupo..... | 43 |
| Tabela 8 | Níveis de Estradiol e Serotonina na amostra | 44 |
| Tabela 9 | Característica do Polimorfismo 5 HT2A na amostra | 44 |

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

| | |
|---------|---|
| ACR | Do inglês <i>American College of Rheumatology</i> |
| BDI-II | Inventário de Depressão de Beck –II |
| B-PCP:S | Escala do Perfil da Dor Crônica |
| BR-PSQI | Índice da Qualidade de Sono de Pittsburg |
| CID-10 | Código Internacional de Doenças |
| CNS | Conselho Nacional de Saúde |
| CPM | Modulação da Dor Condicionada |
| FM | Fibromialgia |
| GABA | Ácido Gama-Aminobutírico |
| HCPA | Hospital de Clínicas de Porto Alegre |
| HPA | Hipotálamo-Pituitária-Adrenal |
| HPT | Limiar de Dor ao Calor |
| IDG | Índice de Dor Generalizada |
| IASP | Associação Internacional para o Estudo da Dor |
| IPAQ | Questionário Internacional de Atividade Física – Versão Curta |
| MET | Equivalente Metabólico de Tarefa |
| NFA | Do inglês <i>National Fibromyalgia Association</i> |
| NPS | Escala Numérica da Dor |
| OMS | Organização Mundial de Saúde |
| PCR | Do inglês <i>Polymerase Chain Reaction</i> |
| PDC | Perfil da Dor Crônica |
| QST | Teste Sensorial Quantitativo |
| REM | Do inglês <i>rapid eye movement</i> |
| RS | Escala de Resiliência |
| SNC | Sistema Nervoso Central |
| SNP | Sistema Nervoso Periférico |
| SNAS | Sistema Nervoso Autônomo Simpático |
| SNS | Sistema Nervoso Simpático |
| SS | Severidade dos Sintomas |
| STAI | Inventário de Ansiedade Traço-Estado |
| TCC | Terapia Cognitiva Comportamental |

| | |
|-------|--|
| SP | Substância P |
| TCLE | Termo de Consentimento Livre e Esclarecido |
| 5HT2A | Receptor de serotonina |

SUMÁRIO

| | | |
|--------------|--|-----------|
| 1 | INTRODUÇÃO..... | 15 |
| 1.1 | Fibromialgia..... | 17 |
| 1.2 | Percepção da dor em Fibromialgia..... | 21 |
| <i>1.2.1</i> | <i>Limiares de dor</i> | <i>25</i> |
| <i>1.2.2</i> | <i>Alterações comportamentais</i> | <i>27</i> |
| 1.3 | Serotonina e variantes genéticas | 29 |
| 2.0 | OBJETIVOS..... | 32 |
| 2.1 | Objetivo Geral..... | 32 |
| 2.2 | Objetivos Específicos..... | 32 |
| 3 | METODOLOGIA..... | 33 |
| 3.1 | Aspectos éticos..... | 33 |
| 3.2 | Delineamento geral..... | 33 |
| 3.3 | Local..... | 33 |
| 3.4 | Recrutamento..... | 33 |
| <i>3.4.1</i> | <i>Critérios de inclusão.....</i> | <i>33</i> |
| <i>3.4.2</i> | <i>Critérios de exclusão.....</i> | <i>34</i> |
| 3.5 | Tamanho da mostra..... | 34 |
| 3.6 | Instrumentos e avaliações..... | 34 |
| 3.7 | Processamento de dados e análise estatística..... | 37 |
| 4 | RESULTADOS..... | 38 |
| 5 | DISCUSSÃO..... | 45 |
| 6 | PRODUTO SOCIAL..... | 50 |
| 6.1 | Aplicativo Móvel | 50 |
| 6.2 | Palestra | 51 |
| 7 | CONSIDERAÇÕES FINAIS..... | 53 |
| | REFERÊNCIAS..... | 55 |
| | ANEXO A..... | 66 |
| | ANEXO B..... | 67 |
| | ANEXO C..... | 68 |
| | ANEXO D | 69 |
| | APÊNDICE A - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido - TCLE..... | 70 |

| | |
|--|-----------|
| APÊNDICE B – Artigo Científico..... | 73 |
|--|-----------|

1. INTRODUÇÃO

A dor é considerada uma experiência sensorial, emocional, subjetiva e desagradável, difícil de quantificar e qualificar. É um fenômeno complexo, derivado de estímulos sensoriais ou lesões neurológicas que pode ser modificado pela memória, pelas expectativas e pelas emoções dos indivíduos (WILLIAMS; CLAUW, 2011). Uma variedade de outros fatores, pode influenciar na dor, incluindo maneiras para manejá-la e controlá-la, assim como os sinais vitais, as condições sócio econômicas, o contexto cultural, o sexo e as habilidades intelectuais ou cognitivas (SILVA; FILHO, 2012).

Define-se dor crônica como a dor contínua ou recorrente de duração mínima de três meses, sua função é de alerta e, muitas vezes, tem a etiologia incerta, não desaparece com o emprego dos procedimentos terapêuticos convencionais e é causa de incapacidades e inabilidades prolongadas (DI LORENZO *et al.*, 2012). Quando crônica, a dor deve ser vista como potente estressor físico e psicológico com efeitos de longo alcance nas funções psicológicas e comportamentais, levando à incapacidade física, cognitiva e à alteração do comportamento adaptativo (RÉTHELYI; BERGHAMMER; DOPP, 2011). Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS) a dor crônica faz parte da vida de 30% da população mundial. Somente no Brasil, este número chega a quase 60 milhões de pessoas. Deste total, cerca de 50% já sofreu algum tipo de comprometimento durante a realização de atividades rotineiras, como no trabalho, sono ou lazer, o que afeta a qualidade de vida e a interação familiar de forma considerável (SBED, 2014).

A Fibromialgia (FM), também denominada Síndrome Fibromiálgica, é uma patologia bastante comum, sua principal manifestação é a dor musculoesquelética difusa e crônica. E, além do quadro doloroso, os pacientes apresentam sintomas adicionais, tais como: fadiga, distúrbios do sono, rigidez matinal, parestesias de extremidades, sensação subjetiva de edema e distúrbios cognitivos. É frequente a associação com outras comorbidades, que contribuem com o sofrimento e a piora da qualidade de vida dos pacientes, como as perturbações do sono, pois indivíduos privados de sono sentem mais cansaço, mais estresse e consequentemente, mais dor, alimentando o círculo vicioso que vai deteriorando a qualidade de vida (LAVÍN, 2014; PARK *et al.*, 2015). A dor crônica foi considerada como sendo uma doença que tem mecanismos no Sistema Nervoso Central (SNC) subjacentes, comuns em síndromes dolorosas idiopáticas ou funcionais, independentemente se está presente em todo o corpo como na fibromialgia ou localizada em algum órgão ou região específica (CLAUW, 2014).

As condições crônicas levam a uma diminuição do potencial dos indivíduos de experimentar o lado positivo da vida. Isto é, a contribuição de alguns aspectos como estresse, depressão, pensamentos catastróficos, baixa auto eficácia, aceitação reduzida da dor e estratégias de enfrentamento podem influenciar na manifestação da síndrome dolorosa, ou na percepção da mesma, contribuindo para a incapacidade que a doença gera nas pessoas acometidas, afetando negativamente a vida das mesmas e de seus familiares (ROSSATO; ANGELO; SILVA, 2011).

O fibromiálgico, não só experimenta a sensação de dor, mas também se vê forçado a viver com alterações no seu dia a dia provocadas pela limitação das atividades, rupturas de rotinas, mudanças no estado de humor, uma diminuição da energia e distúrbios de sono. Todas estas alterações levam a uma possível desestabilização das relações familiares, assim como a um crescente isolamento social, restringindo os contatos sociais e interferindo nos hábitos e rotinas, forçando os portadores da FM à adaptação dessa nova realidade (GOULART; PESSOA; JÚNIOR, 2016).

As pessoas acometidas pela fibromialgia queixam-se de desconfiança e falta de credibilidade dos seus familiares. A percepção que estes têm sobre a doença e a dor do fibromiálgico interfere na maneira como o doente se comporta diante do quadro, podendo culminar numa série de sentimentos como ansiedade, desespero, frustração e impotência ao lidar com as situações do dia-a-dia (GOULART; PESSOA; JÚNIOR, 2016). A FM ainda é uma patologia sem causa definida e sem exames laboratoriais ou de imagens que possam melhor ilustrar a doença, o que dificulta a comunicação. Hoje, o diagnóstico é realizado apenas pela história e avaliação clínica do paciente, havendo a carência de métodos de diagnóstico mais palpáveis (WOLFE *et al.*, 2013).

O modelo mais aceito para justificar a intensa dor na síndrome fibromiálgica é o de alterações no mecanismo de controle da dor, como a disfunção de neurotransmissores. A deficiência funcional de neurotransmissores inibitórios espinhais (opióides endógenos) e supra-espinhais (serotonina, noradrenalina, encefalinas), bem como a hiperatividade de neurotransmissores excitatórios (substância P, bradicinina, etc.) parecem estar intimamente associados à doença (BECKER; SCHWEINHARDT, 2012).

Estudos recentes começaram a identificar polimorfismos genéticos específicos que estão associados com um risco mais elevado de desenvolver FM (SOLAK *et al.*, 2014; CASSISI *et al.*, 2014). Todos os polimorfismos identificados até o momento envolvem o metabolismo ou o transporte de serotonina, substância que desempenha um papel fundamental na resposta ao

estresse humano, sensibilidade à dor exacerbada, e a vulnerabilidade afetiva (CASTILLO; MENDONCA; FREGNI, 2014).

Apesar da FM ter sido reconhecida e caracterizada como uma doença real, seus estudos científicos foram aprofundados apenas nas três últimas décadas. Assim, pouco se sabe sobre seus mecanismos etiológicos e sua patogênese, resultando na ausência de tratamentos mais eficazes até os dias atuais (RUSSELL, 2011). A falta de compreensão da base biológica desta condição, também confunde a capacidade para desenvolver intervenções eficazes e/ ou monitorar a progressão da doença (MENZIES *et al.*, 2013).

1.1 Fibromialgia

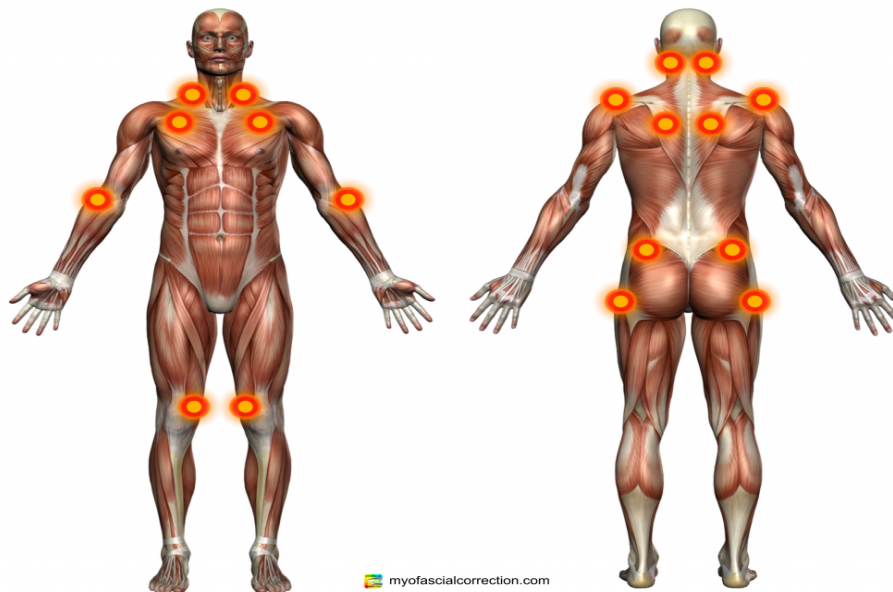
A Fibromialgia é uma síndrome de dor muscular crônica multifocal, de caráter não inflamatório e etiologia desconhecida, que provoca o surgimento de pontos musculares sensíveis à palpação, em locais específicos do corpo, sem sinais de patologia orgânica detectável em exames laboratoriais e de imagem (LAVÍN, 2014). Pode manifestar-se em todas as classes sociais, sendo os afetados na maioria mulheres (80% e 90%). Mas os homens que desenvolvem a síndrome também sofrem bastante, queixam-se de sintomas graves (GOLDENBERG, 2014). A variação de idade é grande, acometendo desde adolescentes até idosos, porém o pico de incidência é entre os 30-50 anos (LAVÍN, 2014). Essa doença crônica aumenta a prevalência com o aumento da idade (CLAUW, 2014, WOLFE *et al.*, 2010), e os números de prevalência real provavelmente estão sub-representados devido ao diagnóstico tardio ou diagnóstico errado (ARNOLD; CLAUW, 2011; WOLFE *et al.*, 2013). Em escala global, de acordo com a *National Fibromyalgia Association* (NFA) (2016), estima-se que 3 a 6% da população mundial, cerca de 200 a 400 milhões de pessoas têm FM (NFA, 2016). Sendo, ainda, responsáveis por 10% das consultas em ambulatórios de clínica geral e 15% das consultas em ambulatórios de reumatologia (RUSSELL, 2011).

O nome fibromialgia tem origem nos termos: *fibra* do latim (tecido fibroso), *mio* do grego (referente aos músculos), e *algia* originário do grego (*algos*), que significa dor (GOLDENBERG, 2014). Conforme Scotton *et al.* (2010), Russel (2011) e Lavín (2014), inicialmente a FM foi descrita no ano de 1904, quando o médico inglês, Willian Gowers criou o termo fibrosite para diagnosticar pacientes que tinham dor muscular generalizada e hipersensibilidade em certos pontos anatômicos. Ainda não havia critérios diagnósticos precisos que permitissem definir melhor a doença e diferenciá-la de outros problemas reumáticos.

No entanto, a Era Científica do conhecimento da FM começou na década de 70. Quando se reconheceu a ausência de fenômenos inflamatórios e em 1977, estudiosos especialistas do Canadá substituíram o termo fibrosite por fibromialgia, criando a relação de seus primeiros critérios diagnósticos e estimulando, nesta época, uma cascata de pesquisas, que levaram a um maior reconhecimento da patologia pela comunidade científica internacional (ASSUMPÇÃO *et al.*, 2015). Primeiramente, a FM foi uma síndrome resultante de processos de somatização, devido ao alto grau de alterações emocionais experimentadas pelos pacientes, bem como por sua associação com um quadro psicológico depressivo. A partir da década de 80, a FM passou a ser reconhecida como uma síndrome dolorosa crônica real, de caráter não inflamatório e de etiologia desconhecida (RUSSELL, 2011).

Na década de 90, o *American College of Rheumatology* (ACR) lançou as diretrizes para classificação dos pacientes com FM e os principais sinais e sintomas apresentados incluíam, dor generalizada em todos os quatro quadrantes do corpo, por um período mínimo de três meses e experiência de dor moderada a um mínimo de 11 dos 18 pontos musculares sensíveis à palpação, denominados “*tender points*” (Fig. 1). Em 1991, OMS incorporou a FM na décima revisão da Classificação Internacional de Doenças (CID-10), dando-lhe a designação M79.0 e a classificando como reumatismo não articular. E no ano de 2008 CID - 10 M 79.7 (HEYMANN, 2010). Em 2010 os critérios de diagnósticos foram revisados e passou a considerar não apenas os pontos sensíveis, mas também os problemas cognitivos e a extensão dos sintomas somáticos (MACIAN *et al.*, 2015).

Figura 1 - Mapa Corporal (mostra os locais de incidência dos pontos dolorosos - “*tender points*” no sistema músculo-esquelético)



Fonte: Extraído de: Peverell Chiropractic Clinic, 2015.

As causas da FM ainda não foram completamente elucidadas, em parte, porque não há evidência de que um único evento desencadeie a síndrome, porém pessoas suscetíveis podem desenvolver a doença quando expostos a agentes estressores físicos, emocionais e ou ambientais, visto que esses podem levar a alterações na percepção da dor ou na sua inibição. Aqueles que já apresentam a patologia em sua forma clássica podem ter a sintomatologia exacerbada por situações estressantes, o que vem a reforçar o papel do estresse na fisiopatogênese da fibromialgia, e/ou quando sofreram doenças autoimunes, infecções ou inflamações prévias, doenças reumáticas e fatores genéticos (GOLAN *et al.*, 2015).

Dois fatores estão chamando a atenção com relação a fibromialgia, que são a obesidade e a falta de atividade física (WILLIAMS; ARNOLD, 2011). Mulheres que se exercitam quatro vezes por semana apresentaram um risco 29% menor de desenvolver fibromialgia, em comparação com as mulheres fisicamente inativas. O IMC (índice de massa corporal) elevado (acima de 30) também é um fator de risco forte para o desenvolvimento da doença (SPROUSE-BLUM *et al.*, 2010). Estudos 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; DESMEULES *et al.*, 2014).

Por se tratar de uma doença em que não ocorre lesão dos tecidos, como inflamação ou degeneração, os exames laboratoriais e de imagem não detectam nenhuma alteração, e ainda, ser uma síndrome com múltiplos sintomas, os profissionais se confundem e tendem a focar nos sintomas de sua especialidade assim, o diagnóstico muitas vezes é retardado, levando o doente a fazer uma peregrinação de médico em médico, as vezes passando por cirurgias desnecessárias, até descobrir o que ele tem (WOLFE, 2011). Segundo Arnold *et al.*, (2011), o diagnóstico da FM favorece um melhor gerenciamento da doença e uma melhora do quadro clínico do paciente, já que estimula o respeito pelas queixas da dor, a compreensão das limitações, apoio e solidariedade.

Atualmente, o diagnóstico para a FM depende da habilidade clínica, sendo realizado através da anamnese médica, história atual e pregressa do paciente, e do exame clínico que de acordo com os critérios do ACR de 2010/2011, não é mais necessário por em evidência os *tender points*, mas deve considerar o Índice de Dor Generalizada (IDG) e a Severidade dos Sintomas (SS). O paciente deve obter uma pontuação igual ou maior que sete na escala de locais de dor pelo corpo somado a uma pontuação igual ou maior que cinco no questionário de gravidade dos sintomas e ou ainda, obter um IDG entre 3 a 6 e a SS igual ou maior que nove (GOLDENBERG, 2014). A dor tem que ser difusa e sua duração superior a 3 meses, associada à fadiga, às perturbações do sono, às alterações emocionais e à exclusão de outras patologias (WOLFE. *et al.*, 2011). Contudo, ainda não há consenso sobre qual escala deve ser usada em estudos clínicos (WOLFE *et.al.*, 2010).

Chegar a um diagnóstico de FM pode levar até mais de 2 anos, com os pacientes realizando consultas em vários médicos diferentes durante este tempo (CHOY *et al.*, 2010). Embora o Colégio Americano de Reumatologia tenha publicado critérios diagnósticos para a síndrome (WOLFE *et al.*, 2011), estes não são amplamente utilizados na prática clínica e permanece uma lacuna de conhecimento quanto aos critérios entre alguns profissionais de saúde, particularmente na atenção primária (CHOY *et al.*, 2010, HADKER *et al.*, 2011). Pesquisadores têm realizado procedimentos com imagens na região do córtex cerebral e tálamo, pois essas regiões têm relação com os mecanismos de ativação da dor, sendo uma linha de estudo importante no esforço de tentar acelerar o processo do diagnóstico (JENSEN *et al.*, 2013).

O IDG é a soma dos 19 pontos possíveis de sentir dor: 1- área entre o pescoço e o braço esquerdo; 2- área entre o pescoço e o braço direito; 3- braço esquerdo; 4- braço direito; 5- antebraço esquerdo; 6- antebraço direito; 7- nádega esquerda; 8- nádega direita; 9- coxa esquerda; 10-coxa direita; 11- panturrilha esquerda; 12- panturrilha direita; 13- mandíbula

esquerda; 14- mandíbula direita; 15- peito; 16- abdômen; 17- parte superior das costas; 18- parte inferior das costas; 19- pescoço. A pontuação da escala de SS é a soma da severidade dos sintomas (fadiga, sono não reparador e sintomas cognitivos) mais a extensão (gravidade) dos sintomas somáticos (insônia, depressão, dores, intestino irritável, visão turva, náuseas,) em geral (LAVÍN, 2014).

Como em qualquer outra doença dolorosa crônica e tendencialmente incapacitante, os doentes apresentam-se poliqueixosos, com baixos níveis de autoestima, angustiados, revoltados, não compreendidos e com grande dificuldade em gerir a vida familiar, laboral e social (MARQUES, 2015). Estudos de grandes companhias seguradoras do Sistema Nacional de Saúde de países em desenvolvimento demonstram que o custo econômico com a FM é alto, pois é uma doença potencialmente incapacitante, cerca de 10% a 20% das pessoas acometidas não conseguem permanecer no mercado de trabalho em países industrializados (LAVÍN, 2014).

A FM é uma síndrome ainda não totalmente entendida e tão pouco elucidada, o seu tratamento permanece empírico adotando uma estratégia que requer abordagem multidisciplinar com a combinação de modalidades farmacológicas e não-farmacológicas, associados a terapia cognitiva comportamental (TCC) e exercício físico combinado, sendo a acupuntura um excelente coadjuvante pelo seu efeito na modulação da dor (AMBROSE; GOLIGHTLY, 2015).

1.2 Percepção da dor em Fibromialgia

Por razões ainda desconhecidas, os portadores de FM apresentam alterações nos percursos da dor, tanto na via ascendente (da periferia para o SNC), como na descendente (do cérebro para a periferia). O resultado desse desequilíbrio é a amplificação dolorosa, característica na fibromialgia (GOLDENBERG, 2014).

Em uma situação normal a percepção da dor ocorre quando um estímulo periférico ativa as fibras C das células nervosas que transmitem a dor. Essa informação mediada pela Substância P (SP), alcança a medula e sobe para o cérebro, onde é interpretada, assim esse órgão responde mandando estímulos que provocam reações de defesa. Além disso, aciona a via descendente de supressão da dor, determinando a liberação de mensageiros químicos como serotonina, dopamina, noradrenalina e opióides que aliviam a sensação de dor (GUYTON; HALL, 2012).

Em indivíduos com FM a percepção da dor é processada de forma diferente, visto que existe um aumento do mensageiro químico, Substância P, encarregado de conduzir a informação dolorosa ao cérebro e uma diminuição dos neurotransmissores que diminuem a sensação dolorosa (serotonina), assim é produzida uma resposta exagerada ao estímulo doloroso (hiperalgesia) ou a informação de dor é disparada por algo que normalmente não seria sentido como dor, como um simples toque suave (alodínia) (DRUMMOND, MARQUEZ, 2014).

Os mecanismos mais aceitos para o entendimento fisiopatológico da fibromialgia, no momento, envolvem o desequilíbrio entre a percepção dolorosa e os mecanismos de modulação das vias aferentes, assim a sua fisiopatologia está relacionada a anormalidades do Sistema Nervoso Autônomo Simpático (SNAS). Várias evidências sugerem que a dor experimentada resulta de anormalidades no processamento sensitivo do sistema Nervoso Central (SNC) (CAUMO; VERCELINO, 2014). O eixo Hipotálamo-Pituitária-Adrenal (HPA) e o SNAS estão alterados no paciente com fibromialgia. Pesquisas sustentam a hipótese de um distúrbio complexo da neuromodulação da dor, envolvendo principalmente o Sistema Nervoso Central (SNC) (BECKER; SCHWEINHARDT, 2012). Dentre os mecanismos propostos, está a deficiência do sistema de controle inibitório da nocicepção e aumento da atividade da Substância P, esta por sua vez reduz o limiar de excitabilidade sináptica, sensibilizando os neurônios espinhais de segunda ordem. A sensibilização dos nociceptores é responsável pela dor à pressão (CAUMO; VERCELINO, 2014).

Quando se inflige um dano ao organismo, a sensação dolorosa é transmitida pelos nervos periféricos específicos até a rede nervosa central através da medula espinhal. Nela são estabelecidas interconexões que podem ser definidas como estações de relevo e modulação da dor. Estações essas que se encontram em gânglios localizados nas raízes dorsais do tronco cerebral que nascem na medula espinhal, e dentro da própria medula, em seus cornos dorsais. Nesse local é processada e modulada a sensação dolorosa que é transmitida ao cérebro (LAVÍN, 2014).

Estes mecanismos envolvem vias sinápticas de transmissão de impulsos até a porção posterior da medula espinhal, onde os neurônios nociceptores fazem conexão com os neurônios carregadores que se direcionam ao córtex cerebral. Tais conexões sofrem influência de interneurônios com caráter facilitatório ou inibitório, que liberam neurotransmissores ativadores, como as catecolaminas (adrenalina, noradrenalina e dopamina), ou inibidores como opióides endógenos, a somatostatina e o ácido gama-aminobutírico (GABA) (GERDLE *et al.*, 2014). O Hipotálamo e o tálamo também são locais adicionais de modulação da dor.

Esses centros ativam automaticamente o sistema de resposta à agressão dolorosa. Outro sistema de resposta é o Eixo Hormonal que secreta cortisol. O estímulo doloroso chega ao córtex cerebral e a sensação de dor obriga o indivíduo a dar atenção imediata ao mesmo (DEITOS *et al.*, 2014).

A sensibilização central é concluída principalmente na medula espinhal, pelo fato dos nervos encarregados de transmitir a dor secretarem um excesso de substância que incitam a dor, como a Substância P, o glutamato e o aspartato. Há também uma hiperatividade dos canais de cálcio que aceitam essa transmissão de forma exagerada. Na sensibilização central existe uma ação deficitária de substâncias que normalmente inibem a transmissão da dor, como a adenosina e o GABA (LAVÍN, 2012).

Outro fator que pode influenciar na perpetuação da dor neuropática e na gênese da sensibilização central é a participação do SNS, já que esse é a parte do sistema nervoso autônomo encarregada de acelerar as funções do organismo e de responder a questões estressantes, trabalha mediante a secreção da adrenalina. Em situações normais, a adrenalina é incapaz de ativar terminações nervosas encarregadas de transmitir a dor (LAVÍN, 2012).

Durante períodos de estresse, acontece a secreção excessiva de adrenalina e as pessoas tornam-se mais resistentes à dor, situação totalmente diferente acontece após um grande trauma físico (ou emocional), no qual os nervos encarregados de transmitir a dor tornam-se sensíveis a ação da adrenalina, quando suas terminações nervosas entram em contato com a mesma (LAVÍN, 2012).

Nos gânglios das raízes dorsais há uma gemulação dos terminais simpáticos, resultando em interconexões anormais do SNAS que produz adrenalina e as vias que transmitem a dor. Nessas circunstâncias a adrenalina transmite a dor. Portanto, nesses gânglios das raízes dorsais o estresse pode se transformar em dor crônica. Neles há “porteiros” da dor, que são os canais de Sódio, e variações genéticas nesses “porteiros”, faz com que algumas pessoas sejam incapazes de sentir dor, enquanto que outras sofram dor constante (LAVÍN, 2014). Na FM parece haver uma hiperatividade simpática com liberação aumentada da noradrenalina, o que possivelmente reflete desregulação do sistema neurovegetativo simpático (CAUMO; VERCELINO, 2014).

Outro fenômeno importante que pode ter relação com o desenvolvimento da FM é o fato de que os gânglios das raízes dorsais podem agir como refúgio de agentes infecciosos, como vários vírus e algumas espiroquetas, que podem residir nesses locais sem que o sistema imune seja capaz de desalojá-los (LAVÍN, 2014). O estresse persistente ocasiona anormalidades nos sistemas neuroendócrinos, serotoninérgicos e SNAS, o que também é evidenciado em pessoas

com FM. Assim, é possível que alterações neuroendócrinas em algumas pessoas acometidas pela patologia sejam componentes da reação ao estresse constituindo um epifenômeno secundário à FM (TEIXEIRA; YENG; KAZIYAMA, 2008; FENG *et al.*, 2013).

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). Esses aspectos reforçam a idéia de que existe um papel dos polimorfismos (variações genéticas) nos sistemas serotoninérgico (comunicação entre os neurônios), dopaminérgico (controle de movimentos, aprendizado, humor, emoções, cognição e memória) e catecolaminérgico (regulam as situações de estresse e sono) no processo patogênico da fibromialgia (YIGIT *et al.*, 2013).

Na FM existe um desequilíbrio entre os mecanismos de pró-nocicepção e antinocicepção, segundo o qual há uma diminuição global das vias inibitórias relacionadas a dor e/ou hiperalgesia secundária. Adicionalmente, níveis anormais de neurotransmissores e neuromoduladores são encontrados no líquido cefalorraquidiano de fibromiálgicos (LAVÍN, 2014). A liberação de SP, um neurotransmissor, neuromodulador e transmissor tradicional da dor, cujo ação primordial é facilitar e amplificar a sensação dolorosa, é influenciada pela deficiência de serotonina. As concentrações de SP estão significativamente aumentadas em pacientes fibromiálgicos, bem como há deficiência de serotonina, uma monoamina neurotransmissora que pode contribuir para anomalias do sono, depressão e amplificação da dor. Juntas essas alterações permitem que estímulos de baixa intensidade ou não nociceptivos sejam processados em estruturas pré corticais e corticais envolvidos no processo cognitivo da dor, resultando em aumento da percepção dolorosa (ZANETTE, 2014).

Os pacientes com fibromialgia apresentam um distúrbio global de processamento sensorial pelo SNC, visto que apresentam respostas exacerbadas a estímulos dolorosos ou não, como calor, frio, estímulo elétrico, luminoso ou brilhante. A atividade do Sistema Inibitório Descendente da Dor (*Conditional Pain modulation*-CPM) encontra-se diminuída, o que é verificado em vários estudos experimentais, e serve de base fisiopatológica para a hiperalgesia difusa encontrada nesses pacientes (KINGSLEY, 2012). O CPM é um mecanismo no qual estímulos dolorosos exercem efeitos inibitórios sobre outros estímulos. Ele 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).

O CPM é composto de fibras nervosas descendentes que fazem parte do sistema opiáceo endógeno e noradrenérgico-serotoninérgico. Esse sistema encontra-se sob controle de várias estruturas do córtex pré-frontal do SNC. Dessa forma, uma certa quantidade de impulso nociceptivo periférico que em condições normais é suprimida, obtém acesso a áreas cerebrais de processamento doloroso decorrente da ineficácia do CPM (KINGSLEY, 2012). Os modelos da CPM têm sido ferramentas muito utilizadas nos estudos de pacientes com dor, com o objetivo de avaliar a capacidade de analgesia (NIR; YARNITSKY, 2015). Contudo, não há ainda um protocolo padrão (KONG *et al.*, 2013). Acredita-se que a modulação da dor condicionada tem um papel importante no desenvolvimento e exacerbação da dor crônica, porque a disfunção de CPM está associada com uma mudança no equilíbrio entre a facilitação da dor e o nível de inibição da sensação dolorosa (HERMANS *et al.*, 2015). A sensibilização ou a hiperalgesia estão relacionadas à dor crônica musculoesquelética. Por sua difícil mensuração, torna-se importante investigar métodos de avaliação, a fim de que possa haver uma padronização (GRAVEN-NIELSEN *et al.*, 2015).

1.2.1 Limiares de dor

A Associação Internacional para o Estudo da Dor (IASP) define dor como uma experiência sensorial e emocional desagradável decorrente de lesão real ou potencial dos tecidos do organismo. Trata-se de uma manifestação basicamente subjetiva, variando sua apresentação de indivíduo para indivíduo. É um sintoma muito relevante, sendo considerada o quinto sinal vital a ser investigado nas consultas médicas (GOLDENBERG, 2014).

Diversos receptores especiais de dor se distribuem pelo organismo. Eles captam o estímulo doloroso e o transmitem, sob forma de impulsos elétricos, ao longo dos nervos até a medula espinhal e, em seguida, ao cérebro. Os músculos, como também a pele, apresentam uma boa quantidade desses receptores periféricos, conhecidos como nociceptores (receptor sensorial da dor). Esses estão presentes em todo o organismo e são classificados em três subtipos: Receptores mecânicos de alto-limiar: detectam pressão; Receptores mecanotérmicos de baixo-limiar: detectam pressão e calor; Receptores polimodais: detectam pressão, calor e fatores químicos (DRUMMOND; MARQUEZ, 2014).

Os receptores mecânicos de alto-limiar e os receptores mecanotérmicos de baixo-limiar, são inervados pelas fibras nervosas mielinizadas A δ e A β , enquanto os receptores polimodais são inervados pela fibra nervosa não-mielinizada C. As substâncias químicas que ativam os receptores polimodais são várias, dentre elas estão os mediadores inflamatórios

como: prostaglandinas, leucotrienos, bradicininas, serotonina, substância P e histamina (DRUMMOND; MARQUEZ, 2012).

Ao longo do percurso de ativação, transmissão da dor, são liberados vários neurotransmissores, mensageiros químicos que conduzem informação de uma célula nervosa a outra, destacando-se a substância P. Quanto mais esse mensageiro se difundir pela medula, maior será a percepção da dor. Na hora de responder, o cérebro aciona outros neurotransmissores como a serotonina, os opióides e a dopamina, os quais tem a função de inibir a dor. Assim, na maioria dos indivíduos a dor é aliviada. Antes de ser interpretado, o estímulo ainda passa pelo sistema emocional, que modula sua percepção e intensidade, por isso que a dor tende a parecer mais intolerável quando existe tensão e estresse (GOLDENBERG, 2014).

O limiar de dor varia de indivíduo para indivíduo. Ele é definido como o ponto ou momento em que um dado estímulo é reconhecido como doloroso. Quando se usa calor como fator de estimulação, o limiar doloroso situa-se em torno dos 44°C, não só para o homem como também para diferentes mamíferos. Enquanto que o Limiar de tolerância é o ponto em que o estímulo alcança tal intensidade que não mais pode ser aceitavelmente tolerado e, na mesma experiência, alcança os 48°C. Difere do fisiológico porque varia conforme o indivíduo, em diferentes ocasiões, e é influenciado por fatores culturais e psicológicos. E a Resistência à dor é a diferença entre os dois liminares e, expressa a amplitude de uma estimulação dolorosa à qual o indivíduo pode aceitavelmente resistir, é também modificada por traços culturais e emocionais, e ao sistema límbico cabe a modulação da resposta comportamental à dor (GUYTON; HALL, 2012).

Mulheres apresentam as maiores taxas de dor crônica severa, chegando a 20%. Isso pode corroborar para alterações emocionais, psicológicas e sociais. Também contribui para o desenvolvimento de comportamentos relacionados à depressão, 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).

Pacientes com fibromialgia possuem um baixo limiar de dor, clinicamente observado pela sensibilidade aumentada à palpação e a outros estímulos nociceptivos (alodinia difusa), e apresentam também uma sensibilidade aumentada a distúrbios comumente dolorosos (hiperalgesia) (BECKER; SCHWEINHARDT, 2012). Assim, são caracterizados por um processamento cognitivo alterado da informação relacionada a dor, e por uma adaptação anormal a estímulos de dor mecânicas (MONTROYA *et al.*, 2005).

Pesquisas identificaram uma quantidade, até três vezes maior, de SP, e uma diminuição nos níveis de serotonina na medula dos fibromiálgicos. Observou-se também, uma queda na velocidade de transporte do triptofano, precursor da serotonina, no cérebro desses pacientes. Desse modo, na fibromialgia há um excesso de agentes que enviam informações dolorosas e a redução nos níveis de substâncias que suprimem a dor (serotonina e opióides) (WILLIAMS; CLAW, 2011; GOLDENBERG, 2014).

1.2.2 Alterações Comportamentais

A FM foi considerada durante muitos anos, como uma doença de cunho emocional, contudo, sabe-se que o processo doloroso em vias nervosas já quimicamente sensibilizadas gera uma reatividade emocional, exacerbando a sensibilidade dolorosa que leva ao surgimento de distúrbios psicossociais secundários e desordens psiquiátricas coexistentes. Portanto, o estado emocional e psicológico pode tanto ser influenciado quanto influenciar cronicamente o processamento neurofisiológico da dor e as atitudes comportamentais dos pacientes, acarretando-lhes prejuízo na qualidade de vida, interferindo em sua produtividade e contribuindo para os altos custos e falhas no tratamento da fibromialgia (HEYMANN, 2010).

O componente afetivo ou emocional da dor é mais evidente que o sensorial nos pacientes com fibromialgia, se comparado com controles ou com pacientes com outras doenças osteomioarticulares, como osteoartrite e lombalgia (GOLDENBERG, 2014). De acordo com Miranda, Schor e Girão (2009), algumas pessoas podem manifestar as emoções em seus corpos, quando existe a dificuldade em gerenciar o estresse, alguns indivíduos se contraem, encolhem, se seguram. Um estudo demonstrou que pacientes com fibromialgia apresentam maior aumento da atividade muscular em situações de estresse mental determinadas experimentalmente, quando comparada a controles. Esse aumento da atividade muscular leva a ativação de mecanismos paralelos de indução da dor (WESTGAARD *et al.*, 2013).

A percepção da dor crônica é significativamente influenciada pela interação entre os processos fisiológicos, psicológicos e sociais. A susceptibilidade para a fibromialgia é determinada pela combinação de fatores genéticos e ambientais que podem ser predisponentes e desencadeantes dessa síndrome, sendo que os fatores emocionais podem suscitar, manter e agravar os sintomas da fibromialgia (MARQUES; ASSUMPÇÃO; MATSUNAMI, 2015). Os fatores ambientais, como o núcleo familiar, ambiente de trabalho, dentre outros, combinados aos elementos genéticos, podem ocasionar alterações fisiológicas e contribuir para o

desenvolvimento da fibromialgia nos momentos em que a pessoa predisposta geneticamente entra em contato com os mesmos (BUSKILA, 2007; FENG *et al.*, 2013).

Alguns fatores de risco da esfera psicológica são encontrados em pacientes com fibromialgia, como traumas psíquicos na infância, eventos negativos na vida, maior preocupação com sintomas corporais, e outros transtornos psicológicos. Há uma tendência nas pessoas com FM a compartilhar histórias de abuso físico ou sexual nos primeiros anos de vida, assim como de agressão, negligência, pais alcoólatras e trauma físico. E também, de vários eventos catastróficos como tortura, inundações e outras causas de estresse pós-traumático (FLEMING, VOLCHER, 2015). Segundo Goldenberg (2014), estudos mostraram que os agentes estressores na infância condicionam a resposta biológica do estresse ao longo da vida. E, quando comparados a outros grupos, os fibromiálgicos apresentaram os mais altos índices de adversidades na primeira infância, antes dos sete anos de idade. Os aspectos cognitivos podem estar associados à síndrome 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 prevalência de anormalidades psicológicas, particularmente a depressão, é elevada em fibromiálgicos, variando de 49% a 80% (BERBER; KUPEK; BERBER, 2005). A FM está associada não somente com maior gravidade de depressão atual, mas também com transtorno depressivo ao longo da vida e história familiar de depressão. Estes achados sugerem a hipótese de que a síndrome fibromiálgica pode ser uma variante da depressão (NUNES *et al.*, 2012). As características da depressão, como fadiga, sentimento de culpa, baixa autoestima e vitimização, provocam a exacerbação dos sintomas e prejudicam as estratégias de enfrentamento do paciente diante da doença (BERBER; KUPEK; BERBER, 2005). Embora seja visível a ocorrência de depressão associada à síndrome, nem todo paciente com FM apresenta diagnóstico de depressão (MARANGELL, 2011).

Pesquisadores descobriram características psicológicas comuns a portadores de fibromialgia, como por exemplo, desafios profissionais, problemas familiares, alguns traumas, tendência ao perfeccionismo que com a pressão do dia-a-dia rompem o seu equilíbrio, e na tentativa de manter o ritmo normal, aumenta a ansiedade, atrapalhando o sono e as demais atividades rotineiras, levando ao surgimento das dores (MARQUES; ASSUMPÇÃO; MATSUNAMI, 2015). Nesse sentido, vale mencionar a ansiedade como uma comorbidade psicológica frequente em pessoas com diagnóstico de FM. Ela é considerada como sintoma secundário comum, tendo uma taxa de prevalência entre 13% e 71% (FIETTA *et al.*, 2007; ARNOLD *et al.*, 2007; BOYER *et al.*, 2009).

Pacientes com dor crônica possuem altos escores de pensamentos negativos, o que colabora para intensificar a dor (LAVÍN, 2014). Ainda é comum a presença de crenças disfuncionais. Crenças são concepções e ou convicções íntimas culturalmente compartilhadas sobre a percepção de nós mesmos, dos outros e do ambiente, consideradas verdades absolutas, ou seja, exatamente do modo como as coisas são. As crenças influem no processo de percepção de estímulos nociceptivos, em como lida-se com a dor, manejo e tratamento (LODUCA, SAMUELLAN, 2009).

A catastrofização da dor que é uma construção emocional de crença negativa exagerada das experiências dolorosas recentes ou anteriores tem sido bastante observada em portadores de fibromialgia. Ela está relacionada com a severidade da dor, maior número de *tender points*, angústia emocional, incapacidade funcional e desfecho ineficaz do tratamento, que podem ser considerados fatores estressores (CAMPBELL *et al.*, 2012). 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.

Um dado a ser considerado, é a forma como as pessoas reagem aos eventos traumáticos, enquanto uns experimentam baixo auto estima, depressão, ansiedade e outros distúrbios, outras dão mostras de resiliência. O termo resiliência, é conhecido no ramo da Física e designa a capacidade que um corpo tem de voltar ao estado original depois de submetido a um esforço intenso (GOLDENBERG, 2014). Contudo, psicólogos americanos vêm utilizando o termo para designar o conjunto de habilidade que favorecem o processo de adaptação criativa e transformação à despeito dos riscos e adversidades (CYRULNICK, 2010). Refere-se a capacidade do indivíduo de lidar com problemas, superar obstáculos ou ainda resistir à pressão de situações adversas. Pessoas resilientes experimentam as mesmas dificuldades estressoras que outras, porém reagem as adversidades de forma diferente (WAGNARD, 2010).

1.3 Serotonina e variantes genéticas

Embora haja muitos estudos nessa área, a etiologia da FM não está completamente esclarecida, variedades de distúrbios neuroendócrinos, bem como alterações da função autonômica, possuem relação na sua patogênese. Não se sabe ainda sobre seus mecanismos fisiopatológicos, mas uma disfunção nas vias inibitórias da dor foi descrita como causa ou consequência da patologia. Além disso, foi descoberto que fatores neuroendócrinos e polimorfismos de genes nos sistemas serotoninérgicos, dopaminérgicos e catecolaminérgicos

podem estar relacionados na etiopatogenia da fibromialgia (GOLDENBERG, 2014). Esses polimorfismos não são específicos para a FM, mas estão associados com comorbidades adicionais (MACIAN *et al.*, 2015).

Os polimorfismos são variações genéticas que aparecem como consequências de mutações, podendo ter diferentes classificações dependendo da mutação original. A categoria mais básica de polimorfismo é originada a partir de uma simples mutação, quando ocorre uma troca de um nucleotídeo por outro. Este polimorfismo é conhecido por *Single Nucleotide Polymorphism* (SNP) ou polimorfismo de nucleotídeo único. Outros polimorfismos conhecidos ocorrem quando há inserção ou deleção de pedaços do DNA (CASTRO, 2013).

A predisposição genética é um fator bem estabelecido na síndrome fibromiálgica, parentes de primeiro grau de pacientes com fibromialgia apresentam um risco oito vezes maior de desenvolver qualquer quadro doloroso crônico e apresentam sensibilidade dolorosa maior (LAVÍN, 2014). O modo de herança em FM é desconhecido, mas é provavelmente poligênica (CASALE; SARZI; BUSKILA, 2009). Em torno de 28% dos filhos de pessoas com fibromialgia correm o risco de desenvolver a patologia, mas por enquanto não foi identificado nenhum gene diretamente ligado a fibromialgia, como, por exemplo, o BRCA que a presença de mutações indica maior vulnerabilidade ao câncer de mama. (GOLDENBERG, 2014).

Segundo Alves e colaboradores (2012), estudos começaram a identificar polimorfismos genéticos específicos que estão associados com um risco mais elevado de desenvolver a patologia. Dentre vários polimorfismos investigados em fibromiálgicos, um gene bastante estudado é o *HTR2A* (*hidroxytryptamine receptor 2A*) que codifica um dos receptores da 5-hidroxitriptamina (5-HT), um neurotransmissor também conhecido como serotonina e que apresenta múltiplas funções. Mutações no gene *HTR2A* estão associadas com a susceptibilidade à FM, à esquizofrenia e ao transtorno obsessivo compulsivo (TOC), dentre outras. Variações genéticas na região regulatória do gene *5-HT2A* podem contribuir para mudanças em sua expressão (ALVES, 2012). A 5-HT têm um papel relevante na função normal do cérebro, onde modula respostas comportamentais, o controle do humor e das emoções, o comportamento alimentar, o controle do sono/despertar, o controle da memória, dos vômitos e das vias sensitivas (ALVES, 2014).

Em fibromiálgicos, níveis reduzidos de 5-HT foram detectados no líquido e soro, assim como os níveis dos seus precursores. Uma hipótese para a reduzida atividade da serotonina é que seus receptores apresentem algum tipo de diferença funcional, indicando mais uma evidência de disfunção na resposta a estímulos dolorosos, além de constituir uma explicação

para o habitual agrupamento familiar de pacientes portadores de dor crônica, generalizada ou não (LAM *et al.*, 2008; BUSKILA, 2009; KINGSLEY, 2012). Estudos de pacientes com dor crônica demonstram que o polimorfismo do gene receptor *HTR2A* pode influenciar nas diferenças individuais de sensibilidade à dor (ARNOLD *et al.*, 2013; BUSKILA, 2009).

A associação entre polimorfismo genético e fibromialgia ainda não está bem estabelecida, mas sugere-se que mutações nesses genes podem representar a base para um novo tratamento farmacológico no futuro (WILLIAMS; CLAUW, 2011). O polimorfismo do gene codificador de receptores para serotonina foi identificado em pacientes com fibromialgia e é mais uma evidência nesse sentido, além de constituir uma explicação para o habitual agrupamento familiar de pacientes portadores de dor crônica, generalizada ou não (LAVÍN, 2014). É necessário enfatizar que as alterações genéticas são apenas um fator predisponente, já que a suscetibilidade para a fibromialgia é determinada pela combinação de fatores genéticos e ambientais, que podem ser predisponentes e desencadeantes dessa síndrome (MARQUES *et al.*, 2015).

OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Investigar a associação entre limiares de dor, níveis séricos e polimorfismos do receptor 5HT2A da serotonina em pacientes com fibromialgia e suas filhas.

2.2 Objetivos Específicos

Avaliar em pacientes com fibromialgia e suas filhas, os seguintes parâmetros:

- a) Depressão, Ansiedade e Catastrofismo,
- b) Resiliência,
- c) Qualidade do sono,
- d) Limiares nociceptivos e sistema inibitório descendente,
- e) Níveis de atividade física,
- f) Níveis séricos de Serotonina,
- g) Polimorfismos genéticos do receptor 5HT2A da serotonina.

3 METODOLOGIA

3.1 Aspectos éticos

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre - RS, registrado com o número 150407. A utilização dos protocolos seguiu as condições estabelecidas na Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde (CNS). As participantes foram informadas da finalidade do estudo, receberam e consentiram por escrito a sua participação, através do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (APÊNDICE A).

3.2 Delineamento Geral

Estudo observacional tipo transversal.

3.3 Local

O estudo foi realizado no Centro de Pesquisa Clínica e Laboratório de Dor e Neuromodulação do Hospital de Clínicas de Porto Alegre - RS. (HCPA).

3.4 Recrutamento

Participaram desse estudo mulheres com diagnóstico de fibromialgia e suas filhas, sendo estas sem o diagnóstico da doença com idade igual ou superior a 18 anos. As mulheres com fibromialgia foram recrutadas através do Ambulatório de Tratamento da Dor e Medicina Paliativa do HCPA. As filhas foram recrutadas via ligação telefônica através do contato fornecido por sua genitora.

3.4.1 Critérios de Inclusão

O estudo obedeceu aos seguintes critérios de inclusão:

1. Pacientes com diagnóstico de fibromialgia, confirmado por avaliação médica.
2. Filhas de pacientes com fibromialgia que não apresentam esta síndrome, com idade igual ou superior a 18 anos.

3. Que a participante da pesquisa tenha compreendido e assinado o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE).

3.4.2 Critérios de Exclusão

As participantes foram excluídas do estudo quando apresentaram:

1. Doenças sistêmicas descompensadas, e doenças inflamatórias crônicas (Lúpus, artrite reumatóide).
2. Quando apresentaram qualquer patologia que as descaracterizem como sujeito saudável para as filhas.
3. Dificuldade de compreensão dos testes.

3.5 Tamanho da amostra

Considerando que o limiar de dor representaria uma das maiores contribuições do presente trabalho à literatura científica nacional e internacional, o tamanho da amostra foi calculado sobre este desfecho. Montoya e colaboradores em 2005, descreveram que pacientes com fibromialgia apresentaram diferenças nos limiares de dor a pressão em comparações com sujeitos saudáveis. O cálculo do tamanho do efeito desta diferença é de 0.68 (*d* de Cohen). Assim, para identificar uma diferença de médias padronizadas de até 0.68 com um teste *t* para amostras independentes, com um erro alphabicaudal de 0.05, poder de 80% e igual tamanho das amostras, precisaríamos de 35 pacientes com fibromialgia, e respectivamente 35 filhas, para um total de 70 participantes. O cálculo do tamanho da amostra foi realizado pelo programa *gpower*.

3.6 Instrumentos

a) **Questionário sócio-demográfico:** as participantes da pesquisa, responderam as questões, com o objetivo de coletar informações locais bem como onde estavam localizados na comunidade.

b) **Escala funcional da dor:** as características da dor crônica foram avaliadas com a utilização do Perfil de Dor Crônica (*Profile of Chronic Pain*), adaptado para a População Brasileira (B-PCP: S) (CAUMO *et al.*, 2013).

c) **Depressão:** 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 considerada de relevância clínica para os sintomas depressivos (HAUTZINGER, M. 2006).

d) **Ansiedade:** foi avaliada por meio da versão refinada do Traço-Estado-*Trait Anxiety Inventory* (KAIPPER *et al.*, 2010).

e) **Catastrofismo:** foi utilizado uma escala validada para uso no Brasil, a qual avalia a magnificação, ruminação e desesperança dos pacientes com dor crônica (SEHN *et al.*, 2012).

f) **Resiliência:** foi utilizada a escala de resiliência desenvolvida por WAGNILD e YOUNG em 1993 e validada e adaptada para uso no Brasil por PESCE em 2005.

g) **Qualidade de Sono:** a qualidade de sono foi aferida por meio do Questionário de sono de Pittsburgh utilizando a versão brasileira (BERTOLAZI *et al.*, 2011).

h) **Limiar de dor à pressão (algometria):** um algômetro de pressão eletrônico (*Somedic AB, Stockholm, Sweden*) foi usado para determinar a primeira pressão tolerável na superfície do antebraço (WALTON *et al.*, 2014). Antes do início do teste, a paciente foi instruída para diferenciar a percepção da pressão e a percepção da dor. A média de três medidas sucessivas, tomadas em intervalos de 3-5 min foi usada como limiar de dor à pressão. Mensurou-se também a tolerância da dor à pressão, definida como a máxima pressão tolerada aplicada na superfície do antebraço (pressão máxima aplicada de 10 Kgf).

i) **Teste Sensorial Quantitativo (do inglês, *Quantitative Sensory Testing, (QST)*:** uma versão computadorizada do teste HeatPainStimulator . Foi utilizado para avaliar o limiar de dor ao calor (HPT - *heat pain threshold*) (SCHESTATSKY *et al.*, 2011). O termodo foi ligado à pele na fossa cubital do antebraço intermédio, e a temperatura foi aumentada a uma taxa de 1°C / s, a partir de 30°C a um máximo de 52°C, estimulando primariamente as fibras C- nociceptivas aferentes (BACKONJA *et al.*, 2013). Os participantes foram orientados a pressionar um botão assim que iniciasse a primeira sensação de calor (limiar de detecção de calor). Após as três aferições, os pacientes foram orientados a pressionar o botão ao sentir que a estimulação térmica se tornou dolorosa (HPT - *heat pain threshold* / limiar de dor ao calor). Três avaliações foram realizadas com um intervalo entre os estímulos de 40 s. O limiar de dor ao calor de cada sujeito foi definido como a temperatura dolorosa média das três aferições. A posição do termodo foi ligeiramente alterada entre os ensaios (muito embora tenha permanecido na posição ventral do antebraço dominante) para evitar qualquer sensibilização ou supressão da resposta dos nociceptores cutâneos de calor. O mesmo equipamento foi utilizado para determinar a máxima temperatura tolerada, no qual os voluntários pressionaram

um botão ao sentir a máxima sensação de desconforto térmico. Se a temperatura de 52°C foi atingida antes do relato de dor, o dispositivo automaticamente é arrefecido e o limiar de dor é considerado desconhecido. Aferiu-se também em três medidas sucessivas, a dor sentida em uma escala de 0 a 10 (zero nenhuma dor e 10 dor insuportável), a sensação de calor ao gerar uma dor de aproximadamente 60%. A medida do nível de sensação de calor não deve ser superior ao nível de dor, caso necessário, repetiu-se o teste.

j) **CPM (Conditional Pain Modulation – CPM):** foi usado para avaliar o sistema inibitório descendente da dor. Dois estímulos dolorosos eram aplicados ao paciente, um sendo o estímulo doloroso condicionante remoto produzido pela imersão da mão não dominante na água à temperatura de zero até 1,5°C por 30 segundos, e concomitantemente, no braço contralateral foi aplicado o termodo do QST com a temperatura de 60%, registrada pelo paciente. Os pacientes foram questionados a relatar a magnitude da dor pela EAV no final do teste e a aferição da dor foi usada como a medida do escore de dor condicionante. (NAHMAN-AVERBUCH *et al.*, 2011). Para quantificar a CPM, avaliou-se a intensidade da dor ao calor realizada em três aferições.

A sensação frio-calor foi utilizada como um estímulo condicionado para estimular uma sensação de dor forte e prolongada para estimular o CPM, este por sua vez, consiste em imergir a mão dominante na água fria (zero a 1°C) por 30 s. A temperatura foi mantida constante durante o experimento para cada fase. Os valores de dor provocados pela temperatura média se dão entre 0-10 na escala numérica de dor (NPS 0-10). No final do experimento foi aplicada uma fórmula matemática que consiste na média da escala numérica de dor das 3 aferições, subtraída à 6, que é a nota do QST prévio.

l) **Questionário Internacional de Atividade Física** - versão curta - *International Physical Activity Questionnaire - short form* (IPAQ). O guia para processamento de dados e análises do Questionário Internacional de Atividade Física (*The Guidelines For Data Processing and Analysis of the International Physical Activity Questionnaire*) serviu como base para avaliar o nível de atividade física das participantes. Levou-se em consideração o nível de atividade realizada na última semana, bem como intensidade, frequência e duração. O questionário foi calculado em MET-minutos/semana (Equivalente Metabólico de Tarefa) e a atividade física foi classificada como: baixo, ativo ou muito ativo, de acordo com a classificação abaixo:

- **Baixo:** não realiza atividade física ou realiza, mas não atinge o mínimo das categorias moderado ou alto;
- **Ativo:** 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;

→ **Muito ativo:** 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).

m) **Níveis hormonais:** como os níveis hormonais podem comportar-se como uma variável confundidora, foi dosado estradiol sérico em todos os indivíduos da pesquisa. A coleta das amostras de sangue foi realizada por profissional experiente do Centro de Pesquisa Clínica do HCPA. O sangue foi processado e armazenado na Unidade de Análises Moleculares e de Proteínas do HCPA para serem analisadas no Laboratório de Bioquímica do HCPA. As amostras de sangue foram centrifugadas em tubos de plástico durante 10 minutos a 4500 x g a 4°C e o soro foi armazenado a -80 ° C. O estradiol foi realizado utilizando-se a técnica de quimiluminescência.

n) **Níveis séricos de Serotonina:** As amostras de sangue foram centrifugadas em tubos de plástico durante 10 minutos a 4500 x g a 4°C e o soro foi armazenado a -80 °C. A serotonina foi medida através da técnica de ELISA, utilizando kit comercial (Rocky Mountain Diagnostic Rock-BAE5900).

o) **Métodos de Genotipagem:** o DNA genômico foi extraído a partir de sangue anticoagulado com EDTA. O sangue total foi armazenado em -80°C até o momento das análises. A extração do DNA foi realizada através de kit comercial utilizado para o equipamento de extração de DNA IPREP, localizado na UAMP/HCPA. A análise molecular do polimorfismo do receptor 5HT2A (5HT2A, SNP ID: rs6311) foi realizado através da reação em cadeia da polimerase em tempo real (PCR-Real Time, do inglês *Polymerase Chain Reaction*). Estes testes foram realizados na Unidade de Análises Moleculares e Proteína (UAMP/HCPA).

3.7 Processamento dos dados e análise estatística

Os dados foram apresentados e analisados de acordo com as características das variáveis. Variáveis contínuas apresentaram distribuição não normal e foram descritas usando mediana e amplitude interquartil. As variáveis categóricas foram descritas usando números absolutos e percentagens. A comparação entre os grupos foi realizada usando teste de Mann

Whitney. Comparações entre variáveis categóricas foram realizadas usando teste de qui-quadrado ou teste exato de Fisher. Para todas as análises o nível de significância estatística para o erro alfa estabelecido foi um $P < 0,05$ bicaudal. As análises foram processadas usando o SPSS versão 20.0 (SPSS, Chicago, IL).

4. RESULTADOS

A amostra de estudo foi composta por 74 indivíduos da mesma origem étnica e geográfica, incluindo 35 mulheres com diagnóstico de fibromialgia e 39 filhas saudáveis. Foi aplicado questionário sócio-demográfico para verificar a idade (anos), nível de escolaridade (anos de estudo) e Índice de Massa Corporal (IMC), a fim de caracterizar epidemiologicamente a amostra. De acordo com a Tabela 1, as mães apresentaram uma diferença de aproximadamente 20 anos em comparação com as filhas. Em relação ao IMC, as filhas apresentaram IMC normal, enquanto as mães apresentaram IMC de sobrepeso, segundo a classificação da OMS (2000). Além disso, foi observado que as filhas apresentaram nível de escolaridade superior em anos de estudo comparadas com suas mães ($P=0,001$).

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

| Variável | Mães (n=35) | Filhas (n=39) | Valor P* |
|---|---|---|----------|
| | Mediana (25 th ;75 th) | Mediana (25 th ;75 th) | |
| Idade (anos) | 55,00 (52,00-60,00) | 30,00 (24,00-35,00) | <0,001 |
| Índice de massa corporal (kg/m ²) | 28,89 (25,95-31,08) | 24,09 (22,15-27,59) | <0,001 |
| Educação formal (anos de estudo) | 9,00 (7,00-12,00) | 13,00 (12,00-15,00) | 0,001 |

*Teste de Mann Whitney. Fonte: Autoria própria, 2016.

A Escala do Perfil da Dor Crônica (B-PCP:S) foi aplicada com o objetivo de caracterizar os grupos de acordo com a dor. Na tabela 2 está descrita a pontuação total da escala e seus domínios, onde foi observado que o grupo de mães apresentou maiores pontuações no score total, bem como em seus domínios, indicando maior frequência de dor, interferência da dor nas atividades e emoções ($P<0,001$ para todos os domínios).

Tabela 2 - Perfil de características da dor de acordo com cada grupo.

| Variável | Mães (n=35) | Filhas (n=39) | Valor P* |
|--|---|---|----------|
| | Mediana (25 th ;75 th) | Mediana (25 th ;75 th) | |
| B-PCP:S | 66,00 | 38,00 | <0,001 |
| Frequência da dor | 26,00 (57,00- 72,00) | 18,00 (24,00-56,00) | <0,001 |
| Interferência da dor nas atividades | 24,00 (19,00-30,00) | 11,00 (5,00-18,00) | <0,001 |
| Interferência da dor nas emoções | 15,00 (12,00-18,00) | 7,00 (6,00-12,00) | <0,001 |

B-PCP:S - Escala do perfil de dor crônica *Teste de Mann Whitney. Fonte: Autoria própria, 2016.

A tabela 3 apresenta o inventário de depressão de Beck com diferença significativa no grupo das mães com maiores pontuações ($P<0,001$), sendo um possível indicador de presença e de grau dos sintomas depressivos. O inventário de ansiedade traço-estado evidenciou uma diferença significativa no domínio estado, onde as filhas estavam mais ansiosas no momento da aplicação dos testes em comparação com as mães ($P=0,012$). No perfil de comportamento catastrófico, as mulheres do grupo mães catastrofizam mais em comparação com o grupo filhas, refletindo na falta de controle sobre a dor e a presença de pensamento negativos ($P<0,001$). Nos domínios desesperança, magnificação e ruminação obteve-se diferenças significativas ($P<0,001$), nos quais as mães apresentaram maiores pontuações. A escala de resiliência evidenciou que as mães apresentam uma menor capacidade adaptativa de reagir as adversidades ocasionadas pela dor ($P=0,008$).

Tabela 3 – Perfil de comportamento depressivo, ansiedade, catastrofismo e resiliência na amostra.

| Variável | Mães (n=35) | Filhas (n=39) | Valor P* |
|---------------------------------|---|---|-----------------|
| | Mediana(25th;75th) | Mediana(25th;75th) | |
| BDI-II | 20,00 (14,00-27,00) | 10,00(5,00-15,00) | <0,001 |
| Estado ansiedade no STAI | 25,00 (23,00-28,00) | 27,00 (25,00-30,00) | 0,012 |
| Traço ansiedade no STAI | 25,00 (22,00-29,00) | 25,00 (23,00-29,00) | 0,572 |
| B-PCS Total | 38,00 (30,00-46,00) | 21,00 (11,00-30,00) | <0,001 |
| B-PCS-Desesperança | 17,00 (13,00-19,00) | 7,00 (4,00-12,00) | <0,001 |
| B-PCS-Magnificação | 8,00 (6,00-11,00) | 4,00 (3,00-7,00) | <0,001 |
| B-PCS-Ruminação | 13,00 (10,00-15,00) | 8,00 (5,00-11,00) | <0,001 |
| Escala de Resiliência | 126,00 (113,00-137,00) | 137,00 (127,00-141,00) | 0,008 |

BDI-II - Inventário de Depressão de Beck. STAI - Inventário de Ansiedade Traço-Estado. B-PCS - Escala de Catastrofismo da Dor validada para a população brasileira. *Teste de Mann Whitney. Fonte: Autoria própria, 2016.

A escala de Índice de Qualidade de sono (tabela 4) apresentou diferença entre os grupos, sendo que apenas 2,9% das mães referiu sono bom, o que representa apenas uma mãe na amostra de 35 pacientes. Nas filhas, esse percentual é de 20,5%. Na amostra, 28,6% das mães apresentaram uma qualidade de sono ruim, e em 66,7% das filhas foi identificado presença de sono ruim. 65,7% das mães evidenciaram presença de distúrbio do sono, enquanto apenas, 12,8% das filhas apontou presença de distúrbio.

Tabela 4 – Índice de Qualidade do Sono (IQSP).

| Variável | Mães (n=35) | Filhas (n=39) |
|--------------------------------------|----------------|------------------|
| IQSP* | | |
| Sono Bom | 2,9% (1) | 20,5% (8) |
| Sono Ruim | 28,6 (10) | 66,7% (26) |
| Presença de Distúrbio do Sono | 65,7% (23) | 12,8% (5) |

IQSP- Índice da Qualidade de Sono de Pittsburg. Teste exato de Fisher, $P < 0,001$. Fonte: Autoria própria, 2016.

A Tabela 5 mostra os resultados da avaliação da algometria, QST, CPM e EAV. Quando submetidas a algometria, não foi observada diferença significativa entre os grupos ($P=0,221$). O grupo das filhas apresentou menor limiar ao calor ($P= 0,038$) comparada ao grupo das mães. Uma diferença marginalmente significativa foi observada na avaliação da tolerância máxima ao calor, onde as filhas obtiveram menores limiares ($P=0,055$). A análise do CPM, observou-se que as mães apresentam valores mais positivos, evidenciando maior comprometimento do sistema inibitório descendente ($P=0,003$). Na avaliação da EAV obteve-se valores estatisticamente significativos ($P= 0,007$), tendo as mães obtido maiores valores de referência de dor intensa, comparadas com o grupo das filhas.

Tabela 5 - Algometria, QST, CPM e EAV segundo os grupos.

| Variável | Mães (n=35) | Filhas (n=39) | Valor P* |
|------------------------------|---|---|----------|
| | Mediana (25 th ;75 th) | Mediana (25 th ;75 th) | |
| Algometria | 3,10 (1,85-4,01) | 2,50 (2,00-3,25) | 0,221 |
| QST (limiar de calor) | 35,90 (33,40- 37,70) | 34,4 (33,20-35,80) | 0,038 |
| QST (limiar de dor ao calor) | 42,40 (37,50-45,50) | 41,50 (38,8-43,10) | 0,286 |
| QST (tolerância | 53,30 (47,10-51,40) | 48,00 (46,20-49,50) | 0,055 |
| CPM | -0,70 (-2,70; 0,00) | -2,35 (-3,67; -0,70) | 0,003 |
| EAV | 7,00 (6,00-8,00) | 6,00 (2,00-8,00) | 0,007 |

QST- Teste Sensorial Quantitativo, CPM- *Conditional Pain Modulation*, EAV- Escala Analógica Visual. *Teste de Mann Whitney. Fonte: Autoria própria, 2016.

A tabela 6 descreve os valores obtidos no Questionário Internacional de Atividade Física (IPAQ), e evidenciou que 22,9% das mães fibromiálgicas da amostra apresentam uma baixa realização de atividade física, 68,6% são ativas e apenas 8,6% muito ativas, enquanto que 33,3% das filhas realizam baixa atividade física, 51,3% são ativas e 15,4% são muito ativas. Assim, as amostras do IPAQ, aqui pesquisadas não diferiram entre si.

Tabela 6- Avaliação do Questionário Internacional de Atividade Física -
International Physical Activity Questionnaire (IPAQ)

| Variável | Mães (n=35) | Filhas (n=39) |
|--------------------|-------------|---------------|
| IPAQ | | |
| Baixo | 8 (22,9%) | 13 (33,3%) |
| Ativo | 24 (68,6%) | 20 (51,3%) |
| Muito Ativo | 3 (8,6%) | 6 (15,4%) |

IPAQ- Questionário Internacional de Atividade Física. Teste exato de Fisher, P=0,349. Fonte: Autoria própria, 2016.

Com relação ao uso de medicações para dor 74,3% das mães realizam tratamento farmacológico enquanto que 7,7% das filhas já relataram fazer uso de medicação para alívio temporário da dor, conforme tabela 7.

Tabela 7– Uso de medicamentos

| Uso de medicamentos | Mães (n=35) | Filhas (n=39) |
|---------------------|-------------|---------------|
| Sim | 74,3% (26) | 7,7% (3) |
| Não | 25,7% (9) | 92,3% (36) |

Teste exato de Fisher, P<0,001. Fonte: Autoria própria, 2016.

A amostra das mães apresentou menores níveis de estradiol (P<0,001), e também baixos níveis de serotonina, que apesar de não apresentar diferença significativa estatisticamente (P=0,060), observa-se uma diferença marginalmente significativa (tabela 8).

Tabela 8: Níveis de Estradiol e Serotonina na amostra.

| Variável | Mães (n=35) | Filhas (n=39) | Valor P* |
|------------------|---|---|----------|
| | Mediana (25 th ;75 th) | Mediana (25 th ;75 th) | |
| Serotonina pg/mL | 327,65 (197,11-412,29) | 417,7 (109,87- 486,96) | 0,060 |
| Estradiol pg/mL | 5,00 (5,00-5,00) | 60,00 (23,95- 85,35) | <0,001 |

*Teste de Mann Whitney. Fonte: autoria própria, 2016.

Neste estudo, a análise dos polimorfismos do gene do 5-HT2A demonstrou frequências de 28,6%, 25,7 e 45,7% para os genótipos C/C, T/T e C/T respectivamente, nas mães fibromiálgicas, e de 25,7%, 17,1% e 57,1%, no grupo de filhas, sem diferenças significativas nos três genótipos entre pacientes e grupo filhas. A análise molecular do polimorfismo do gene 5-HT2A nas mães demonstrou prevalência de 28,6%, de genótipo homozigoto selvagem (C/C), 25,7% homozigoto recessivo (T/T) e 45,7% do genótipo heterozigoto (C/T) (Tabela 9).

Tabela 9– Características do Polimorfismo 5HT2A na amostra.

| Polimorfismo 5HT2A | Mães (n=35) | Filhas (n=39) |
|--------------------|-------------|---------------|
| C/C (%) | 28,6 % (10) | 25,7% (9) |
| T/T (%) | 25,7% (9) | 17,1% (6) |
| C/T (%) | 45,7% (16) | 57,1% (20) |

Valores descritos em %. Teste de Qui-Quadrado, P= 0,578. Fonte: Autoria própria, 2016.

5. DISCUSSÃO

Os resultados desse estudo demonstraram que as mães apresentaram uma diferença de aproximadamente 20 anos de idade em comparação com as filhas, prevalecendo uma média de 55 anos para o grupo das mães que possuem diagnóstico confirmado de fibromialgia, e de 30 anos para as filhas, sem diagnóstico. De acordo com o estudo de Almeida Filho (2013), a quantidade de mulheres com fibromialgia aumenta de forma abrupta, a partir dos 60 anos, corroborando com o estudo de Clauw, (2014), no qual afirma que a FM aumenta a prevalência com o aumento da idade. Esta observação também foi evidenciada no trabalho realizado por Fillingim e Edwards (2005). Destaca-se que as filhas são saudáveis e o fato de não apresentarem o quadro de FM, não é indicativo de que futuramente não poderão desenvolver a síndrome. Quanto ao nível de escolaridade, nota-se que as filhas apresentam mais anos de estudos se comparadas com suas mães. Esse dado é interessante do ponto de vista de compreensão dos instrumentos utilizados nesta pesquisa, enquanto que as entrevistas com as filhas aconteciam de forma rápida e objetiva, com as mães a aplicação dos questionários ou até mesmo os testes psicofísicos demandaram mais tempo e explicações, pelas limitações cognitivas do grupo.

Também foi observado que as filhas apresentaram IMC normal, enquanto as mães apresentaram IMC de sobrepeso, segundo a classificação da OMS (2000). Sprouse-Blum *et al* (2010), afirma que o IMC elevado (acima de 30) também é um forte fator de risco para o desenvolvimento da síndrome. No entanto, apesar deste achado em relação ao sobrepeso, a maioria das pacientes pratica atividade física como medida não farmacológica para o tratamento da dor crônica.

As pacientes com FM que participaram do estudo são acompanhadas pelo Ambulatório de tratamento da dor do HCPA, onde é enfatizado a importância do tratamento complementar com atividade física. Os valores obtidos no Questionário Internacional de Atividade Física (IPAQ), evidenciou que 77,2% das pacientes são ativas ou muito ativas e que 66,7% das filhas também apresentam o mesmo perfil. Na literatura há inúmeros artigos demonstrando que a realização da atividade física em pessoas com FM produz reduções clinicamente relevantes da percepção de déficits funcionais, melhora da dor e da qualidade de vida (FONTAINE *et al.*, 2010; JONES *et al.*, 2006; PANTON *et al.*, 2006; SABBAG *et al.*, 2007). Os resultados obtidos sugerem que o grupo das mães está realizando um dos tratamentos mais indicados para a fibromialgia, que é a prática de atividade física de baixo impacto (SEVIMLI *et al.*, 2015).

Na Escala do Perfil da Dor Crônica (B-PCP:S) foi observado que o grupo de mães apresentou maiores pontuações no score total, bem como em seus domínios, indicando maior frequência de dor, interferência da dor nas atividades e emoções, ainda não observado nas filhas. Esses dados se somam ao observado em relação ao comportamento do tipo depressivo, onde também se obteve maiores pontuações no grupo mães. Estudos referem que aproximadamente 67 a 83% dos pacientes fibromiálgicos apresentam sintomas depressivos e pior qualidade de vida (HOMANN *et al*, 2012; AGUGLIA *et al*, 2011; BERBER; KUPEK; BERBER 2005). Porém em relação a ansiedade, que é outra característica observada na síndrome, não foi encontrado diferença entre mães e filhas (LAU *et al*, 2006). Em um estudo recente Muniz (2015), não encontrou traços de ansiedade em filhas de paciente com FM comparadas com controles.

No perfil de comportamento catastrófico da dor, as mulheres do grupo mães catastrofizam mais em comparação com o grupo filhas, refletindo na falta de controle sobre a dor e a presença de pensamento negativos. 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. Rocha (2013), mostra que quanto mais elevados forem os níveis de dor, maiores serão os valores dos indicadores de catastrofização. Um outro estudo realizado por Seminowicz; Davis (2007), apontou que os níveis de catastrofização em pacientes normais levam a uma maior atividade dos centros de desprazer à dor e uma menor atividade dos centros superiores reguladores da dor. Clinicamente, isto se correlacionaria com uma resposta neurofisiológica pior nos pacientes com altos níveis de catastrofização, com uma maior vigilância cortical na dor leve, e na dor moderada, uma incapacidade de desligamento da dor pelos centros superiores.

A escala de resiliência evidenciou que as mães apresentam uma menor capacidade adaptativa de reagir as adversidades ocasionadas pela dor ($P=0,008$). As pacientes com FM possuem percentagens elevadas de comorbidades psiquiátricas como depressão e distúrbios de ansiedade, apresentando uma tendência, portanto, de relatar níveis mais elevados de sentimentos negativos e menores de sentimentos positivos (HASSETT *et al*, 2008). O estudo de Freitas *et al* (2012), encontrou resultados semelhantes uma vez que foram observados níveis baixos de afetividade positiva bem como níveis altos de afetividade negativa nas mulheres com diagnóstico clínico de FM. Essas alterações no estado afetivo se correlacionam com a sensibilidade dolorosa elevada, quantificada a partir do limiar doloroso à pressão, e a

funcionalidade das pacientes. 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 e as relações interpessoais podem influenciar no bem estar emocional e mediar a relação com a dor (STURGEON; ZAUTRA; AREWASIKPORN, 2014).

A escala de Índice de Qualidade de sono, apresentou diferença entre os grupos, sendo que a maioria das mães já apresentam distúrbio do sono, no entanto no grupo das filhas a maior prevalência foi de sono ruim. Cerca de 75% dos pacientes com FM queixaram-se de má qualidade do sono, o que é atribuído a uma desordem eletroencefálica, pela ausência da última fase do sono, chamada sono REM (*rapid eye movement*) (WOLFE *et al*, 2010). A sonolência diurna é uma das alterações mais frequentes do paciente com fibromialgia. Neste sentido, Ferro *et al* (2008), mostraram que a má qualidade de sono está relacionada com maior predisposição a outras doenças. Affleck *et al* (2006) mostraram a relação entre dor e sono em pacientes com FM, e concluíram que uma das maiores queixas é a perda do sono vinculada à dor difusa. Martinez *et al* (2010), evidenciaram associação entre os números de *tender points* e a perda da capacidade funcional, e que pacientes com a síndrome têm prejuízos em relação a pessoas saudáveis. O sono ruim já evidenciado nas filhas, neste estudo, pode ser algo a ser observado, pensando em prevenção de dor crônica.

O grupo das mães fibromiálgicas apresentou maior limiar de calor e de tolerância máxima ao calor comparada as filhas. Quando submetidas a algometria, não foi observada diferença entre os grupos. De acordo com a literatura pesquisada, pacientes com fibromialgia apresentam menores limiares no QST, porém nossos dados mostraram o contrário, quando comparadas com as filhas, consideradas saudáveis. Sugere-se que esse achado pode ser devido ao uso de medicamentos analgésicos, já que 73% das mães (tabela 7) utilizam medicamentos para o alívio da dor, o que aumentaria os limiares. Além disso, o fato que as filhas apresentarem menores limiares pode ser devido ao estado de ansiedade (tabela 3) deixando-as hiperatentas ao teste. Em um estudo avaliando filhas de fibromiálgicas comparadas com controles saudáveis Muniz (2015), não encontrou alterações nos limiares a pressão, apesar de estudos prévios ter observado menores limiares a pressão em pacientes com FM (FERREIRA *et al.*, 2002; AQUINO *et al.*, 2014), esse dado não foi observado no grupo de pacientes estudado.

Na análise do sistema inibitório descendente avaliada pelo teste CPM, foi encontrado maiores valores, indicando uma atividade menos eficiente do sistema de modulação descendente, nas mães, quando comparadas as filhas. É importante lembrar que as mães do

grupo estudado apresentam diagnóstico para fibromialgia, onde a capacidade de ativar o mecanismo de modulação endógena pode estar alterado, reforçando a evidência de sensibilização central deficiente (HILGENBERG-SYDNEY; KOWACS; CONTI, 2005). Em seu estudo, Zanette (2014), afirma que o sistema inibitório descendente apresenta baixa eficiência em pacientes fibromiálgicas, uma vez que o limiar se encontra suprimido e não há redução do estímulo teste pelo estímulo heterotópico condicionante, quando comparado a sujeitos saudáveis. Esse dado corrobora com estudo de Julien *et al* (2005), que evidenciou também, comprometimento do sistema inibitório descendente em pacientes com FM. Outros pesquisadores em seus estudos, sugerem que na FM há uma alteração no foco da atenção, com aumento da vigilância para estímulos não prazerosos (STAUDE, *et al.*, 2003; VILLEMURE, 2003).

A amostra das mães apresentou menores níveis de estradiol ($P < 0,001$), e também baixos níveis de serotonina, que apesar de não apresentar diferença significativa estatisticamente ($P = 0,060$), observa-se uma diferença marginalmente significativa. Diversos estudos apontam que as mulheres com FM apresentam menores níveis de estrógeno e maiores níveis de hormônio folículo-estimulante (RIEDEL, *et al.*, 1998; EL MAGHRAOUI, A. *et al.*, 2006). Gagliardi *et al* (2009), em seu estudo, no qual pesquisou alterações neuroendócrinas comuns em fibromialgia e síndrome metabólicas, acredita que a importância desta reside em interações do estrógeno com a serotonina e a substância P, que alteraria a sensibilidade dolorosa dos pacientes. A serotonina é um dos principais neurotransmissores envolvidos no funcionamento do Sistema Inibidor de Dor. As alterações no metabolismo da serotonina implicam na redução da atividade do Sistema Inibidor de Dor com uma elevação da resposta dolorosa (MARQUESAN, 2012). O interesse em se avaliar a função serotoninérgica em FM, surgiu quando se observou a grande melhora do quadro fibromiálgico com o uso de inibidores da recaptação de serotonina (ARNOLD, *et al.*, 2007). Ao medir os níveis de serotonina e seus precursores triptofano e 5-HT nos pacientes com FM, foi encontrado valores diminuídos dos mesmos tanto no plasma quanto no líquido cefalorraquidiano (ARNOLD, *et al.*, 2007; GOLDEBERG, 2014; LAVIN, 2014).

Considerando a importância da serotonina e seu envolvimento com os mecanismos da dor, investigou-se os polimorfismos do receptor da serotonina 5-HT_{2A}. Observou-se 28,6%, 25,7 e 45,7% para os genótipos C/C, T/T e C/T respectivamente, nas mães fibromiálgicas, e de 25,7%, 17,1% e 57,1%, no grupo de filhas, sem diferenças significativas nos três genótipos entre pacientes e grupo filhas. No estudo de Alves (2012), genótipo C/C foi significativamente mais comum nas pacientes com FM, justificando parcialmente a menor

resposta serotoninérgica observada no grupo em questão. A análise molecular do polimorfismo do gene 5-HT2A nas mães demonstrou prevalência de 28,6%, de genótipo homozigoto selvagem, 25,7% homozigoto recessivo e 45,7% do genótipo heterozigoto. Os resultados deste estudo demonstraram que a análise molecular do 5HT2A não mostrou relação deste polimorfismo genético entre mães fibromiálgicas e suas filhas saudáveis. Matsuda *et al* (2010), em estudo semelhante com a população brasileira mostrou resultados semelhantes, igualmente Gürsoy *et al* (2001), em um estudo com a população turca também não conseguiu mostrar a relação do polimorfismo genético do receptor 5HT2A com a fibromialgia. Em outro estudo de Tander *et al* (2008), não foi observado associação entre fibromialgia e os polimorfismos dos genes do 5HT2A e da COMT, sendo possível que múltiplas interações de diversos sistemas e vias de neurotransmissores estejam envolvidos na FM. Considerando a possibilidade de que as influências investigadas no presente estudo apresentarem alguma relação entre si, visto que existe uma possibilidade de múltiplas interações de vários sistemas e vias de neurotransmissores estarem envolvidas no processo de suscetibilidade à fibromialgia, além de interações poligênicas e da influência de fatores ambientais, mais investigações são necessárias para confirmar a associação entre polimorfismo genético na suscetibilidade à síndrome. Sugere-se, a realização de estudos prospectivos do tipo coorte a fim de que esta associação seja comprovada. E ainda, que pesquisadores realizem outros estudos com filhas de pacientes fibromiálgicas, tão logo a mãe tenha o diagnóstico, visando verificar a incidência da mesma, bem como oferecer acompanhamento clínico a médio e longo prazo, como recurso para tratamento e prevenção.

6. PRODUTO SOCIAL

6.1 Aplicativo Móvel

A fibromialgia é uma síndrome dolorosa crônica caracterizada por queixas de dor musculoesqueléticas difusas e pela presença de pontos dolorosos em regiões anatomicamente determinadas - *tender points*. Outras manifestações além das dores são a fadiga, as perturbações do sono, os distúrbios cognitivos e emocionais. Sofrem da doença 2 a 5% da população adulta dependendo do país, sendo que 80 a 90% dos casos são mulheres com idade entre os 30 e 50 anos (GOLDENBERG, 2014).

Há várias descrições da patologia desde meados do século XIX mas apenas foi reconhecida pela OMS como doença no final da década de 70 e os estudos científicos sobre a fibromialgia foram aprofundados apenas nas três últimas décadas, contudo, pouco se sabe sobre seus mecanismos etiológicos e sua patogênese, resultando na ausência de fontes de informações mais eficazes até os dias atuais. O seu diagnóstico é estabelecido maioritariamente pela clínica, sendo que os procedimentos para a realização do mesmo, podem levar anos, em média até cinco, por ser um processo extenso, baseado na exclusão de outras possíveis patologias (WOLFE *et al.*, 2011).

A difícil obtenção do diagnóstico correto associado à carência de conhecimentos sobre a FM e seu tratamento deixa os acometidos frustrados, ansiosos e descrentes, uma vez que esperam resultados imediatos capazes de melhorar seu estado de saúde. A partir do levantamento das necessidades dos pacientes fibromiálgicos, percebeu-se que há uma carência de aplicativos para indivíduos brasileiros com a patologia desenvolvidos por profissionais da saúde, a partir de fontes de informação confiáveis, com linguagem adequada, com alto grau de funcionalidade e testados quanto a sua eficácia (MARQUES, 2015).

Considerando que resultados positivos em ensaios clínicos demonstram potencial desse recurso móvel na mudança de comportamento e tratamento de algumas doenças crônicas (MARQUES, 2015). E buscando pelos termos utilizados, não há em português aplicativo para dispositivo móvel que satisfaça completamente as necessidades dos usuários levantados para esse estudo, foi então, desenvolvido um Aplicativo Móvel com a finalidade de proporcionar uma ferramenta para a aquisição de novos conhecimentos e que sirva como meio de orientação para tratamento e autocuidado e ainda, fonte de atualização para ajudar os fibromiálgicos no enfrentamento diário da doença.

O aplicativo foi desenvolvido através de revisão da literatura de estudos científicos sobre a Fibromialgia, com descrição simplificada para que os usuários possam compreender o assunto. Foi construído a partir do site fábrica de aplicativos e buscou-se utilizar uma linguagem simples e ilustrações para facilitar a compreensão dos tópicos abordados.

Este produto técnico assumiu o objetivo de proporcionar, de maneira clara e concisa, novas aquisições de conhecimentos como forma de tratamento, cuidado e meio de atualização de informações para os portadores da doença e seus cuidadores, tornando assim como um recurso facilitador e capaz de contribuir para a eficiência das atividades no acompanhamento do tratamento de pacientes fibromiálgicos. Destaca-se, que a portabilidade de *smartphones* e *tablets* é mais atraente que os computadores de mesa e a difusão da tecnologia móvel para uso pessoal aumenta a familiaridade dos profissionais de saúde e o nível de conforto dos pacientes (PEREIRA, 2014). Assim, espera-se que esse produto gerado possa beneficiar tanto os pacientes como os profissionais de saúde promovendo informações rápidas, úteis e oferecendo suporte remoto para o autocuidado dos fibromiálgicos. (ver Anexo A e B).

Segue o link para acesso ao aplicativo: <http://app.vc/nocoedefibromialgia>

6.2 Palestra

Durante a definição dos procedimentos de coleta de dados, foi realizado um levantamento das necessidades dos pacientes fibromiálgicos e identificado carência de conhecimentos sobre a fibromialgia, por parte das pacientes recrutadas, consequentemente a necessidade de passar informações sobre a patologia de maneira clara e concisa as mesmas. Então foi realizada uma palestra e mesa redonda no ambulatório de tratamento da dor e medicina paliativa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. O objetivo foi transmitir às participantes do estudo um conteúdo esclarecedor com as definições e características básicas sobre a doença. A palestra aconteceu no dia 12/05/2015, data que representa o dia mundial para a conscientização a respeito da fibromialgia (APDF, 2014). Foram convidadas 23 pacientes, no entanto somente 15 se fizeram presente. O encontro se deu por uma palestra e um momento de alongamentos como forma de orientar sobre o tratamento complementar e imprescindível para a melhora do quadro clínico. O momento de alongamentos foi guiado por um educador físico, através de um vídeo elaborado por ele, com os alongamentos simples e adequados.

Após a palestra, foi entregue um folder contendo linguagem simples e ilustrativa que falava sobre a patologia. Neste momento, realizou-se uma mesa redonda na qual, novamente foram convidadas a falarem sobre seu entendimento, se o conteúdo abordado acrescentou algum conhecimento.

Assim, de forma espontânea, todas as pacientes participaram realizando seus questionamentos bem como expressando suas opiniões. Ao final foi realizado uma confraternização com um lanche oferecido pela equipe, momento que também foi importante para integração e troca de experiências pelas convidadas (Ver anexo C).

7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A fibromialgia é um estado de saúde complexo e heterogêneo no qual há um distúrbio no processamento da dor associado a outras características secundárias como fadiga, distúrbios do sono, depressão, névoa mental dentre outros. Apesar da fibromialgia não apresentar lesões anatomopatológicas ou evoluir para deformidades, ela produz de um modo geral, significativo impacto negativo na qualidade de vida das pessoas acometidas, interferindo na capacidade laboral, no convívio familiar e social. Esta afecção se posiciona como uma forte barreira à manutenção da qualidade de vida de seus portadores, por acometer de forma grave, pacientes em plena idade produtiva.

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

- O grupo das mães apresentou maiores pontuações no score total da Escala do Perfil da Dor Crônica bem como em seus domínios, indicando maior frequência de dor, interferência da dor nas atividades e emoções, ainda não observado nas filhas do estudo. As mães também apresentaram maiores pontuações no comportamento tipo depressivo, enquanto que em relação a ansiedade, que é outra característica observada na fibromialgia, não foi encontrado diferença entre mães e filhas;
- Em relação ao comportamento catastrófico da dor, as mulheres do grupo mães catastrofizam mais em comparação com o grupo filhas, refletindo na falta de controle sobre a dor e a presença de pensamento negativos, possivelmente em função da dor sentida, uma vez que quanto mais elevados forem os níveis de dor, maiores serão os valores dos indicadores de catastrofização;
- A escala de resiliência evidenciou que as mães apresentam uma menor capacidade adaptativa de reagir as adversidades ocasionadas pela dor;
- A escala de Índice de Qualidade de sono, evidenciou diferença entre os grupos, sendo que a maioria das mães já apresentam distúrbio do sono, enquanto, no grupo das filhas a maior prevalência foi de sono ruim;
- O grupo das mães fibromiálgicas apresentou maior limiar de calor e de tolerância máxima ao calor comparada ao grupo das filhas. Quando submetidas a algometria, não foi observada diferença entre os grupos. De acordo com a literatura pesquisada, pacientes com fibromialgia apresentam menores limiares no QST, porém neste estudo, os dados mostraram o contrário, quando comparadas com as filhas saudáveis;

- Na análise do sistema inibitório descendente avaliada pelo teste CPM, foi encontrado maiores valores no grupo das mães, indicando uma atividade menos eficiente do sistema de modulação descendente, quando comparadas as filhas. É importante lembrar que as mães do grupo estudado apresentam diagnóstico para fibromialgia, onde a capacidade de ativar o mecanismo de modulação endógena pode estar alterado, reforçando a evidência de sensibilização central deficiente;
- A amostra das mães apresentou menores níveis de estradiol e também baixos níveis de serotonina, que apesar de não apresentar diferença significativa estatisticamente observa-se uma diferença marginalmente significativa;
- A análise molecular do polimorfismo do gene 5-HT2A nas mães fibromiálgicas demonstrou prevalência de 28,6%, de genótipo homozigoto selvagem, 25,7% homozigoto recessivo e 45,7% do genótipo heterozigoto. Os resultados deste estudo demonstraram que a análise molecular do 5HT2A não mostrou relação deste polimorfismo genético entre mães fibromiálgicas e suas filhas saudáveis.

Considerando a possibilidade de que as influências genéticas e ambientais investigadas no presente estudo apresentarem alguma relação entre si, ocasionando no processo de suscetibilidade da fibromialgia, sugere-se, a realização de estudos prospectivos do tipo coorte a fim de que esta associação seja comprovada. E ainda, que pesquisadores realizem outros estudos com filhas de pacientes fibromiálgicas, tão logo a mãe tenha o diagnóstico, visando verificar a incidência da mesma, bem como oferecer acompanhamento clínico a médio e longo prazo, como recurso para tratamento e prevenção.

REFERÊNCIAS

- ADAMS, L.M.; TURK, D.C. Psychosocial factors and central sensitivity syndromes. **Curr Rheumatol Rev.** v. 11, n. 2, p. 96-108. 2015.
- AFFLECK, *et al.* Sequential daily relations of sleep, pain intensity, and attention to pain among women with fibromyalgia. **Pain.** v.68. n.2-3. 2006.
- AGUGLIA, A. *et al.* Fibromyalgia syndrome and depressive symptoms: comorbidity and clinical correlates. **J Affect Disord.** 2011; 128 (3):262-6.
- ALMEIDA FILHO, G. J. de. Impacto da fibromialgia na qualidade de vida de pacientes assistidas no crer, em Goiânia, Goiás. Dissertação (Mestrado em Ciências Ambientais e Saúde) Pontifícia Universidade Católica de Goiás, 2013.
- ALVES, A. *et al.* Avaliação de instrumentos de medida usados em pacientes com fibromialgia **Rev Bras Reumatol.** v. 52, n. 4, p.496-506. 2014.
- ALVES, F.A.V.B. **Análise Do Polimorfismo T102c do Receptor de Serotonina (HTR2A) em Pacientes Com Fibromialgia e Controles.** Dissertação (Mestrado em Genética) – Pontifícia Universidade Católica de Goiás- GO. 2012.
- AVILA. *et al.* Caracterização dos padrões de dor, sono e alexitimia em pacientes com fibromialgia atendidos em um centro terciário brasileiro. **Rev. Bras Reumatol;** v.54, n.5, p. 409-413. 2014.
- AMBROSE, K.R.; GOLIGHTLY, Y.M. Physical exercise as non-pharmacological treatment of chronic pain: Why and when. **Best Pract Res Clin Rheumatol.** v. 29, n. 1, p. 120-30. 2015.
- APDF. Associação Portuguesa de Doentes com Fibromialgia. [online] Disponível em: <http://www.apdf.com.pt/>. Acesso em: 26/04/2015.
- AQUINO, L.A.G. *et al.* Avaliação sensorial e funcional em pacientes com fibromialgia. 18 SEMPES: **A prática interdisciplinar alimentando a ciência.** n.16. 2014.
- ARNOLD, L.M. *et al.* The effect of anxiety and depression on improvements in pain in a randomized, controlled trial of pregabalin for treatment of fibromyalgia. **Pain Med.** v. 8. n. 8. p. 633-8. 2007.
- ARNOLD. *et al.* The fibromyalgia family study: a genome-wide linkage scan study. **Arthritis Rheum.** 2013.
- 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.**v. 18n. 47-7, p. 639-46. 2015.

BECKER, S.; SCHWEINHARDT, P. Dysfunctional Neurotransmitter Systems in Fibromyalgia, Their Role in Central Stress Circuitry and Pharmacological Actions on These Systems. **Pain Research and Treatment**. 2012.

BERBER, J.; KUPEK, E.; BERBER S. Prevalência de depressão e sua relação com a qualidade de vida em pacientes com síndrome da fibromialgia. **Rev Bras Reumatol**. v. 45, n. 2. p. 47-54. 2005.

BERTOLAZI, A. N. *et al.* Validation of the Brazilian Portuguese version of the Pittsburgh Sleep Quality Index. **Sleep Med**. v. 12, p. 70-75. 2011.

BONDY, B. *et al.* The T102C polymorphism of the 5-HT_{2A}-receptor gene in fibromyalgia. **Neurobiol Dis**. v. 6, p. 433-9. 1999.

BOOMERSHINE, C.S. Fibromyalgia: the prototypical central sensitivity syndrome. **Curr Rheumatol Rev**.v. 11, n. 2, p. 131-45. 2015.

BOYER, A.L. *et al.* Comparing fibromyalgia patients from primary care and rheumatology settings: clinical and psychosocial features. **Rheum Int**. v. 29. n. 10. p. 1151-60. 2009

BUSKILA, D. Developments in the scientific and clinical understanding of fibromyalgia. **Arthritis Research & Therapy** 2009.

CAMPBELL, C.M. *et al.* Changes in pain catastrophizing predict later changes in fibromyalgia clinical and experimental pain report: cross-lagged panel analyses of dispositional and situational catastrophizing. **Arthritis Res Ther**. v. 14. n. 5. 2012.

CASALE, R. *et al.* Central motor control failure in fibromyalgia: a surface electromyography study. **BMC Musculoskeletal Disorders**.v.10, p. 78. 2009.

CASTILLO, S.; AAVEDRA, L.; MENDONCA, M.; FREGNI, F. Role of the primary motor cortex in the maintenance and treatment of pain in fibromyalgia. **Med Hypotheses**. v. 83. n. 3, p. 332-6. 2014.

CLAUW, D. J. Fibromyalgia: A clinical review. *Journal of the American Medical Association*, v. 311.p. 1547–1555. 2014.

CAUMO, W. *et al.* Cross-cultural adaptation and validation of the profile of chronic pain: screen for a Brazilian population. **Pain Med**. v. 14, n. 1, p. 52-61. 2013.

CAUMO, W.; VERCELINO, R. Como aplicar a Medicina Baseada em Evidências à produção científica- Direcionada, especificamente, ao tratamento da dor. In: DRUMOND, J. P. (org.) **Fundamentos da Medicina baseada em evidências: teoria e prática**. Ed. São Paulo: Editora: Atheneu, 2014.

CHOY, E. *et al.* A patient survey of the impact of fibromyalgia and the journey to diagnosis. **BMC Health Survey Research**. v.10. n.102. 2010.

CYRULNIK, B. O que é resiliência? In: POLLETTI, R.; DOBBS, B. **A resiliência: a arte de dar a volta por cima**. 2 ed. Petrópolis: Vozes, 2010.

DEITOS, A. *et al.* Clinical Value of Serum Neuroplasticity Mediators in Identifying the Central Sensitivity Syndrome in Patients with Chronic Pain with and Without Structural Pathology. **Clinical Journal of Pain**. 2014.

DI LORENZO, C. *et al.*, The Val66Met polymorphism of the BDNF gene influences trigeminal pain-related evoked responses. **J Pain**. v.13. n. 9. p. 866-73. 2012.

DRUMMOND, J. P.; MARQUEZ, J.O. **Síndrome dolorosa neuropática: fisiopatologia, tratamento e reabilitação**. São Paulo: Editora Atheneu, 2012.

EFRAT, S. *et al.* Oxigenoterapia Hiperbárica pode diminuir Síndrome de Fibromialgia - ensaio clínico prospectivo. **PLOS ONE**, 2015. [on line]. Disponível em: www.sciencedaily.com/releases/2015/06/150602153528.htm Acesso em: 16/08/2016.

EL MAGHRAOUI, A. *et al.* Bone turnover and hormonal perturbations in patients with fibromyalgia. *Clin Exp Rheumatol*. v. 24. n. 4. 2006.

FENG, J. *et al.* Discovery of potential new gene variants and inflammatory cytokine associations with fibromyalgia syndrome by whole exome sequencing. **PLoS One**. v. 10, n. 8 – 6, p. e65033. 2013.

FERREIRA, E.A.G. *et al.* Avaliação da dor e estresse em pacientes com fibromialgia. **Rev bras Reumatol**. v 42. n. 2. 2002.

FERRO, C. V.; IDE, M. R., STREIT, M. V. L. Correlação dos distúrbios do sono e parâmetros subjetivos com fibromialgia em indivíduos. **Fisioterapia em Movimento**, Curitiba, v. 21, n. 1, p. 33-38, 2008.

FILLINGIM, RB.; EDWARDS, RR. Is self-reported childhood abuse history associated with pain perception among healthy young women and men? **Clin J Pain**. 2005.

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**. v. 41. n. 7. 2014.

FLEMING, K.C.; VOLCHER, M.M. Central Sensitization Syndrome and the Initial Evaluation of a Patient with Fibromyalgia: A Review. **Rambam Maimonides Med J**. Apr; v. 6, n. 2. 2015.

FONTAINE, K. R. *et al.* "Effects of lifestyle physical activity on perceived symptoms and physical function in adults with fibromyalgia: results of a randomized trial." **Arthritis Research & Therapy**, London, v. 12, n. 2, p.55, 2010.

FREITAS, R.P. de A. *et al.* Afeto positivo e negativo e sua associação com a dor e funcionalidade em mulheres com fibromialgia. **Suplemento Fisioterapia Brasil - I Encontro Nordeste de Fisioterapia em Saúde da Mulher – ENFISM**. v.13. n. 6. 2012.

GAGLIARDI, *et al.* Fibromialgia e síndrome metabólica: alterações neuroendócrinas em comum. **Diagn Tratamento**. v. 14. n. 3. 2009. [On line] Disponível em: <http://files.bvs.br/upload/S/1413-9979/2009/v14n3/a002.pdf>. Acesso em: 12/10/2016.

GERDLE, B. *et al.* Chronic musculoskeletal pain: review of mechanisms and biochemical biomarkers as assessed by the microdialysis technique. **Journal of Pain Research**. v. 7, p. 313-326. 2014.

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

GOLDENBERG, E. **O Coração Sente o Corpo Dói**: Como reconhecer e tratar a fibromialgia 7.ed. São Paulo: Atheneu, 2014.

GOUBERT, D. *et al.* Effect of Pain Induction or Pain Reduction on Conditioned Pain Modulation in Adults: A Systematic Review. **Pain Pract**. v. 15, n. 8, p. 765-77. 2015.

GOULART, R.; PESSOA, C.; JÚNIOR, I. L. Aspectos psicológicos da síndrome da fibromialgia juvenil: revisão de literatura. **Rev Bras Reumatol**. v.56. n. 1. 2016.

GRAVEN-NIELSEN, T. *et al.* Assessment of musculoskeletal pain sensitivity and temporal summation by cuff pressure algometry: a reliability study. **Pain**. v. 156, n. 11, p. 2193-202. 2015.

GÜRSOY, S. *et al.* Association of T102C polymorphism of the 5-HT2A receptor gene with psychiatric status in fibromyalgia syndrome. **Rheumatol Int**. v. 21. n. 2. 2001.

HADKER, N. *et al.* Primary care physicians' perceptions of the challenges and barriers in the timely diagnosis, treatment, and management of fibromyalgia. **Pain Research and Management**. v.16. p. 440–444. 2011.

HASSETT, A.L, *et al.* Relationship between affect balance style and clinical outcomes in fibromyalgia. **Arthritis Rheum**.v.15. n. 59. 2008.

HAUTZINGER, M. 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**. v. 12, p. 70-75. 2011.

HERMANS, L. *et al.* Inventory of Personal Factors Influencing Conditioned Pain Modulation in Healthy People: A Systematic Literature Review. **Pain Pract**. 2015.

HEYMANN, R.E *et al.* Consenso Brasileiro do Tratamento da Fibromialgia. **Rev. Bras Reumatol**. v. 50, n. 1. p. 56- 66. 2010.

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

HOMANN *et al*, 2012. Percepção de estresse e sintomas depressivos: funcionalidade e impacto na qualidade de vida em mulheres com fibromialgia. **Rev Bras Reumatol**. v.52. n.3. p. 319-330. 2012.

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 ago 2015.

JACOB, N.; ABLIN, M.D. BUSKILA, M.D The genetics of fibromyalgia--closing Osler's backdoor. **IMAJ**, JUNE: p. 428-429. 2009.

JENSEN, K.B. *et al.* Overlapping structural and functional brain changes in patients with long-term exposure to fibromyalgia pain. **Arthritis Rheum.** v. 65, n. 12, p. 3293-303. 2013.

JONES, K. D. *et al.* A comprehensive review of 46 exercise treatment studies in fibromyalgia (1988-2005). **Health Quality of Life Outcomes**, London, v. 4, p. 67, 2006. Disponível em: <http://hqlo.biomedcentral.com/articles>. Acesso em: 12/09/2016.

JULIEN, N. *et al.* Widespread pain in fibromyalgia is related to a deficit endogenous pain inhibition. **Pain.** v 114. N.1-2. 2005.

JUUSO, P.; S, OLSSON.; M, SKARL. The significance of FM associations for women with FM. **Disability and Rehabilitation.** v. 36, 2014.

KANDEL, E.R. *et al.* **Principles of Neural Science**. 4th ed., Ed. McGraw-Hill, 2000.

KAZIYAMA, H.H.S. *et al.* Síndrome Fibromiálgica. In: NETO, O.A; COSTA, C.M.C.; SIQUEIRA, J.T.T.; TEIXEIRA, M.J. **Dor Princípios e Prática**. ArtmedEditora S.A: Porto Alegre. p. 465-480. 2009.

KINGSLEY, J.D. Autonomic dysfunction in women with fibromyalgia. **Arthritis Research & Therapy.** v. 14. n. 1. p. 103. 2012.

KLYNE, D.M. *et al.* Effect of types and anatomic arrangement of painful stimuli on conditioned pain modulation. **J Pain.** v. 16, n. 2, p. 176-85. 2015.

KONG, J.T. *et al.* Understanding central mechanisms of acupuncture analgesia using dynamic quantitative sensory testing: a review. **Evid Based Complement Alternat Med.** 187182. 2013.

KRALJEVIC, S. *et al.* Parents' paincatastrophizing is related to pain catastrophizing of their adult children. **Int J Behav Med.** v.19, n. 1, p. 115-9. 2012.

LAM, D.D. *et al.* Serotonin 5-HT_{2C} Receptor Agonist Promotes Hypophagia via Downstream Activation of Melanocortin 4 Receptors. **Endocrinology.** v. 149. n.3. 2008.

LAU, J. Y. *et al.* Examining the state- trait anxiety relationship: a behavioural genetic approach. **Jounal of abnormal child psychology.** v.34. n. 1. 2006.

LAVÍN, M. M. **Fibromyalgia: When Distress Becomes (Un) sympathetic Pain. Pain Research and Treatment.**;981565. 2012.

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

LIMA, M.A. Dor Crônica: Objeto insubordinado. **História, Ciências, Saúde- Manguinhos**, Rio de Janeiro, v 15, n 01, p 117-133.2008.

LINDSTEDT, F. *et al.* Conditioned pain modulation is associated with common polymorphisms in the serotonin transporter gene. **PLoS One**. v.28, n. 6, 3, p.18252. 2011.

LUKKAHATAI, N. *et al.* Understanding the association of fatigue with other symptoms of fibromyalgia: Development of a cluster model. **Arthritis Care Res (Hoboken)**. 2015.

MACIAN, N. *et al.* **Fibromyalgia milnacipran and experimental pain modulation: study protocol for a double blind randomized controlled trial.** Apr v. 3, n. 16, p. 134. 2015.

MAGERL, W. *et al.* Reference data for quantitative sensory testing (QST): refined stratification for age and a novel method for statistical comparison of group data. **Pain**. v.151, n.3, p. 598-605. 2010.

MARANGELL, L.B. *et al.* Comparative pain and mood effects in patients with comorbid fibromyalgia and major depressive disorder: Secondary analyses of four pooled randomized controlled trials of duloxetine. **Pain**. 2011.

MARQUES, A.P.; ASSUMPÇÃO, A.; MATSUTANI, L.A. **Fibromialgia e fisioterapia.** 2ed. Barueri-SP: Manole, 2015.

MARQUESAN, F. M. **Análise da função muscular em idosos com e sem fibromialgia.** Tese (Doutorado em Gerontologia Biomédica). Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUC-RS). 2012.

MARTINEZ, J.E., *et al.* Correlation between the number of tender points in fibromyalgia, the intensity of symptoms and its impact on quality of life. **Rev Bras Reumatol**. v. 49. n. 1. p. 32–38. 2010.

MATSUDA, J. B. *et al.* Polimorfismos dos genes do receptor de serotonina (5-HT_{2A}) e da catecol-O-metiltransferase (COMT): fatores desencadeantes da fibromialgia?. **Rev. Bras.**; v. 50, n.2, p. 141-9. 2010.

MCALLISTER, S.J. *et al.* Psychological Resilience, Affective Mechanisms and Symptom Burden in a Tertiary-care Sample of Patients with Fibromyalgia. **Stress Health**. v. 31, n. 4, p. 299-305. 2015.

MENZIES, V. L. *et al.* Epigenetic alterations and an increased frequency of micronuclei in women with fibromyalgia. **Nurs Res Pract**. 2013.

MIRANDA, R.; SCHOR, E.; GIRÃO, M.J.B.C. Postural evaluation in women with chronic pelvic pain. **Rev Bras Ginecol. Obstet**. v. 31. n. 7. 2009.

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

MUNIZ, R.J. **Avaliação da neurofisiologia da dor em filhas de pacientes fibromiálgicas: estudo caso-controle**. Dissertação (Mestrado em Saúde e Desenvolvimento Humano- Unilasalle Canoas-RS). 2015.

National Fibromyalgia Association (NFA). (2016). **Prevalence**. [on line] Disponível em: <http://www.fmaware.org/about-fibromyalgia/prevalence>. Acesso em: 20/10/2016.

NAHMAN-AVERBUCH, H. *et al.* Pronociceptive pain modulation in patients with painful chemotherapy-induced polyneuropathy. **J Pain Symptom Manage**. v. 42, n. 2, p. 229-38. 2011.

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

NIR, R.R.; YARNITSKY, D. Conditioned pain modulation. **Curr Opin Support Palliat Care**. Jun v.9, n. 2, p. 131-7. 2015.

NUNES. *et al.* Transtorno depressivo e fibromialgia: associação com estresse de vida precoce. Relato de caso. **Rev Dor**. v 13. n. 3. São Paulo, 2012.

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

PANTON, L. B. *et al.* A comparison of physical functional performance and strength in women with fibromyalgia, age- and weight-matched controls, and older women who are healthy. **Physical Therapy**. v. 86, n. 11, p. 1479-1488, 2006.

PARK, D.J. *et al.* Exploring Genetic Susceptibility to Fibromyalgia. **Chonnam Med J.** v. 2, p:58-65. 2015.

PEREIRA, T. M. **Design de interfaces para aplicativo de *smartphone* como recurso auxiliar no acompanhamento clínico de pacientes fibromiálgicos**. 2014. 139f. Dissertação (Mestrado em Design). Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN), Natal-RN, 2014.

PESCE, R.P. *et al.* Adaptação transcultural, confiabilidade e validade da escala de resiliência. **Caderno de Saúde Pública**, v. 21, p. 436–448. 2005.

PEVERELL CHIROPRACTIC CLINIC. **Mapa corporal *Tender Points***. 2015. Disponível em: <http://www.peverellchiropractic.co.uk/fibromyalgia>. Acesso em: 27/10/2016.

RÉTHELYI, J.M.; BERGHAMMER R.; DOPP, MS. Comorbidity of pain-associated disability and depressive symptoms in connection with sociodemographic variables: results from a cross-sectional epidemiological survey in Hungary. **Pain**. 2011.

REZENDE, M.C. *et al.* EpiFibro-a nation wide data bank for fibromyalgia syndrome: the initial analysis of 500 women. **Rev. Bras Reumatol**. v.53. n. 5. 2013.

RIBERTO, M.; PATO, T.R. Fisiopatologia da fibromialgia. **Acta fisiatr**; v. 11, n. 2, p. 78-81. 2004.

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

RIEDEL, *et al.* Secretory pattern of GH, TSH, thyroid hormones, ACTH, cortisol, FSH, and LH in patients with fibromyalgia syndrome following systemic injection of the relevant hypothalamic-releasing hormones. **Z Rheumatol**. 1998.

ROCHA, A. S. R. M. **Catastrofização da Dor e Percepção de Doença em Indivíduos com Dor Crônica**. Dissertação (Mestrado em Psicologia Clínica e da Saúde). Faculdade de Ciências Humanas e Sociais da Universidade Fernando Pessoa do Porto. Porto-2013.

ROSSATO, L. M., ANGELO, M., SILVA, C.A.A. Cuidando para a criança crescer apesar da dor: a experiência da família. **Rev. Latino-Am. Enfermagem**. Ribeirão Preto, v. 15, n.4, 2007.

RUSSELL, I. SÍNDROME DA FIBROMIALGIA. IN: **Dor muscular: natureza**, diagnóstico e tratamento. Barueri-SP: Manole. p. 352 - 411. 2008.

SABBAG, L. M. S. et al. Efeitos do condicionamento físico sobre pacientes com fibromialgia. **Revista Brasileira de Medicina do Esporte**, São Paulo, v. 13, n. 1, p. 6-10, 2007. Disponível em: <http://www.scielo.br>. Acesso em: 20/09/2016.

SABHARWAL, R. *et al.* Exercise prevents development of autonomic dysregulation and hyperalgesia in a mouse model of chronic muscle pain.. **Pain**, v. 157. 2016.

SBED. Sociedade Brasileira para o Estudo da Dor. Capítulo Brasileiro da International Association for the Study of Pain (IASP), [on line]. Disponível em: <http://www.dor.org.br/brasil-sem-dor>. Acesso: 20/08/2016.

SCHABRUN, S.M.; HODGES, P.W. Muscle pain differentially modulates short interval intracortical inhibition and intracortical facilitation in primary motor cortex. **J Pain**. 2005.

SCHESTATSKY, P. *et al.* Validation of a Brazilian quantitative sensory testing (QST) device for the diagnosis of small fiber neuropathies. **Arq Neuropsiquiatr.**, v. 69, n. 6, p. 943-8. 2011.

SCHMIDT-WILCKE, T *et al.* Changes in Clinical Pain in Fibromyalgia Patients Correlate with Changes in Brain Activation in the Cingulate Cortex in a Response Inhibition Task. **Pain Med**. v. 15. n. 8, p. 1346-58. 2014.

SCOTTON, A.S. *et al.* Como diagnosticar e tratar a Fibromialgia. [On line]. Disponível em: http://www.moreirajr.com.br/revistas.asp?fase=r003&id_materia=4324. Acesso em: 15/09/2016.

SEHN, F. *et al.* Cross-cultural adaptation and validation of the Brazilian Portuguese version of the pain catastrophizing scale. **Pain Med.**, v. 13, p. 1425-1435. 2012.

SEMINOWICZ, D.A.; DAVIS, K.D. A re-examination of pain–cognition interactions: Implications for neuroimaging. **Pain**. n. 130. 2007.

SEVIMLI. *et al.* 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**. v. 27. n 6. 2015.

SILVA, J.A.; FILHO, N.P. **Avaliação e mensuração de dor**: Pesquisa, Teoria e Prática. Ribeirão Preto-SP: Funpec editora, 2006.

SILVA, J. L. Fibromialgia: **Caracterização e tratamento**. Mostra de produção científica *latu sensu*. Puc-GO. [on line] Disponível em: <http://docslide.com.br/documents/fibromialgia-caracterizacao-e-tratamento.html> Acesso em: 17/09/2016

SIMONS, I.; MENSE, S.; RUSSELL, I. **Dor muscular**: natureza, diagnóstico e tratamento. Barueri-SP: Manole, 2008.

SOLAK, O. *et al.* Assessment of opioid receptor $\mu 1$ gene A118G polymorphism and its association with pain intensity in patients with fibromyalgia. **Rheumatol Int.** v. 34, n. 9, p. 1257-61. 2014.

SPIELBERGER, C.D. **Manual for the State-Trait Anxiety Inventory (STAI: Form Y)** Palo Alto, CA: Consulting Psychologists Press; 1983.

SPROUSE-BLUM, AS. *et al.* Understanding endorphins and Their Importance in Pain Management. **Hawai'i Medical Journal**. March; v. 69, p. 70-71. 2010.

STAUD, R. Evidence of involvement of central neural mechanisms in generating fibromyalgia pain. **Curr Rheumatol Rep**. v. 4. n. 4. 2003.

STURGEON, J.A.; ZAUTRA, A.J.; AREWASIKPORN, A. A multilevel structural equation modeling analysis of vulnerabilities and resilience resources influencing affective adaptation to chronic pain. **Pain**. v. 155, n. 2, p. 292-8. 2014.

TANDER, B. *et al.* Polymorphisms of the serotonin-2A receptor and catechol-O-methyltransferase genes: a study on fibromyalgia susceptibility. **Rheumatol Int**. v. 28. n. 7. 2008.

TEIXEIRA, M.J. Fisiopatologia da nocicepção e da supressão da dor. **JBA**, Curitiba, v.1, n.4, p.329-334. 2006.

TEIXEIRA, M.J.; YENG, LT.; KAZIYAMA, HH.; **DOR** Síndrome dolorosa Miosfascial e Dor músculo- esquelética. São Paulo: Roca, 2008.

THEOHARIDES, T.C. *et al.* Fibromyalgia Syndrome in Need of Effective Treatments. **J Pharmacol Exp Ther.**; v. 355, n. 2. p. 255-63. 2015.

TOUSIGNANT-LAFLAMME Y. *et al.* An experimental model to measure excitatory and inhibitory pain mechanisms in humans. **Brain Res**. Sep; 1230, p. 73-9. 2008.

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

TREISTER, R. *et al.* Association between polymorphisms in serotonin and dopamine-related genes and endogenous pain modulation. **J Pain.** v. 12, n. 8, p.875-83. 2011.

VINCENT, A. *et al.* Patients With Fibromyalgia Have Significant Autonomic Symptoms But Modest Autonomic Dysfunction. **PM R.**; pii: S1934-1482 (15) 2015.

VILLEMURE, C. Effects of odors on pain perception: deciphering the roles of emotion and attention. **Pain.** v.106. n.1-2. 2003.

VURAL, M. *et al.* 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.**; v. 26, n. 10, p. 1561-5. 2014.

WAGNILD, G.M.; YOUNG, H. M. Resilience among older women. **Journal of Nursing Scholarship**, v. 22, p. 252-255. 1993.

WAGNILD, G.M. Discovering Your Resilience Core. 2010. [on line] Disponível em: https://www.pobal.ie/Publications/Documents/Discovering_Your_Resilience_Core.pdf. Acesso em: 08/07/2016.

WALTON, D.M. *et al.* Clinical Pressure Pain Threshold Testing in Neck Pain: Comparing Protocols, Responsiveness, and Association With Psychological Variables. **PhysTher.** 2014.

WARMENHOVEN. *et al.* 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** v. 20, p. 319-324, 2012.

WESTGAARD, R.H, *et al.* Trapezius activity of fibromyalgia patients is enhanced in stressful situations, but is similar to healthy controls in a quiet naturalistic setting: a case-control study. **BMC Musculoskelet Disord.** v. 14. n 97. 2013.

WILLIAMS, D.A.; CLAUW, D.J. Understanding Fibromyalgia: Lessons from the Broader Pain Research Community. **The journal of pain : official journal of the American Pain Society.**;v. 10, n. 8, p. 777-791. 2011.

WILLIAMS, D.; ARNOLD, L. Measures Applied to the Assessment of Fibromyalgia: fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ), Brief Pain Inventory (BPI), the Multidimensional Fatigue Inventory (MFI-20), the MOS Sleep Scale, and the Multiple Ability Self-Report Questionnaire (MASQ; cognitive dysfunction). **Arthritis Care Res (Hoboken).** 2011.

WOLFE, F. *et al.* The American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity. **Arthritis Care res. (Hoboken)**, v. 62, p 600-610. 2010.

WOLFE, F. *et al.* Fibromyalgia criteria and severity scales for clinical and epidemiological studies: a modification of the ACR Preliminary Diagnostic Criteria for Fibromyalgia. **The Journal of Rheumatology**: v. 38, p.1113-22. 2011.

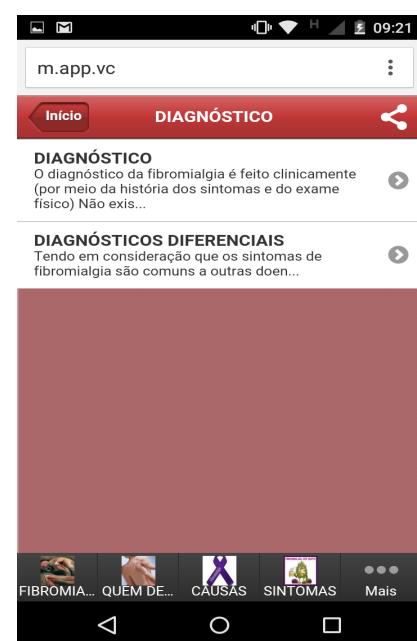
WOLFE, F.; BRÄHLER, E.; HINZ, A.; HÄUSER W. Fibromyalgia prevalence, somatic symptom reporting, and the dimensionality of polysymptomatic distress: Results from a survey of the general population. **Arthritis Care & Research**. v. 65. p. 777–785. 2013.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. OBESITY: preventing and managing the global epidemic. Report of a World Health Organization Consultation. Geneva: World Health Organization. **WHO Obesity Technical Report Series**, n. 284. p. 256. 2000.

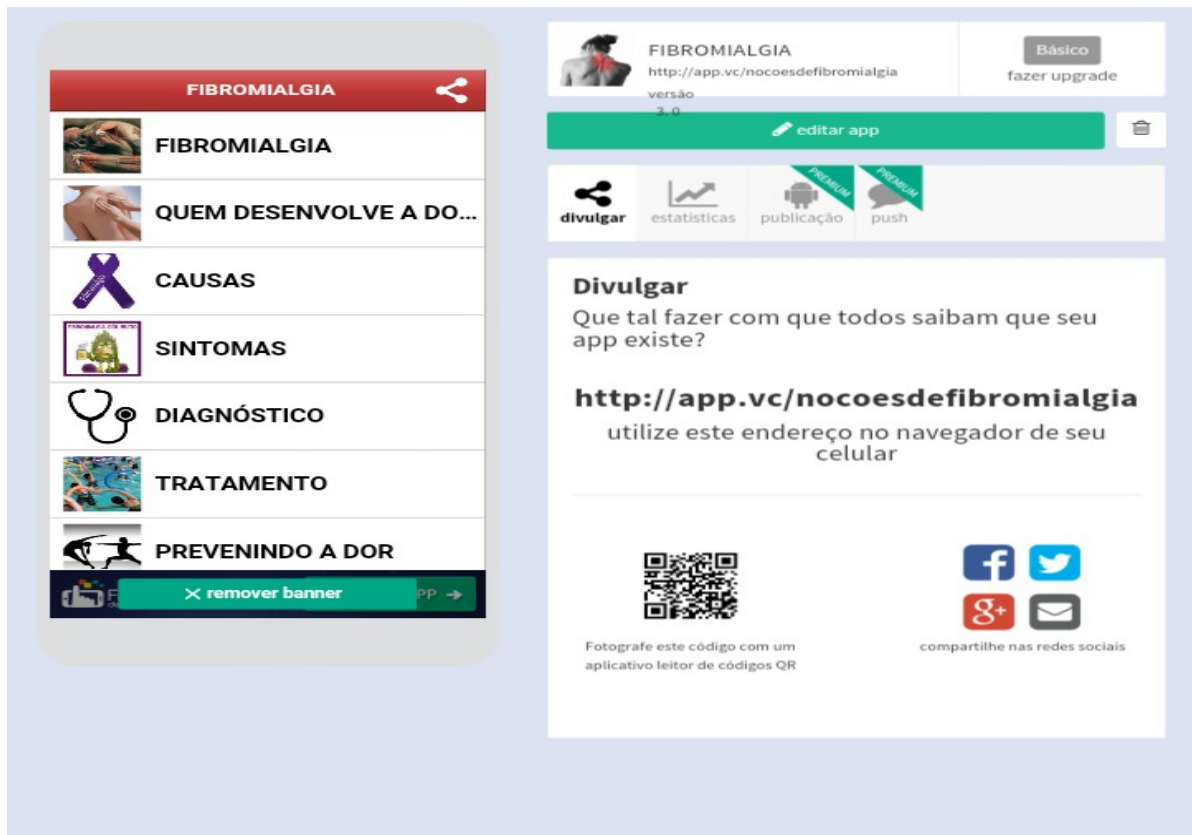
YIGIT, S. *et al.* O. Association between fibromyalgia syndrome and polymorphism of the IL-4 gene in a Turkish population. **Gene**. 2013.

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

ANEXO A - Imagens Do Aplicativo



ANEXO B - Imagens Do Aplicativo



LINK PARA DOWNLOAD DO APLICATIVO:

<http://app.vc/nocoedefibromialgia>

ANEXO C - Palestra- HCPA



ANEXO – D



**HCPA - HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE
GRUPO DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO**

COMISSÃO CIENTÍFICA

A Comissão Científica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre analisou o projeto:

Projeto: 150407

Data da Versão do Projeto: 31/08/2015

Pesquisadores:

WOLNEI CAUMO

ANA MARIA LIMA DO REGO DE ABREU

ANDRESSA DE SOUZA

Título: LIMIARES DE DOR, NÍVEIS SÉRICOS E VARIANTES GENÉTICAS DE
SEROTONINA EM FIBROMIALGIA: UMA ASSOCIAÇÃO DE BASE FAMILAR

Este projeto foi APROVADO em seus aspectos éticos, metodológicos, logísticos e financeiros para ser realizado no Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Esta aprovação está baseada nos pareceres dos respectivos Comitês de Ética e do Serviço de Gestão em Pesquisa.

- Os pesquisadores vinculados ao projeto não participaram de qualquer etapa do processo de avaliação de seus projetos.
- O pesquisador deverá apresentar relatórios semestrais de acompanhamento e relatório final ao Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação (GPPG)

Porto Alegre, 10 de setembro de 2015.

Prof. José Roberto Goldim
Coordenador CEP/HCPA

APÊNDICE A - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Você está sendo convidada a participar do estudo: **“LIMIARES DE DOR, NÍVEIS SÉRICOS E VARIANTES GENÉTICAS DE SEROTONINA EM FIBROMIALGIA: UMA ASSOCIAÇÃO DE BASE FAMILAR”**.

JUSTIFICATIVA

Os estudos sobre dor crônica são temas relevantes e instigantes para os pesquisadores da área da saúde. A fibromialgia é uma síndrome que acomete predominantemente o sexo feminino e pode ter uma associação genética. Dessa forma procura-se analisar a existência de herança genética de base familiar (mãe para filha). Assim, 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 mulheres com síndrome fibromiálgica e suas filhas (sem fibromialgia) relacionando a existência de possíveis heranças genéticas da doença (polimorfismos de enzimas que secretam Serotonina e do receptor 5HT2A).

EXPLICAÇÃO DOS PROCEDIMENTOS

Primeiramente faremos questionários em relação a dor e seus pensamentos sobre a mesma, depois será realizada uma coleta de sangue para avaliação genética (polimorfismos de enzimas que secretam Serotonina e do receptor 5HT2A). 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 e 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 selecionados para a pesquisa a fim de provocar a sensação térmica 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 os questionários e ou durante a coleta de sangue pela picada da agulha, mas o procedimento será realizado por profissional treinado, garantindo-lhe segurança.

BENEFÍCIOS

O conhecimento de fatores que influenciam no tratamento da dor pode ajudar a definir formas de melhorar o sucesso do mesmo, 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 a você como resultado geral em forma de resumo.

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 a manter o anonimato dos participantes. 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 (6º andar do Centro de Pesquisa Clínica do HCPA - Laboratório de Dor&Neuromodulação – 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 (TCLE) 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 201__.

APÊNDICE B – Artigo Científico

Este artigo será traduzido para o Inglês e será submetido na revista *Journal of Pain, symptoms and management*

LIMIARES DE DOR, NÍVEIS SÉRICOS E VARIANTES GENÉTICAS DE SEROTONINA EM FIBROMIALGIA: UMA ASSOCIAÇÃO DE BASE FAMILAR

Ana Maria Lima do Rêgo de Abreu ¹
Andressa de Souza ²

¹Enfermeira. Mestranda em Saúde e Desenvolvimento Humano/Unilasalle. Canoas-RS.

²Farmacêutica. Professora do Mestrado em Saúde e Desenvolvimento Humano/ Unilasalle. Canoas-RS.

RESUMO

A fibromialgia é uma síndrome caracterizada por dor crônica e difusa, generalizada há mais de três meses sem evidências de lesões ou sinais de patologia orgânica detectável em exames laboratoriais e de imagem. Está associada com insônia, ansiedade, depressão, fadiga, entre outras alterações. O diagnóstico, é predominantemente clínico. Acomete preferencialmente mulheres entre 30 e 50 anos. Sua etiologia ainda não foi elucidada, o mecanismo patológico mais discutido é o de uma alteração na percepção da dor, mediada por neurotransmissores excitatórios e inibitórios no Sistema Nervoso Central, aspectos genéticos e situações de estresse. O objetivo desse estudo foi investigar a associação entre limiares de dor, níveis séricos e polimorfismos de serotonina em pacientes com fibromialgia e suas filhas. É um estudo transversal, aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre-RS (HCPA). Foram recrutadas 35 mulheres com diagnóstico de Fibromialgia e 39 filhas com idade superior a 18 anos sem o diagnóstico da patologia. Todas assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Os dados foram tabulados e analisados em programa estatístico SPSS versão 20.0. Os resultados demonstraram um CPM com uma atividade menos eficiente do sistema de modulação descendente nas mães. Níveis séricos de serotonina não apresentaram diferença significativa, enquanto o estradiol sim, $P < 0,001$, com valores maiores nas filhas. A análise dos polimorfismos do gene do 5-HT2A demonstrou frequências de 28,6%, 25,7 e 45,7% para os genótipos C/C, T/T e C/T respectivamente, no grupo mães, e de 25,7%, 17,1% e 57,1%, no grupo de filhas, sem diferenças significativas nos

três genótipos entre os grupos. O estudo concluiu que o polimorfismo do receptor 5-HT_{2A} da serotonina não parece estar envolvido diretamente nos mecanismos de desenvolvimento da síndrome, contudo, considerando seus fatores poligênicos novos estudos são necessários pois o entendimento da genética envolvida na FM pode levar a novos tratamentos, bem como a escolher medicações mais adequadas para um tratamento individualizado.

Palavras Chave: Fibromialgia, dor, polimorfismo, serotonina.

INTRODUÇÃO

A dor é considerada uma experiência sensorial, emocional, subjetiva e desagradável, difícil de quantificar e qualificar. É um fenômeno complexo, derivado de estímulos sensoriais ou lesões neurológicas que pode ser modificado pela memória, pelas expectativas e pelas emoções dos indivíduos¹. Uma variedade de outros fatores, pode influenciar na dor, incluindo maneiras para manejá-la e controlá-la, assim como os sinais vitais, as condições sócias econômicas, o contexto cultural, o sexo e as habilidades intelectuais ou cognitivas².

Define-se dor crônica como a dor contínua ou recorrente de duração mínima de três meses, sua função é de alerta e, muitas vezes, tem a etiologia incerta, não desaparece com o emprego dos procedimentos terapêuticos convencionais e é causa de incapacidades e inabilidades prolongadas³. Quando crônica, a dor deve ser vista como potente estressor físico e psicológico com efeitos de longo alcance nas funções psicológicas e comportamentais, levando à incapacidade física, cognitiva e à alteração do comportamento adaptativo⁴. Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS) a dor crônica faz parte da vida de 30% da população mundial. Somente no Brasil, este número chega a quase 60 milhões de pessoas. Deste total, cerca de 50% já sofreu algum tipo de comprometimento durante a realização de atividades rotineiras, como no trabalho, sono ou lazer, o que afeta a qualidade de vida e a interação familiar de forma considerável⁵.

A Fibromialgia (FM), também denominada Síndrome Fibromiálgica, é uma patologia bastante comum, sua principal manifestação é a dor musculoesquelética difusa e crônica. E, além do quadro doloroso, os pacientes apresentam sintomas adicionais, tais como: fadiga, distúrbios do sono, rigidez matinal, parestesias de extremidades, sensação subjetiva de edema e distúrbios cognitivos. É frequente a associação com outras comorbidades, que contribuem com o sofrimento e a piora da qualidade de vida dos pacientes, como as perturbações do sono, pois indivíduos privados de sono sentem mais cansaço, mais estresse e consequentemente, mais dor, alimentando o círculo vicioso que vai deteriorando a qualidade de vida⁶⁻⁷. De

acordo com a *National Fibromyalgia Association* (FNA)⁸, estima-se que 3 a 6% da população mundial, em torno de 200 a 400 milhões de pessoas têm FM, sendo a maioria mulheres. Esta doença crônica aumenta a prevalência de acordo com o aumento da idade⁹⁻¹⁰, e os números de prevalência real provavelmente estão sub-representados devido ao diagnóstico tardio ou diagnóstico errado^{11,12}.

As condições crônicas levam a uma diminuição do potencial dos indivíduos de experimentar o lado positivo da vida. Isto é, a contribuição de alguns aspectos como estresse, depressão, pensamentos catastróficos, baixa auto eficácia, aceitação reduzida da dor e estratégias de enfrentamento podem influenciar na manifestação da síndrome dolorosa, ou na percepção da mesma, contribuindo para a incapacidade que a doença gera nas pessoas acometidas, afetando negativamente a vida das mesmas e de seus familiares¹³.

Pacientes com fibromialgia possuem um baixo limiar de dor, clinicamente observado pela sensibilidade aumentada à palpação e a outros estímulos nociceptivos (alodinia difusa), e apresentam também uma sensibilidade aumentada a distúrbios comumente dolorosos (hiperalgesia)¹⁴. Assim, são caracterizados por um processamento cognitivo alterado da informação relacionada a dor, e por uma adaptação anormal a estímulos de dor mecânicas¹⁵.

O fibromiálgico, não só experimenta a sensação de dor, mas também se vê forçado a viver com alterações no seu dia a dia provocadas pela limitação das atividades, rupturas de rotinas, mudanças no estado de humor, uma diminuição da energia e distúrbios de sono. Todas estas alterações levam a uma possível desestabilização das relações familiares, assim como a um crescente isolamento social, restringindo os contatos sociais e interferindo nos hábitos e rotinas, forçando os portadores da FM à adaptação dessa nova realidade¹⁶.

O modelo mais aceito para justificar a intensa dor na síndrome fibromiálgica é o de alterações no mecanismo de controle da dor, como a disfunção de neurotransmissores. A deficiência funcional de neurotransmissores inibitórios espinhais (opiídeos endógenos) e supra-espinhais (serotonina, noradrenalina, encefalinas), bem como a hiperatividade de neurotransmissores excitatórios (substância P, bradicinina, etc.) parecem estar intimamente associados à doença¹⁴. Os polimorfismos identificados até o momento envolvem o metabolismo ou o transporte de serotonina, substância que desempenha um papel fundamental na resposta ao estresse humano, sensibilidade à dor exacerbada, e a vulnerabilidade afetiva¹⁷. Segundo Alves e colaboradores¹⁸ estudos começaram a identificar polimorfismos genéticos específicos que estão associados com um risco mais elevado de desenvolver a patologia. Dentre vários polimorfismos investigados em pacientes com FM, um gene bastante estudado é o *HTR2A* (*hidroxytryptamine receptor 2A*) que codifica um dos receptores da 5-

hidroxitriptamina (5-HT), um neurotransmissor também conhecido como serotonina e que apresenta múltiplas funções. Mutações no gene *HTR2A* estão associadas com a susceptibilidade à FM, à esquizofrenia e ao transtorno obsessivo compulsivo (TOC), dentre outras. Variações genéticas na região regulatória do gene *5-HT2A* podem contribuir para mudanças em sua expressão¹⁸. A 5-HT têm um papel relevante na função normal do cérebro, onde modula respostas comportamentais, o controle do humor e das emoções, o comportamento alimentar, o controle do sono/despertar, o controle da memória, dos vômitos e das vias sensitivas¹⁹. Em fibromiálgicos, níveis reduzidos de 5-HT foram detectados no líquido e soro, assim como os níveis dos seus precursores. Uma hipótese para a reduzida atividade da serotonina é que seus receptores apresentem algum tipo de diferença funcional, indicando mais uma evidência de disfunção na resposta a estímulos dolorosos, além de constituir uma explicação para o habitual agrupamento familiar de pacientes portadores de dor crônica, generalizada ou não^{20, 21,19, 7}. Estudos de pacientes com dor crônica demonstram que o polimorfismo do gene receptor *HTR2A* pode influenciar nas diferenças individuais de sensibilidade à dor^{22,21}.

Apesar da FM ter sido reconhecida e caracterizada como uma doença real, seus estudos científicos foram aprofundados apenas nas três últimas décadas. Assim, pouco se sabe sobre seus mecanismos etiológicos e sua patogênese, resultando na ausência de tratamentos mais eficazes até os dias atuais²³. A falta de compreensão da base biológica desta condição, também confunde a capacidade para desenvolver intervenções eficazes e/ ou monitorar a progressão da doença²⁴.

METODOLOGIA DO ESTUDO

Trata-se de um estudo Transversal que foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre - RS. Sob número 150407. As participantes foram informadas da finalidade do estudo, receberam e consentiram por escrito a sua participação, através do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Foi realizado no Centro de Pesquisa Clínica e Laboratório de Dor e Neuromodulação do Hospital de Clínicas de Porto Alegre - RS. (HCPA). Foram recrutadas 35 mulheres com diagnóstico de fibromialgia que realizam tratamento no Ambulatório de Tratamento da Dor e Medicina Paliativa do HCPA e suas filhas, num total de 39, através de ligações telefônicas, sendo estas sem o diagnóstico da doença com idade igual ou superior a 18 anos. Foram **Crítérios de Inclusão:** Pacientes com diagnóstico de fibromialgia, confirmado por avaliação médica; Ser filhas de pacientes com fibromialgia mas que não apresentam a síndrome, com idade igual ou superior a 18 anos;

Compreender e assinar o Termo de Consentimento Livre Eesclarecido (TCLE). Foram **Crítérios de Exclusão**: Apresentar doenças sistêmicas descompensadas, e doenças inflamatórias crônicas (Lúpus, artrite reumatóide); Apresentar qualquer patologia que as descaracterizem como sujeito saudável para as filhas; **Não compreender** os testes.

Instrumentos

Todos os testes psicológicos utilizados neste estudo foram validados para a população brasileira^{25,26}. Os dados demográficos foram avaliados utilizando-se um questionário padronizado. As características da dor crônica dos pacientes foram avaliadas utilizando a Escala funcional da dor. Os sintomas depressivos foram avaliados, sem a finalidade de fornecer diagnóstico, para isso, utilizou-se o Inventário de Depressão de Beck (BDI-II)²⁷ em que uma pontuação superior a 10 é considerada clinicamente relevante para sintomas depressivos.²⁸ Para a ansiedade usou-se a versão refinada do Inventário de Ansiedade Traço-Estado- *Trait Anxiety Inventory*²⁹. Para avaliar o pensamento catastrófico devido à dor crônica, utilizou-se a versão brasileira da escala de Catastrofização da Dor (B-PCS)³⁰, foi usado também a escala de resiliência desenvolvida por Wagnild e Young em 1993,³¹ validada e adaptada. A qualidade do sono foi avaliada utilizando-se a versão brasileira do Índice de Qualidade do Sono de Pittsburgh, BR-PSQI³². E foi categorizado como bom (pontuação 0-4), ruim (pontuação 5-10) ou transtorno do sono (pontuação superior a 10). O Limiar de dor à pressão através de um algômetro de pressão eletrônico (*Somedic AB, Stockholm, Sweden*); Para avaliar o limiar de dor ao calor, foi utilizado o Teste Sensorial Quantitativo do inglês, *Quantitative Sensory Testing*, (QST); Para avaliar o sistema inibitório descendente da dor, foi utilizado o teste CPM (Conditional Pain Modulation). A prática de atividade física, foi avaliada pelo Questionário Internacional de Atividade Física - versão curta- IPAQ e categorizados em baixo, ativo e muito ativo. Os Níveis séricos de Serotonina foram dosados e as amostras de sangue centrifugadas em tubos de plástico durante 10 minutos a 4500 x g a 4°C e o soro foi armazenado a -80 °C. A serotonina foi mensurada através da técnica de ELISA, utilizando kit comercial (Rocky Mountain Diagnostic Rock-BAE5900); Métodos de Genotipagem: o DNA genômico foi extraído a partir de sangue anticoagulado com EDTA. O sangue total foi armazenado em -80°C até o momento das análises. A extração do DNA foi realizada através de kit comercial utilizado para o equipamento de extração de DNA IPREP, localizado na UAMP/HCPA. A análise molecular do polimorfismo do receptor 5HT2A (5HT2A, SNP ID: rs6311) foi realizado através da reação em cadeia da polimerase em tempo

real (PCR-Real Time, do inglês *Polymerase Chain Reaction*. Estes testes foram realizados na Unidade de Análises Moleculares e Proteína (UAMP/HCPA).

Processamento dos dados e análise estatística

Os dados foram apresentados e analisados de acordo com as características das variáveis. Variáveis contínuas apresentaram distribuição não normal e foram descritas usando mediana e amplitude interquartil. As variáveis categóricas foram descritas usando números absolutos e percentagens. A comparação entre os grupos foi realizada usando teste de Mann Whitney. Comparações entre variáveis categóricas foram realizadas usando teste de qui-quadrado ou teste exato de Fisher. Para todas as análises o nível de significância estatística para o erro alfa estabelecido foi um $P < 0,05$ bicaudal. As análises foram processadas usando o SPSS versão 20.0 (SPSS, Chicago, IL).

RESULTADOS

A amostra de estudo foi composta por 74 indivíduos da mesma origem étnica e geográfica, incluindo 35 mulheres com diagnóstico de fibromialgia e 39 filhas saudáveis. Foi aplicado questionário sócio-demográfico para verificar a idade (anos), nível de escolaridade (anos de estudo) e Índice de Massa Corporal (IMC), a fim de caracterizar epidemiologicamente a amostra. De acordo com a Tabela 1, as mães apresentaram uma diferença de aproximadamente 20 anos em comparação com as filhas. Em relação ao IMC, as filhas apresentaram IMC normal, enquanto as mães apresentaram IMC de sobrepeso, segundo a classificação da OMS³³. Além disso, foi observado que as filhas apresentaram nível de escolaridade superior em anos de estudo comparadas com suas mães ($P=0,001$).

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

| Variável | Mães (n=35) | Filhas (n=39) | Valor P* |
|---|---|---|----------|
| | Mediana (25 th ;75 th) | Mediana (25 th ;75 th) | |
| Idade (anos) | 55,00 (52,00-60,00) | 30,00 (24,00-35,00) | <0,001 |
| Índice de massa corporal (kg/m ²) | 28,89 (25,95-31,08) | 24,09 (22,15-27,59) | <0,001 |
| Educação formal (anos de estudo) | 9,00 (7,00-12,00) | 13,00 (12,00-15,00) | 0,001 |

*Teste de Mann Whitney. Fonte: Autoria própria, 2016.

A Escala do Perfil da Dor Crônica (B-PCP:S) foi aplicada com o objetivo de caracterizar os grupos de acordo com a dor. Na tabela 2 está descrita a pontuação total da escala e seus domínios, onde foi observado que o grupo de mães apresentou maiores pontuações no score total, bem como em seus domínios, indicando maior frequência de dor, interferência da dor nas atividades e emoções ($P < 0,001$ para todos os domínios).

Tabela 2 - Perfil de características da dor de acordo com cada grupo.

| Variável | Mães (n=35) | Filhas (n=39) | Valor P* |
|--|---|---|----------|
| | Mediana (25 th ;75 th) | Mediana (25 th ;75 th) | |
| B-PCP:S | 66,00 | 38,00 | <0,001 |
| Frequência da dor | 26,00 (57,00- 72,00) | 18,00 (24,00-56,00) | <0,001 |
| Interferência da dor nas atividades | 24,00 (19,00-30,00) | 11,00 (5,00-18,00) | <0,001 |
| Interferência da dor nas emoções | 15,00 (12,00-18,00) | 7,00 (6,00-12,00) | <0,001 |

B-PCP:S - Escala do perfil de dor crônica *Teste de Mann Whitney. Fonte: Autoria própria, 2016.

A tabela 3 apresenta o inventário de depressão de Beck com diferença significativa no grupo das mães com maiores pontuações ($P < 0,001$), sendo um possível indicador de presença e de grau dos sintomas depressivos. O inventário de ansiedade traço-estado evidenciou uma diferença significativa no domínio estado, onde as filhas estavam mais ansiosas no momento da aplicação dos testes em comparação com as mães ($P = 0,012$). No perfil de comportamento catastrófico, as mulheres do grupo mães catastrofizam mais em comparação com o grupo filhas, refletindo na falta de controle sobre a dor e a presença de pensamento negativos ($P < 0,001$). Nos domínios desesperança, magnificação e ruminação obteve-se diferenças significativas ($P < 0,001$), nos quais as mães apresentaram maiores pontuações. A escala de resiliência evidenciou que as mães apresentam uma menor capacidade adaptativa de reagir as adversidades ocasionadas pela dor ($P = 0,008$).

Tabela 3 – Perfil de comportamento depressivo, ansiedade, catastrofismo e resiliência na amostra.

| Variável | Mães (n=35) | Filhas (n=39) | Valor P* |
|---------------------------------|---|---|-----------------|
| | Mediana(25th;75th) | Mediana(25th;75th) | |
| BDI-II | 20,00 (14,00-27,00) | 10,00(5,00-15,00) | <0,001 |
| Estado ansiedade no STAI | 25,00 (23,00-28,00) | 27,00 (25,00-30,00) | 0,012 |
| Traço ansiedade no STAI | 25,00 (22,00-29,00) | 25,00 (23,00-29,00) | 0,572 |
| B-PCS Total | 38,00 (30,00-46,00) | 21,00 (11,00-30,00) | <0,001 |
| B-PCS-Desesperança | 17,00 (13,00-19,00) | 7,00 (4,00-12,00) | <0,001 |
| B-PCS-Magnificação | 8,00 (6,00-11,00) | 4,00 (3,00-7,00) | <0,001 |
| B-PCS-Ruminação | 13,00 (10,00-15,00) | 8,00 (5,00-11,00) | <0,001 |
| Escala de Resiliência | 126,00 (113,00-137,00) | 137,00 (127,00-141,00) | 0,008 |

BDI-II - Inventário de Depressão de Beck. STAI - Inventário de Ansiedade Traço-Estado. B-PCS - Escala de Catastrofismo da Dor validada para a população brasileira. *Teste de Mann Whitney. Fonte: Autoria própria, 2016.

A escala de Índice de Qualidade de sono (tabela 4) apresentou diferença entre os grupos, sendo que apenas 2,9% das mães referiu sono bom, o que representa apenas uma mãe na amostra de 35 pacientes. Nas filhas, esse percentual é de 20,5%. Na amostra, 28,6% das mães apresentaram uma qualidade de sono ruim, e em 66,7% das filhas foi identificado presença de sono ruim. 65,7% das mães evidenciaram presença de distúrbio do sono, enquanto apenas, 12,8% das filhas apontou presença de distúrbio.

Tabela 4 – Índice de Qualidade do Sono (IQSP).

| Variável | Mães (n=35) | Filhas (n=39) |
|--------------------------------------|----------------|------------------|
| IQSP* | | |
| Sono Bom | 2,9% (1) | 20,5% (8) |
| Sono Ruim | 28,6 (10) | 66,7% (26) |
| Presença de Distúrbio do Sono | 65,7% (23) | 12,8% (5) |

IQSP- Índice da Qualidade de Sono de Pittsburg. Teste exato de Fisher, $P < 0,001$. Fonte: Autoria própria, 2016.

A Tabela 5 mostra os resultados da avaliação da algometria, QST, CPM e EAV. Quando submetidas a algometria, não foi observada diferença significativa entre os grupos ($P=0,221$). O grupo das filhas apresentou menor limiar ao calor ($P= 0,038$) comparada ao grupo das mães. Uma diferença marginalmente significativa foi observada na avaliação da tolerância máxima ao calor, onde as filhas obtiveram menores limiares ($P=0,055$). A análise do CPM, observou-se que as mães apresentam valores mais positivos, evidenciando maior comprometimento do sistema inibitório descendente ($P=0,003$). Na avaliação da EAV obteve-se valores estatisticamente significativos ($P= 0,007$), tendo as mães obtido maiores valores de referência de dor intensa, comparadas com o grupo das filhas.

Tabela 5 - Algometria, QST, CPM e EAV segundo os grupos.

| Variável | Mães (n=35) | Filhas (n=39) | Valor P* |
|------------------------------|---|---|----------|
| | Mediana (25 th ;75 th) | Mediana (25 th ;75 th) | |
| Algometria | 3,10 (1,85-4,01) | 2,50 (2,00-3,25) | 0,221 |
| QST (limiar de calor) | 35,90 (33,40- 37,70) | 34,4 (33,20-35,80) | 0,038 |
| QST (limiar de dor ao calor) | 42,40 (37,50-45,50) | 41,50 (38,8-43,10) | 0,286 |
| QST (tolerância | 53,30 (47,10-51,40) | 48,00 (46,20-49,50) | 0,055 |
| CPM | -0,70 (-2,70; 0,00) | -2,35 (-3,67; -0,70) | 0,003 |
| EAV | 7,00 (6,00-8,00) | 6,00 (2,00-8,00) | 0,007 |

QST- Teste Sensorial Quantitativo, CPM- *Conditional Pain Modulation*, EAV- Escala Analógica Visual. *Teste de Mann Whitney. Fonte: Autoria própria, 2016.

A tabela 6 descreve os valores obtidos no Questionário Internacional de Atividade Física (IPAQ), e evidenciou que 22,9% das mães fibromiálgicas da amostra apresentam uma baixa realização de atividade física, 68,6% são ativas e apenas 8,6% muito ativas, enquanto que 33,3% das filhas realizam baixa atividade física, 51,3% são ativas e 15,4% são muito ativas. Assim, as amostras do IPAQ, aqui pesquisadas não diferiram entre si.

Tabela 6- Avaliação do Questionário Internacional de Atividade Física - *International Physical Activity Questionnaire (IPAQ)*

| Variável | Mães (n=35) | Filhas (n=39) |
|--------------------|-------------|---------------|
| IPAQ | | |
| Baixo | 8 (22,9%) | 13 (33,3%) |
| Ativo | 24 (68,6%) | 20 (51,3%) |
| Muito Ativo | 3 (8,6%) | 6 (15,4%) |

IPAQ- Questionário Internacional de Atividade Física. Teste exato de Fisher, P=0,349. Fonte: Autoria própria, 2016.

Com relação ao uso de medicações para dor 74,3% das mães realizam tratamento farmacológico enquanto que 7,7% das filhas já relataram fazer uso de medicação para alívio temporário da dor, conforme tabela 7.

Tabela 7– Uso de medicamentos

| Uso de medicamentos | Mães (n=35) | Filhas (n=39) |
|---------------------|-------------|---------------|
| Sim | 74,3% (26) | 7,7% (3) |
| Não | 25,7% (9) | 92,3% (36) |

Teste exato de Fisher, P<0,001. Fonte: Autoria própria, 2016.

A amostra das mães apresentou menores níveis de estradiol (P<0,001), e também baixos níveis de serotonina, que apesar de não apresentar diferença significativa estatisticamente (P=0,060), observa-se uma diferença marginalmente significativa (tabela 8).

Tabela 8: Níveis de Estradiol e Serotonina na amostra.

| Variável | Mães (n=35) | Filhas (n=39) | Valor P* |
|------------------|---|---|----------|
| | Mediana (25 th ;75 th) | Mediana (25 th ;75 th) | |
| Serotonina pg/mL | 327,65 (197,11-412,29) | 417,7 (109,87- 486,96) | 0,060 |
| Estradiol pg/mL | 5,00 (5,00-5,00) | 60,00 (23,95- 85,35) | <0,001 |

*Teste de Mann Whitney. Fonte: autoria própria, 2016.

Neste estudo, a análise dos polimorfismos do gene do 5-HT2A demonstrou frequências de 28,6%, 25,7 e 45,7% para os genótipos C/C, T/T e C/T respectivamente, nas mães fibromiálgicas, e de 25,7%, 17,1% e 57,1%, no grupo de filhas, sem diferenças significativas nos três genótipos entre pacientes e grupo filhas. A análise molecular do polimorfismo do gene 5-HT2A nas mães demonstrou prevalência de 28,6%, de genótipo homozigoto selvagem (C/C), 25,7% homozigoto recessivo (T/T) e 45,7% do genótipo heterozigoto (C/T) (Tabela 9).

Tabela 9– Características do Polimorfismo 5HT2A na amostra.

| Polimorfismo 5HT2A | Mães (n=35) | Filhas (n=39) |
|--------------------|-------------|---------------|
| C/C (%) | 28,6 % (10) | 25,7% (9) |
| T/T (%) | 25,7% (9) | 17,1% (6) |
| C/T (%) | 45,7% (16) | 57,1% (20) |

Valores descritos em %. Teste de Qui-Quadrado, P= 0,578. Fonte: Autoria própria, 2016.

DISCUSSÃO

Os resultados desse estudo demonstraram que as mães apresentaram uma diferença de aproximadamente 20 anos de idade em comparação com as filhas, prevalecendo uma média de 55 anos para o grupo das mães que possuem diagnóstico confirmado de fibromialgia, e de 30 anos para as filhas, sem diagnóstico. De acordo com o estudo de Almeida Filho³⁴, a

quantidade de mulheres com fibromialgia aumenta de forma abrupta, a partir dos 60 anos, corroborando com o estudo de Clauw⁹, no qual afirma que a FM aumenta a prevalência com a idade. Esta observação também foi evidenciada no trabalho realizado por Fillingim e Edwards³⁵. Destaca-se que as filhas são saudáveis e o fato de não apresentarem o quadro de FM, não é indicativo de que futuramente não poderão desenvolver a síndrome. Quanto ao nível de escolaridade, nota-se que as filhas apresentam mais anos de estudos se comparadas com suas mães. Esse dado é interessante do ponto de vista de compreensão dos instrumentos utilizados nesta pesquisa, enquanto que as entrevistas com as filhas aconteciam de forma rápida e objetiva, com as mães a aplicação dos questionários ou até mesmo os testes psicofísicos demandaram mais tempo e explicações, pelas limitações cognitivas do grupo.

Também foi observado que as filhas apresentaram IMC normal, enquanto as mães apresentaram IMC de sobrepeso, segundo a classificação da OMS³³. Sprouse-Blum *et al.*,³⁶ afirma que o IMC elevado (acima de 30) também é um forte fator de risco para o desenvolvimento da síndrome. No entanto, apesar deste achado em relação ao sobrepeso, a maioria das pacientes pratica atividade física como medida não farmacológica para o tratamento da dor crônica.

As pacientes com FM que participaram do estudo são acompanhadas pelo Ambulatório de tratamento da dor do HCPA, onde é enfatizado a importância do tratamento complementar com atividade física. Os valores obtidos no Questionário Internacional de Atividade Física (IPAQ), evidenciou que 77,2% das pacientes são ativas ou muito ativas e que 66,7% das filhas também apresentam o mesmo perfil. Na literatura há inúmeros artigos demonstrando que a realização da atividade física em pessoas com FM produz reduções clinicamente relevantes da percepção de déficits funcionais, melhora da dor e da qualidade de vida^{37,38,39,40,41}. Os resultados obtidos sugerem que o grupo das mães está realizando um dos tratamentos mais indicados para a fibromialgia, que é a prática de atividade física de baixo impacto⁴².

Na Escala do Perfil da Dor Crônica (B-PCP:S) foi observado que o grupo de mães apresentou maiores pontuações no score total, bem como em seus domínios, indicando maior frequência de dor, interferência da dor nas atividades e emoções, ainda não observado nas filhas. Esses dados se somam ao observado em relação ao comportamento do tipo depressivo, onde também se obteve maiores pontuações no grupo mães. Estudos referem que aproximadamente 67 a 83% dos pacientes fibromiálgicos apresentam sintomas depressivos e pior qualidade de vida^{43,44}. Porém em relação a ansiedade, que é outra característica observada na síndrome, não foi encontrado diferença entre mães e filhas⁴⁵. Em um estudo recente Muniz

⁴⁶, não encontrou traços de ansiedade em filhas de paciente com FM comparadas com controles.

No perfil de comportamento catastrófico da dor, as mulheres do grupo mães catastrofizam mais em comparação com o grupo filhas, refletindo na falta de controle sobre a dor e a presença de pensamento negativos. Fitzcharles *et al.*,⁴⁷ 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. Rocha,⁴⁸ mostra que quanto mais elevados forem os níveis de dor, maiores serão os valores dos indicadores de catastrofização. Um outro estudo realizado por Seminowicz; Davis,⁴⁹ apontou que os níveis de catastrofização em pacientes normais levam a uma maior atividade dos centros de desprazer à dor e uma menor atividade dos centros superiores reguladores da dor. Clinicamente, isto se correlacionaria com uma resposta neurofisiológica pior nos pacientes com altos níveis de catastrofização, com uma maior vigilância cortical na dor leve, e na dor moderada, uma incapacidade de desligamento da dor pelos centros superiores.

A escala de resiliência evidenciou que as mães apresentam uma menor capacidade adaptativa de reagir as adversidades ocasionadas pela dor ($P=0,008$). As pacientes com FM possuem percentagens elevadas de comorbidades psiquiátricas como depressão e distúrbios de ansiedade, apresentando uma tendência, portanto, de relatar níveis mais elevados de sentimentos negativos e menores de sentimentos positivos.⁵⁰ O estudo de Freitas *et al.*,⁵¹ encontrou resultados semelhantes uma vez que foram observados níveis baixos de afetividade positiva bem como níveis altos de afetividade negativa nas mulheres com diagnóstico clínico de FM. Essas alterações no estado afetivo se correlacionam com a sensibilidade dolorosa elevada, quantificada a partir do limiar doloroso à pressão, e a funcionalidade das pacientes. Corroborando com essa linha de pensamento, McAllister *et al.*,⁵² atribui efeitos negativos menores aos indivíduos que apresentam uma menor sintomatologia. Os aspectos emocionais relacionados ao cotidiano e as relações interpessoais podem influenciar no bem estar emocional e mediar a relação com a dor.⁵³

A escala de Índice de Qualidade de sono, apresentou diferença entre os grupos, sendo que a maioria das mães já apresentam distúrbio do sono, no entanto no grupo das filhas a maior prevalência foi de sono ruim. Cerca de 75% dos pacientes com FM queixam-se de má qualidade do sono, o que é atribuído a uma desordem eletroencefálica, pela ausência da última fase do sono, chamada sono REM (*rapid eye movement*).⁵⁴ A sonolência diurna é uma das

alterações mais frequentes do paciente com fibromialgia. Neste sentido, Ferro *et al.*,⁵⁵ mostraram que a má qualidade de sono está relacionada com maior predisposição a outras doenças. Affleck *et al.*,⁵⁶ mostraram a relação entre dor e sono em pacientes com FM, e concluíram que uma das maiores queixas é a perda do sono vinculada à dor difusa. Martinez *et al.*,⁵⁷ mostraram associação entre os números de *tender points* e a perda da capacidade funcional, e que pacientes com a síndrome têm prejuízos em relação a pessoas saudáveis. E o sono ruim já evidenciado nas filhas, neste estudo, pode ser algo a ser observado, pensando em prevenção de dor crônica.

O grupo das mães fibromiálgicas apresentou maior limiar de calor e de tolerância máxima ao calor comparada as filhas. Quando submetidas a algometria, não foi observada diferença entre os grupos. De acordo com a literatura pesquisada, pacientes com fibromialgia apresentam menores limiares no QST, porém nossos dados mostraram o contrário, quando comparadas com as filhas, consideradas saudáveis. Sugere-se que esse achado poderia ser devido ao uso de medicamentos analgésicos, já que 73% (tabela 7) das mães utilizam medicamentos para o alívio da dor, o que aumentaria os limiares. Além disso, o fato que as filhas apresentarem menores limiares pode ser devido ao estado de ansiedade (tabela 3) deixando-as hiperatentas ao teste. Em um estudo avaliando filhas de fibromiálgicas comparadas com controles saudáveis Muniz,⁴⁶ não encontrou alterações nos limiares a pressão, apesar de estudos prévios ter observado menores limiares a pressão em pacientes com FM.^{58,59} Esse dado não foi observado no grupo de pacientes estudado.

Na análise do sistema inibitório descendente avaliada pelo teste CPM, foi encontrado maiores valores, indicando uma atividade menos eficiente do sistema de modulação descendente, quando comparadas as filhas. É importante lembrar que as mães do grupo estudado apresentam diagnóstico para fibromialgia, onde a capacidade de ativar o mecanismo de modulação endógena pode estar alterado, reforçando a evidência de sensibilização central deficiente.⁶⁰ Em seu estudo, Zanette,⁶¹ afirma que o sistema inibitório descendente apresenta baixa eficiência em pacientes fibromiálgicas, uma vez que o limiar se encontra suprimido e não há redução do estímulo teste pelo estímulo heterotópico condicionante, quando comparado a sujeitos saudáveis. Esse dado corrobora com estudo de Julien *et al.*,⁶² que evidenciou também, comprometimento do sistema inibitório descendente em pacientes com FM. Outros pesquisadores em seus estudos, sugerem que na FM há uma alteração no foco da atenção, com aumento da vigilância para estímulos não prazerosos.^{63,64}

A amostra das mães apresentou menores níveis de estradiol ($P < 0,001$), e também baixos níveis de serotonina, que apesar de não apresentar diferença significativa estatisticamente

($P=0,060$), observa-se uma diferença marginalmente significativa. Diversos estudos apontam que as mulheres com FM apresentam menores níveis de estrogênio e maiores níveis de hormônio folículo-estimulante.^{65,66} Gagliardi *et al.*,⁶⁷ em seu estudo, no qual pesquisou alterações neuroendócrinas comuns em fibromialgia e síndrome metabólicas, acredita que a importância desta reside em interações do estrogênio com a serotonina e a substância P, que alteraria a sensibilidade dolorosa dos pacientes. A serotonina é um dos principais neurotransmissores envolvidos no funcionamento do Sistema Inibidor de Dor. As alterações no metabolismo da serotonina implicam na redução da atividade do Sistema Inibidor de Dor com uma elevação da resposta dolorosa.⁶⁸ O interesse em se avaliar a função serotoninérgica em FM, surgiu quando se observou a grande melhora do quadro fibromiálgico com o uso de inibidores da recaptação de serotonina.⁶⁹ Ao medir os níveis de serotonina e seus precursores triptofano e 5-HT nos pacientes com FM, foi encontrado valores diminuídos dos mesmos tanto no plasma quanto no líquido cefalorraquidiano.^{69,70,6} (ARNOLD, *et al.*, 2007; GOLDEBERG, 2014; LAVIN, 2014).

Considerando a importância da serotonina e seu envolvimento com os mecanismos da dor, investigou-se os polimorfismos do receptor da serotonina 5-HT_{2A}. Observou-se 28,6%, 25,7 e 45,7% para os genótipos C/C, T/T e C/T respectivamente, nas mães fibromiálgicas, e de 25,7%, 17,1% e 57,1%, no grupo de filhas, sem diferenças significativas nos três genótipos entre pacientes e grupo filhas. No estudo de Alves,¹⁸ genótipos C/C foi significativamente mais comum nas pacientes com FM, justificando parcialmente a menor resposta serotoninérgica observada no grupo em questão. A análise molecular do polimorfismo do gene 5-HT_{2A} nas mães demonstrou prevalência de 28,6%, de genótipo homozigoto selvagem, 25,7% homozigoto recessivo e 45,7% do genótipo heterozigoto. Os resultados deste estudo demonstraram que a análise molecular do 5HT_{2A} não mostrou relação deste polimorfismo genético entre mães fibromiálgicas e suas filhas saudáveis. Matsuda *et al.*,⁷¹ em estudo semelhante com a população brasileira mostrou resultados semelhantes, igualmente Gürsoy *et al.*,⁷² em um estudo com a população turca também não conseguiu mostrar a relação do polimorfismo genético do receptor 5HT_{2A} com a fibromialgia. Em outro estudo de Tander *et al.*,⁷³ não foi observado associação entre fibromialgia e os polimorfismos dos genes do 5HT_{2A} e da COMT, sendo possível que múltiplas interações de diversos sistemas e vias de neurotransmissores estejam envolvidos na FM. Considerando a possibilidade de que as influências investigadas no presente estudo apresentem alguma relação entre si, visto que existe uma possibilidade de múltiplas interações de vários sistemas e vias de neurotransmissores estarem envolvidas no processo de suscetibilidade à fibromialgia, além de

interações poligênicas e da influência de fatores ambientais, mais investigações são necessárias para confirmar a associação entre polimorfismo genético na susceptibilidade à síndrome. Sugere-se, a realização de estudos prospectivos do tipo coorte a fim de que esta associação seja comprovada. E ainda, que pesquisadores realizem outros estudos com filhas de pacientes fibromiálgicas, tão logo a mãe tenha o diagnóstico, visando verificar a incidência da mesma, bem como oferecer acompanhamento clínico a médio e longo prazo, como recurso para tratamento e prevenção.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A fibromialgia é um estado de saúde complexo e heterogêneo no qual há um distúrbio no processamento da dor associado a outras características secundárias como fadiga, distúrbios do sono, depressão, névoa mental dentre outros. Apesar da fibromialgia não apresentar lesões anatomopatológicas ou evoluir para deformidades, ela produz de um modo geral, significativo impacto negativo na qualidade de vida das pessoas acometidas, interferindo na capacidade laboral, no convívio social e familiar. Esta afecção se posiciona como uma forte barreira à manutenção da qualidade de vida de seus portadores, por acometer de forma grave, pacientes em plena idade produtiva.

Neste estudo, a análise do sistema inibitório descendente avaliada pelo teste CPM, demonstrou uma atividade menos eficiente do sistema de modulação descendente, no grupo das mães. Lembrando que as mães do grupo estudado apresentam diagnóstico para fibromialgia, onde a capacidade de ativar o mecanismo de modulação endógena pode estar alterado, reforçando a evidência de sensibilização central deficiente. A amostra das mães apresentou menores níveis de estradiol e também baixos níveis de serotonina, que apesar de não apresentar diferença significativa estatisticamente observa-se uma diferença marginalmente significativa. A análise molecular do polimorfismo do gene 5-HT2A nas mães fibromiálgicas demonstrou prevalência de 28,6%, de genótipo homozigoto selvagem, 25,7% homozigoto recessivo e 45,7% do genótipo heterozigoto. Os resultados deste estudo demonstraram que a análise molecular do 5HT2A não mostrou relação deste polimorfismo genético entre mães fibromiálgicas e suas filhas saudáveis.

Considerando a possibilidade de que as influências genéticas e ambientais investigadas no presente estudo apresentarem alguma relação entre si, ocasionando no processo de suscetibilidade da fibromialgia, sugere-se, a realização de estudos prospectivos do tipo coorte a fim de que esta associação seja comprovada. E ainda, que pesquisadores realizem outros estudos com filhas de pacientes fibromiálgicas, tão logo a mãe tenha o diagnóstico, visando

verificar a incidência da mesma, bem como oferecer acompanhamento clínico a médio e longo prazo, como recurso para tratamento e prevenção.

REFERÊNCIAS

- 1 Williams DA, Clauw DJ. Understanding Fibromyalgia: Lessons from the Broader Pain Research Community. *The journal of pain: official journal of the American Pain Society*. 2011; 10 (8): 777-79.
- 2 Silva JA, Filho NP. Avaliação e mensuração de dor: Pesquisa, Teoria e Prática. Ribeirão Preto-SP: Funpec editora, 2006.
- 3 Di lorenzo C, Di Lorenzo G, Daverio A, Pasqualetti P, Coppola G, Giannoudas I. *et al.*. The Val66Met polymorphism of the BDNF gene influences trigeminal pain-related evoked responses. *J Pain*, 2012; 13(9):866-73.
- 4 Réthelyi JM, Berghammer R, Dopp MS. Comorbidity of pain-associated disability and depressive symptoms in connection with sociodemographic variables: results from a cross-sectional epidemiological survey in Hungary. *Pain*. 2011.
- 5 SBED. Sociedade Brasileira para o Estudo da Dor. Capítulo Brasileiro da International Association for the Study of Pain (IASP), [on line]. Disponível em: <http://www.dor.org.br/brasil-sem-dor>. Acesso: 20/08/2016.
- 6 Lavín MM. Fibromialgia sem mistério: um guia para pacientes, familiares e médicos. São Paulo: MG Editores, 2014.
- 7 Park DJ, Kang JH, Yim YR, Kim JE, Lee JW, Lee KE, Wen L, Kim TJ, Park YW, Lee SS. Exploring Genetic Susceptibility to Fibromyalgia. *Chonnam Med J*. 2015;51(2):58-65.
- 8 National Fibromyalgia Association (NFA). (2016). Prevalence. Retrieved from <http://www.fmaware.org/about-fibromyalgia/prevalence> . 20/10/2016.
- 9 Clauw DJ. Fibromyalgia: A clinical review. *Journal of the American Medical Association*. 2014; 311(15): 1547–1555.
- 10 Wolfe F., Clauw DJ, Fitzcharles MA, Goldenberg D L., Katz R S, Mease, P., *et al.* The American College of Rheumatology Preliminary Diagnostic Criteria for Fibromyalgia and Measurement of Symptom Severity. *Arthritis Care Res*. 2010; 62 (5): 600–610.
- 11 Arnold LM, Clauw DJ, McCarberg BH; FibroCollaborative. Improving the recognition and diagnosis of fibromyalgia. *Mayo Clinic Proceedings*, 2011; 86 (5): 457–464.
- 12 Wolfe F, Brähler E, Hinz A, Häuser W. Fibromyalgia prevalence, somatic symptom reporting, and the dimensionality of polysymptomatic distress: Results from a survey of the general population. *Arthritis Care & Research*, 2013; 65 (5):777–785.
- 13 Rossato, LM, Angelo M, Silva CAA. Cuidando para a criança crescer apesar da dor: a experiência da família. *Rev. Latino-Am. Enfermagem*. Ribeirão Preto-SP. 2007; 15 (4).

- 14 Becker S, Schweinhardt P. Dysfunctional Neurotransmitter Systems in Fibromyalgia, Their Role in Central Stress Circuitry and Pharmacological Actions on These Systems. *Pain Research and Treatment*. 2012. (2012): 741-746.
- 15 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.
- 16 Goulart R, Pessoa C, Júnior IL. Aspectos psicológicos da síndrome da fibromialgia juvenil: revisão de literatura. *Rev Bras Reumatol*. 2016; 56. (1).
- 17 Castillo S, Aavedra 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.
- 18 Alves A, Natour J, Assis M R, Feldman D. Avaliação de instrumentos de medida usados em pacientes com fibromialgia 2012 May; *Rev Bras Reumatol*.2012; 52(4): 496-506.
- 19 Kingsley JD. Autonomic dysfunction in women with fibromyalgia. *Arthritis Research & Therapy*. 2012; 14. (1): 103.
- 20 Lam DD, Przydzial M.J, Ridley SH, Yeo GSH, Roshford, JJ, O'Rahilly S, Heisler LK. Serotonin 5-HT_{2C} Receptor Agonist Promotes Hypophagia via Downstream Activation of Melanocortin 4 Receptors.*Endocrinology*. 2008; 149(3):1323-8.
- 21 Buskila D. Developments in the scientific and clinical understanding of fibromyalgia. *Arthritis Research & Therapy* 2009. 11:242.
- 22 Arnold LM, Fan J, Russell I, Yunus MB., Khan MA, Kushner I. *et al*. The fibromyalgia family study: a genome-wide linkage scan study. *Arthritis Rheum*. 2013. 65: 1122–1128.
- 23 Russell I. Síndrome da fibromialgia: IN: Dor muscular: natureza, diagnóstico e tratamento. Barueri-SP: Manole. 2008: 352 - 411.
- 24 Menzies VL, Lyon ED, Archer KJ, Qing Zhou J, Brumelle J, Jones KH, *et al*. Epigenetic alterations and an increased frequency of micronuclei in women with fibromyalgia. *Nurs Res Pract*. 2013.
- 25 Caumo W, Ruehlman LS, Karoly P, *et al*. Cross-cultural adaptation and validation of the profile of chronic pain: Screen for a Brazilian population. *Pain Medicine*. 2013; 14:52-61.
- 26 Schestatsky P, Félix-Torres V, Chaves ML, *et al*. Brazilian Portuguese validation of the Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs for patients with chronic pain. *Pain Med*. 2011;12(10):1544-50.
- 27 Warmenhoven F, Van Rijswijk E, Engels Y, *et al*. 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*. 2011; 20:319-324.

- 28 Beck AT, Steer RA, Brown GK. Manual for Beck Depression Inventory II (BDI- II). San Antonio, TX: Psychology Corporation, 1996.
- 29 Kaipper MB, Chachamovich E, Hidalgo MP, Torres IL, Caumo W. Evaluation of the structure of Brazilian State - Trait Anxiety Inventory using a Rasch psychometric approach. *Journal of Psychosomatic Research*. 2010; 68: 223-233.
- 30 Sehn F, Chachamovich E, Vidor LP, *et al*. Cross-cultural adaptation and validation of the Brazilian Portuguese version of the pain catastrophizing scale. *Pain Medicine*. 2012;13(11):1425-1435.
- 31 Wagnild GM, Young HM. Development and psychometric evaluation of the Resilience Scale. *J Nurs Meas*. 1993 Winter; 1(2):165-78.
- 32 Bertolazi AN, Fagundes SC, Hoff LS, *et al*. Validation of the Brazilian Portuguese version of the Pittsburgh Sleep Quality Index. *Sleep Medicine*. 2011; 12: 70-75.
- 33 World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a World Health Organization Consultation. Geneva: World Health Organization. Who Obesity Technical Report Series. 2000; (284): 256.
- 34 Almeida Filho GJ. Impacto da fibromialgia na qualidade de vida de pacientes assistidas no crer, em Goiânia, Goiás. Dissertação (Mestrado em Ciências Ambientais e Saúde) Pontifícia Universidade Católica de Goiás, 2013.
- 35 Fillingim RB, Edwards RR. Is Self-Reported Childhood Abuse History Associated With Pain Perception Among Healthy Young Women and Men. *Clinical Journal of Pain*: 2005; 21 (5): 387-397.
- 36 Sprouse-Blum AS, Smith GBS; Sugai DBA; Parsa FD. Understanding endorphins and Their Importance in Pain Management. *Hawai'i Medical Journal*. March; 2010. (69): 70-71.
- 37 Mcloughlin MJ. *et al*. Are women with fibromyalgia less physically active than healthy women?. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, United States. 2011. 43 (5): 905-912. [on line] disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles>. Acesso em: 25/08/2016.
- 38 Fontaine KR. *et al*. "Effects of lifestyle physical activity on perceived symptoms and physical function in adults with fibromyalgia: results of a randomized trial." *Arthritis Research & Therapy*, London. 2010; 12 (2):55.
- 39 Jones, KD. *et al*. A comprehensive review of 46 exercise treatment studies in fibromyalgia (1988-2005). *Health Quality of Life Outcomes*, London. 2006; 4:67. Disponível em: <http://hqlo.biomedcentral.com/articles>. Acesso em: 12/09/2016.
- 40 Panton LB. *et al*. A comparison of physical functional performance and strength in women with fibromyalgia, age- and weight-matched controls, and older women who are healthy. *Physical Therapy*. 2006; 86 (11): 1479-1488.

- 41 Sabbag LMS. *et al.* Efeitos do condicionamento físico sobre pacientes com fibromialgia. Revista Brasileira de Medicina do Esporte, São Paulo. 2007; 13 (1): 6-10. Disponível em: <http://www.scielo.br>. Acesso em: 20/09/2016.
- 42 Sevimli. *et al.* 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).
- 43 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.
- 44 Berber J, Kupek E, Berber S. Prevalência de depressão e sua relação com a qualidade de vida em pacientes com síndrome da fibromialgia. Rev Bras Reumatol. 2005; 45 (2): 47-54.
- 45 Lau JY. *et al.* Examining the state- trait anxiety relationship: a behavioural genetic approach. Journal of abnormal child psychology. 2006; 34 (1).
- 46 Muniz RJ. Avaliação da neurofisiologia da dor em filhas de pacientes fibromiálgicas: estudo caso-controle. Dissertação (Mestrado em Saúde e Desenvolvimento Humano- Unilasalle Canoas-RS). 2015.
- 47 Fitzcharles MA, Rampakakis E, Ste-Marie PA, Sampalis JS, Shir Y. The association of socioeconomic status and symptom severity in persons with fibromyalgia. J Rheumatol. 2014; 41 (7).
- 48 Rocha ASRM. Catastrofização da Dor e Percepção de Doença em Indivíduos com Dor Crônica. Dissertação (Mestrado em Psicologia Clínica e da Saúde). Faculdade de Ciências Humanas e Sociais da Universidade Fernando Pessoa do Porto. Porto-2013.
- 49 Seminowicz DA, Davis KD. A re-examination of pain–cognition interactions: Implications for neuroimaging. Pain. 2007 (130).
- 50 Hassett AL. *et al.* Relationship between affect balance style and clinical outcomes in fibromyalgia. Arthritis Rheum. 2008; 15(59).
- 51 Freitas RPA. *et al.* Afeto positivo e negativo e sua associação com a dor e funcionalidade em mulheres com fibromialgia. Suplemento Fisioterapia Brasil - I Encontro Nordeste de Fisioterapia em Saúde da Mulher – ENFISM. 2012; 13 (6).
- 52 Mcallister SJ. *et al.* Psychological Resilience, Affective Mechanisms and Symptom Burden in a Tertiary-care Sample of Patients with Fibromyalgia. Stress Health. 2015; 31 (4): 299-305.
- 53 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).
- 54 Germanowicz D, Lumertz MS, Martinez D, Margarites AF. Coexistência de transtornos respiratórios do sono e síndrome fibromiálgica. J. bras. pneumol. 2006; 32 (4).

- 55 Ferro CV, Ide MR, Streit MVL. Correlação dos distúrbios do sono e parâmetros subjetivos com fibromialgia em indivíduos. *Fisioterapia em Movimento*, Curitiba. 2008; 21 (1): 33-38.
- 56 Affleck G., *et al.* Sequential daily relations of sleep, pain intensity, and attention to pain among women with fibromyalgia. *Pain*. 2006; 68(2-3).
- 57 Martinez JE, Fujisawa RM, de Carvalho TC, Gianini RJ. Correlation between the number of tender points in fibromyalgia, the intensity of symptoms and its impact on quality of life. *Rev Bras Reumatol*. 2009; 49(1):32–8.
- 58 Ferreira EAG. *et al.* Avaliação da dor e estresse em pacientes com fibromyalgia. *Rev bras Reumatol*. 2002; 42. (2).
- 59 Aquino LAG. *et al.* Avaliação sensorial e funcional em pacientes com fibromialgia. 18 SEMPES: A prática interdisciplinar alimentando a ciência. 2014 (16).
- 60 Hilgenberg-Sydney PB, Kowacs PA, Conti PC. Somatosensory valuation in Dysfunctional Syndrome patients. *J Oral Rehabil*. 2015.
- 61 Zanete SA. Sistema modelador descendente da dor na fibromialgia: mediadores séricos e efeito da melatonina ensaio clínico fase II, Double-Dummy, controlado. Tese. (Doutorado em Medicina - Ciências Médicas). Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2014.
- 62 Julien N., *et al.* Widespread pain in fibromyalgia is related to a deficit endogenous pain inhibition. *Pain*. 2005; 114 (1-2).
- 63 Staud R. Evidence of involvement of central neural mechanisms in generating fibromyalgia pain. *Curr Rheumatol Rep*. 2003; 4(4).
- 64 Villemure C. Effects of odors on pain perception: deciphering the roles of emotion and attention. *Pain*. 2003; 106 (1-2).
- 65 Riedel W., *et al.* Secretory pattern of GH, TSH, thyroid hormones, ACTH, cortisol, FSH, and LH in patients with fibromyalgia syndrome following systemic injection of the relevant hypothalamic-releasing hormones. *Z Rheumatol*. 1998; (57): 81-87.
- 66 El Maghraoui A., *et al.* Bone turnover and hormonal perturbations in patients with fibromyalgia. *Clin Exp Rheumatol*. 2006; 24(4).
- 67 Gagliardi ART., *et al.* Fibromialgia e síndrome metabólica: alterações neuroendócrinas em comum. *Diagn Tratamento*. 2009; 14 (3). [On line] Disponível em: <http://files.bvs.br/upload/S/1413-9979/2009/v14n3/a002.pdf>. Acesso em: 12/10/2016.
- 68 Marquesan FM. Análise da função muscular em idosas com e sem fibromialgia. Tese (Doutorado em Gerontologia Biomédica). Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUC-RS). 2012.
- 69 Arnold LM., *et al.* The effect of anxiety and depression on improvements in pain in a randomized, controlled trial of pregabalin for treatment of fibromyalgia. *Pain Med*. 2007; 8(8): 633-8.

- 70 Goldenberg E. O Coração Sente o Corpo Dói: Como reconhecer e tratar a fibromialgia 7.ed. São Paulo: Atheneu, 2014.
- 71 Matsuda JB., *et al.* Polimorfismos dos genes do receptor de serotonina (5-HT_{2A}) e da catecol-O-metiltransferase (COMT): fatores desencadeantes da fibromialgia? Rev. Bras. 2010; 50 (2): 141-9.
- 72 Gürsoy S., *et al.* Association of T102C polymorphism of the 5-HT_{2A} receptor gene with psychiatric status in fibromyalgia syndrome. Rheumatol Int. 2001; 21 (2).
- 73 Tander B., *et al.* Polymorphisms of the serotonin-2A receptor and catecol-O-methyltransferase genes: a study on fibromyalgia susceptibility. Rheumatol Int. 2008; 28 (7).