



unopar

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO STRICTO SENSU

DOUTORADO EM CIÊNCIAS DA REABILITAÇÃO

CARLOS ALEXANDRE MARTINS ZICARELLI

**CARACTERIZAÇÃO DO LIMIAR DE DOR CRÔNICA E DAS
VARIANTES DE NUCLEOTÍDEOS ÚNICOS DOS GENES
COMT, *RECEPTOR 5HT2A* E *VDR* NO IMPACTO
FUNCIONAL E ALTERAÇÕES PSICOGÊNICAS EM
MULHERES COM FIBROMIALGIA**

Londrina
2021

CARLOS ALEXANDRE MARTINS ZICARELLI

**CARACTERIZAÇÃO DO LIMIAR DE DOR CRÔNICA E
DAS VARIANTES DE NUCLEOTÍDEOS ÚNICOS DOS
GENES *COMT*, *RECEPTOR 5HT2A* E *VDR* NO IMPACTO
FUNCIONAL E ALTERAÇÕES PSICOGÊNICAS EM
MULHERES COM FIBROMIALGIA**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Reabilitação (Programa Associado entre Universidade Estadual de Londrina [UEL] e Universidade Pitágoras Unopar [UNOPAR]), como requisito para obtenção do título de Doutor em Ciências da Reabilitação.

Orientadora: Profa. Dra. Regina Célia Poli Frederico

Londrina
2021

CARLOS ALEXANDRE MARTINS ZICARELLI

**CARACTERIZAÇÃO DO LIMIAR DE DOR CRÔNICA E DAS
VARIANTES DE NUCLEOTÍDEOS ÚNICOS DOS GENES *COMT*,
RECEPTOR 5HT2A E *VDR* NO IMPACTO FUNCIONAL E
ALTERAÇÕES PSICOGÊNICAS EM MULHERES COM
FIBROMIALGIA**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Reabilitação (Programa Associado entre Universidade Estadual de Londrina [UEL] e Universidade Pitágoras Unopar [UNOPAR]), como requisito para obtenção do título de Doutor em Ciências da Reabilitação.

BANCA EXAMINADORA

Prof^a. Dr^a. Regina Célia Poli-Frederico
(Orientadora)
UNOPAR

Prof. Dr^a. Karen de Barros Parron Fernandes
UNOPAR

Prof. Dr. Eduardo Joaquim Lopes Alho
Universidade de São Paulo (USP)

Prof. Dr. Marcos Tadeu Parron Fernandes
Instituto de Ensino e Pesquisa da ISCAL

Prof. Dr. Rodrigo Antônio de Carvalho Andraus
Coordenador do Programa de Pós Graduação Stricto Sensu UEL/UNOPAR

Londrina, 21 de maio de 2021.

AUTORIZO A REPRODUÇÃO TOTAL OU PARCIAL DESTE TRABALHO, POR QUALQUER MEIO CONVENCIONAL OU ELETRÔNICO, PARA FINS DE ESTUDO E PESQUISA, DESDE QUE CITADA A FONTE.

Dados Internacionais de catalogação-na-publicação
Universidade Norte do Paraná
Biblioteca Central
Setor de Tratamento da Informação

Dedico esta Tese a Deus primeiramente, por me capacitar a praticar a profissão mais linda e gratificante: a medicina. Em um momento crítico da humanidade, os profissionais de saúde com foco, determinação e a ciência resgataram a esperança e trouxeram a luz novamente.

AGRADECIMENTOS

Nesse momento que encerro mais uma etapa da minha jornada, agradeço e mais uma vez reflito sobre tantos caminhos trilhados. Torna-se evidente que tenho muito a agradecer a muitos.

Foram tantos que estenderam as mãos para mim, que fica extremamente difícil definir em poucas palavras o que possui um preço impagável, sendo tarefa impossível reconhecer nominalmente a todos. Já peço minhas sinceras desculpas por eventuais lapsos. Em geral, minha eterna gratidão.

Agradecimentos especiais,

À Minha Mãe

Obrigado pela dedicação sua em minha vida. Todo esforço não foi em vão. Minha mãe Dora, minha guerreira, que sozinha me formou e me propiciou que me formasse e honrrasse o meu diploma. Obrigado por tudo e nunca irei retribuir tanto amor o qual foi me dado.

À Minha Esposa

Pela paciência e compreensão nos momentos mais críticos. Obrigado Andressa Zaqueo Zicarelli por segurar as pontas com as crianças no pior momento.

Aos Meus Filhos

Mariana e Benicio Zicarelli os quais são a inspiração e motivação da minha vida e me ajudaram seguir em frente. Sempre estarei protegendo vocês.

Aos meus orientadores e professores

À querida professora Regina Célia Poli-Frederico por ter me acolhido de braços abertos e a sua competência profissional, academicismo, dedicação e paciência com aluno da pós graduação, neurocirurgião, pai, ser humano...

À querida professora Karen Parron Fernandes pela toda ajuda desde o meu mestrado em sua capacidade acadêmica, visão bioestatística e ajuda nas publicações sempre muito pertinentes. Desde já o meu muito obrigado por tudo. À fisioterapeuta Luana Oliveira pela ajuda na coleta de dados e participação na linha de pesquisa nas variantes genéticas do receptor da serotonina e polimorfismo da COMT.

À fisioterapeuta Stheacy pela contribuição no laboratório de genética na pesquisa de variantes genéticas do receptor de Vitamina D.

Aos amigos

Leonardo Valente de Camargo pela amizade de muito antes da profissão companheirismo em todos os momentos bons e maus e cumplicidade no trabalho do dia a dia e Daniela Godoy por acreditar no meu trabalho e ter me dado o privilégio de ser seu parceiro e sócio de clínica N3. Aos Drs. Ivan Hattana, Victor Batistela e Franciele Fazoli pela parceria no serviço de Neurocirurgia. Especial ao Professor de Neurocirurgia Paulo Henrique Pires de Aguiar de São Paulo o qual me incentivou na escolha da especialidade e foi determinante na minha formação. Ao Professor Luiz Roberto Aguiar de Curitiba por ser o meu orientador do mestrado, sendo esta tese uma sequência do espírito e ensinamentos de 2013 a 2015.

Dedico a todos os funcionários e parceiros da Clínica N3 por me darem suporte nos momentos difíceis na conciliação da minha rotina como médico e o academicismo. A todos os professores da equipe de trabalho do Programa de Ciências em Reabilitação UEL/UNOPAR pelo empenho em criar e manter um programa de excelência e qualidade no campo da reabilitação e consequente melhora da qualidade de vida dos pacientes.

Especial dedicação à todos os pacientes que sofrem de dor crônica, com destaque aos, com fibromialgia, que por muitas vezes se deparam com incertezas diagnósticas e de tratamentos não resolutivos, os quais me motivaram a escolher esta síndrome tão complexa para estudar melhor e contribuir para alentar o sofrimento destas pessoas

Meu muito obrigado a todos.

“A arte torna-se científica.”
(Andreas Vesalius,
Basileia, 1543)

“Embora pleno de
sofrimento, o mundo também
esta repleto de sua superação
(*Helen Keller, 1880-1968*)

“Antes pensávamos que o
nosso futuro estavam nas
estrelas, agora sabemos que
está nos nossos genes.”
(*James Watson, The
Double Helix, 1968*)

ZICARELLI, Carlos Alexandre Martins **Caracterização do limiar de dor crônica e das variantes de nucleotídeos únicos dos genes da COMT, 5HTR2A e do VDR e suas relações no impacto funcional e alterações psicogênicas em mulheres com fibromialgia.** 2021 Cem páginas. Tese de doutorado (Programa de Pós-Graduação em Ciências da Reabilitação - Programa Associado entre Universidade Estadual de Londrina [UEL] e Universidade Norte do Paraná Pitágoras Unopar) , Londrina, 2021.

RESUMO

Introdução: Dor cervical e lombar são distúrbios musculoesquéticos muito comuns afetando pessoas de diferentes idades levando a muita procura médica e absenteísmo do trabalho. A fibromialgia (FM) é tipicamente caracterizada pela presença de dor crônica generalizada e associados com sintomas como fadiga, distúrbios do sono e comportamento, rigidez matinal e distúrbios psicológicos. É considerada como sendo o segundo distúrbio reumatológico mais comum, afetando 2,5% da população brasileira e aproximadamente 2% da população mundial, principalmente afetando mulheres acima dos 35 anos de idade. Estudos tem associado a FM com a suscetibilidade genética diretamente relacionada aos sistemas serotoninérgico, dopaminérgico e catecolaminérgico. A enzima catechol-O-Metiltransferase (COMT), as vias dos receptores de serotonina 5HT_{2A} e do receptor de Vitamina D apresentam um importante papel na patogênese da disseminação e perpetuação da dor na FM. **Objetivos:** Artigo 1: Determinar o limiar de dor a pressão (PPT) em regiões cervicais e lombares de indivíduos com e sem dor crônica para estabelecer um padrão metodológico que poderá ser utilizado na avaliação e acompanhamento de pacientes com FM. Artigo 2: Chegar os genótipos e frequências alélicas das variantes genéticas de nucleotídeos únicos da COMT, 5HT_{2A} e VDR e suas relações com dor, teste funcional e fatores psicológicos em mulheres com FM. **Métodos:** Artigo 1: Setenta e quatro indivíduos (15 indivíduos com dor cervical e 17 controles cervical; 21 indivíduos com dor lombar e 21 controles lombar). O PPT foi mensurado na região cervical (músculos suboccipital, trapézio e supraespinal) e na região lombar (músculos paraespinal nos níveis L1, L3 e L5). Para a confiabilidade intra-observador foi utilizado o coeficiente de correlação intraclass (ICC) e Bland-Altman. Artigo 2: Vinte e nove mulheres com FM foram selecionadas para o grupo da COMT e 51 pacientes com FM para os grupos da serotonina e VDR. O Questionário de Impacto da fibromialgia (FIQ), Inventário de Depressão de Beck (BDI), Inventário de Ansiedade de Beck (BAI), Índice de Massa Corpórea (IMC), escala visual analógica de dor (VAS), teste de sentar e levantar (SRT) foram realizados e amostras de sangue periférico para extração do DNA; as análises genotípicas foram realizadas por

Reação em Cadeia da Polimerase – com primers alelos-específicos (PCR-SSP). O teste qui-quadrado ou teste Exato de Fisher foram usados para as possíveis associações das variáveis; O teste T para amostras independentes foram usadas para comparar as médias dos grupos; o valor de significância adotado foi de 5%. **Resultados:** Artigo 1: Excelente confiabilidade intra-observador foi alcançada para grupo cervical e lombar (ICC de 0,874 para o grupo da dor cervical versus 0,895 para o grupo controle cervical; ICC de 0,932 para o grupo da lombar versus 0,839 do grupo controle). Um pequeno viés foi observado para todos os grupos (-0,08 para o grupo de dor cervical versus 0,10 no grupo controle; e 0,32 no grupo da dor lombar versus 0,44 no grupo controle). Foi encontrado diferença no PPT entre dor e os grupos controles ($p < 0,05$). Artigo 2: Não foram observadas associações estatisticamente significativas entre os genótipos isolados e as variáveis da FM estudadas. Entretanto, quando foram estudadas as combinações alélicas, houve associação significativa entre pior prognóstico na ansiedade ($p = 0,019$) e FIQ ($p = 0,017$) com os genótipos GG ou GA. **Conclusões:** Artigo 1: Pode-se sugerir o protocolo do limiar de dor a pressão é confiável e capaz na discriminação de indivíduos com e sem dor cervical e lombar com mínimo erro de mensuração. Portanto este método pode ser usado para detectar possíveis progressos após intervenções em pacientes com dor cervical e lombar bem como com a sensibilidade na FM. Artigo 2: Este estudo demonstrou que mulheres com FM que apresentam o genótipo AA/A ou alelo-A nos genes da COMT, 5HTR2A e CDX2 do VDR apresentam melhor desfecho em relação a ansiedade de escore de FIQ.

Palavras-chave: Fibromialgia; Limiar de Dor a Pressão; Polimorfismo de Nucleotídeo Único; COMT; Receptor Serotonina; Receptor de Vitamina D.

ZICARELLI, Carlos Alexandre Martins **Caracterização do limiar de dor crônica e das variantes de nucleotídeos únicos dos genes da COMT, 5HTR2A e do VDR e suas relações no impacto funcional e alterações psicogênicas em mulheres com fibromialgia.** 2021 Cem páginas. Tese de doutorado (Programa de Pós-Graduação em Ciências da Reabilitação - Programa Associado entre Universidade Estadual de Londrina [UEL] e Universidade Norte do Paraná Pitágoras Unopar) , Londrina, 2021.

ABSTRACT

Background: Neck and low back pain are common musculoskeletal (MSD), affecting people from different ages leading to several medical visits and work absenteeism. The fibromyalgia (FM) is typified by generalized chronic musculoskeletal pain and is also associated with symptoms of fatigue, sleep and mood disorders, morning stiffness and psychological disorders. It is considered the second most common rheumatological disorder, affecting 2.5% of the Brazilian population and approximately 2% of the world's population, primarily affecting women over 35 years of age. Studies have associated FM with a genetic susceptibility directly related to the serotonergic, dopaminergic and catecholaminergic systems. The catechol-O-methyltransferase enzyme (*COMT*), the serotonin pathway *5HTR2A* and Vitamin D receptor *VDR* play an important role in the pathogenesis of dissemination and perpetuation of pain in FM. **Objective:** Article 1: to determine pain pressure thresholds (PPT) in cervical and lumbar regions in individuals with and without chronic pain, to establish a methodological standard useful to evaluation and monitoring patients with FM. Article 2: Check the genotype and allele frequency of the variants of *COMT*, *5HTR2A* and *VDR* genes and the relationship with pain, functional testing and psychological factors in women with FM. **Methods:** Article 1: Seventy-four individuals (15 individuals from the neck pain group and 17 from the neck control group; 21 individuals from the low back pain group and 21 from the low back pain control group). PPT was measured in the neck region (suboccipital, trapezius and supraspinal muscles) and in the lower back region (paraspinal muscles at levels L1, L3 and L5). Intra-rater reliability was assessed

using Intraclass Correlation Coefficient (ICC) and Bland-Altman. Article 2: Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ), Beck Depression Inventory (BDI) and Beck Anxiety Inventory (BAI), Body Index Mass (BMI), Visual Analog Scale (VAS), Sitting-Rising Test (SRT) data were collected, as well as data relating to the Symptom Severity Scale and Generalized Pain Index and peripheral blood samples for DNA extraction; genotype analyses were performed using PCR-SSP. The chi-square test or Fisher Exact was used for possible associations among the variables; the T-test for independent samples was used to compare the averages between the groups; the level of significance was 5%. **Results:** Article 1: Excellent intra-rater reliability was observed for both (ICC of 0.874 for the neck pain group *versus* ICC of 0.895 in neck control group; ICC of 0.932 for the low back pain group *versus* ICC of 0.839 for the control group). A small bias was observed for all groups (-0.08 for the neck pain group *versus* 0.10 in the control group; and 0.32 in the low back pain group *versus* 0.44 in the control group). A minimum detectable change of 0.63 kgf of neck pain and 1.21 kgf of low back pain was calculated. A difference in PPT was observed between the pain and control groups ($p < 0.05$). Article 2: No statistically significant association between the isolated genotypes and FM variables was observed. However, when the allelic combinations of the evaluated genes were carried out, there was a statistically significant association between worst-case prognosis in anxiety ($p: 0,019$) and FIQ ($p= 0,017$) with the GG or GA genotypic combination. **Conclusions:** Article 1: It is suggested that the protocol with Pain Pressure Threshold is reliable and able to differentiate between individuals with and without neck and low back pain, with a minor measurement error. Therefore, this method may be used to detect possible progress after interventions in patients with neck or low back pain. Article 2: This study demonstrates that, for women with FM who have the AA/A genotype or A-allele in COMT gene, in 5-HT_{2A} gene and in CDX2 VDR gene presents a better outcome in terms of the relationship between anxiety and FIQ score.

Keywords: Fibromyalgia; Pain Pressure Thresholds; Single Nucleotide Polymorphism; COMT; Serotonin receptor; Vitamin D receptor

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Revisão de Literatura

Figura 1 –	24
Figura 2 –	25
Figura 3 –	27

Artigo 1

Figura 1 –	46
Figura 2 –	50
Figura 3 –	51

LISTA DE TABELAS

Revisão de Literatura

Tabela 1 –	17
------------------	----

Artigo 1

Tabela 1 –	49
Tabela 2 –	49
Tabela 3 –	49

Artigo 2

Tabela 1 –	64
Tabela 2 –	65
Tabela 3 –	65

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACTH	Adrenocorticotrofina
ADT	Antidepressivo tricíclico
AIED	Associação Internacional do Estudo da Dor
AP	Algômetro de Pressão
AR	Artrite Reumatóide
BAI	Beck Anxiety Inventory (Inventário de Ansiedade de Beck)
BDI	Beck Depression Inventory (Inventário de Depressão de Beck)
CBD	Canabidiol
CB1	Receptor canabidiol 1
CB2	Receptor canabidiol 2
CC	Corpo Caloso
CID-11	Classificação Internacional das Doenças
cm ²	Centímetros quadrados
COMT	Cathechol-O-Metiltransferase
DC	Dor crônica não oncológica
DNA	Ácido desoxirribonucleico
DSM-IV	Diagnostic Statistical Manual of Mental Disease (Manual de Diagnóstico Estatístico das Doenças Mentais)
DS-5565	Ensaio clínico Mirogabalina
ELISA	Enzyme Linked Immuno Absorbent Assay (Ensaio Imuno Absorvente Ligado a Enzimas)
ESR1	Receptor Estrogênico
EULAR	European League Against Rheumatism
FDA	Food and Drug Administration (Agencia Americana de Saúde e Serviços Humanos)
FIQ	Fibromialgia Impact Questionnaire (Questionário de Impacto da Fibromialgia)
FM	Fibromialgia
GAPDH	Gliceraldeído 3-fosfato desidrogenase
GCH1	GTP cicohidrolase tipo 1
GRRAS	Guidelines for Reliability and Reporting Agreement Studies

(Protocolo para Confiabilidade e Estudos de Concordância)

Hz	Hertz
ICC	Coeficiente de Correlação Interclasse
IL-6	Interleucina 6
ISRS	Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina
Kj	Kilojoule
LES	Lupus Eritematoso Sistêmico
m	mili
mg/mL	Miligramma por Mililitro
MAO	Monoamino Oxidase
MDC	Minimum Detectable Change
mL	Mililitro
mRNA	Ácido Ribonucléico mensageiro
NGFB	Fator de crescimento neuronal
NTRK1	Receptor Neurotrópico Tirosinaquinase tipo 1
OMS	Organização Mundial de Saúde
PCR- RFLP	Polymerase Chain Reaction-Restriction Fragment Length Polymorphism (Reação de Cadeia Polimerase –Restrição de Fragmentos de Polimorfismos Longos)
PCR- SSP	Polymerase Chain Reaction- Sequence Specific Primers (Reação de Cadeia Polimerase – Primers Sequência Específicas)
PPT	Pressure Pain Threshold (Limiar de Dor a Pressão)
Qualy's	Medida anos de vida ajustado por qualidade
SEM	Standard Error of Measurement (Mensuração do Erro Padrão)
s	Segundos
SNP	Polimorfismo de nucleotídeo único
SF-36	Questionário de Qualidade de Vida
SII	Síndrome do Intestino Irritável
SNC	Sistema Nervoso Central
SPSS	Statistical Package for Social Sciences (Pacote estatístico para ciências sociais)
SRT	Sitting Rise Test (Teste de sentar e levantar)
TENS	Estimulação elétrica transcutânea
THC	Tetrahidrocanabidiol

TLS	Teste de Levantar e Sentar
TLSC	Teste de Levantar e Sentar com Cadeira
TOC	Transtorno Obsessivo Compulsivo
TOHB	Terapia com Oxigênio Hiperbárico
UEL	Universidade Estadual de Londrina
UNOPAR	Universidade do Norte do Paraná
UTR	Untranslate Region
VAS	Escala analógica Visual
VDR	Receptor de Vitamina D
°C	Graus Celsius
μL	Microlitro
μm	Micrometro
5HT	Serotonina
5HTR	Receptor de Serotonina

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	1
2 REVISÃO DE LITERATURA - CONTEXTUALIZAÇÃO.....	4
2.1 Caracterização clínico-funcional-psicogênica da Fibromialgia.....	4
2.1.1 Definições gerais da Fibromialgia.....	4
2.1.2 Definições gerais da dor na Fibromialgia.....	5
2.1.3 Mecanismos da dor na Fibromialgia	5
2.1.4 Anamnese da Fibromialgia	6
2.1.5 Exame físico e teste funcional em pacientes com Fibromialgia.....	7
2.1.6 Critérios diagnósticos da Fibromialgia	8
2.1.7 Instrumentos específicos de mensuração da dor na Fibromialgia	9
2.1.8 Avaliação comportamental da dor na Fibromialgia	11
2.1.9 Tratamento da Fibromialgia	12
2.1.9.1 Antidepressivos tricíclicos.....	12
2.1.9.2 Inibidores da recaptação de serotonina e noradrenalina	13
2.1.9.3 Inibidores seletivos da recaptação de serotonina	13
2.1.9.4 Ciclobenzaprina	13
2.1.9.5 Mirtazapina	14
2.1.9.6 Gabapentinóides.....	14
2.1.9.7 Opióides.....	15
2.1.9.8 Agonistas do receptor de dopamina	15
2.1.9.9 Canabinóides.....	16
2.1.9.10 Agonistas dos receptores NMDA.....	16
2.1.10 Tratamento alternativo da Fibromialgia.....	18
2.1.10.1 Acupuntura.....	18
2.1.10.2 Estimulação elétrica.....	18
2.1.10.3 Estimulação sensorial e vibroacústica	19
2.1.10.4 Terapia térmica.....	19
2.1.10.5 Tratamento hiperbárico.....	20
2.1.10.6 Fototerapia e terapia a laser	20

2.1.10.7	Próbióticos	20
2.1.10.8	Uso de extratos de plantas e produtos naturais.....	21
2.1.10.9	Exercícios físicos e fisioterapia	21
2.2	Caracterização genética da Fibromialgia	23
2.2.1	Fibromialgia e a COMT	23
2.2.2	Fibromialgia e Receptor de Serotonina 5HT2A	24
2.2.3	Fibromialgia e Receptor CDX2 da Vitamina D	25
3	REFERÊNCIAS	27
4	OBJETIVOS	38
4.1	GERAL.....	38
4.2	ESPECÍFICOS... ..	38
5	PRODUÇÕES CIENTÍFICAS	39
5.1	ARTIGO 1 (ACEITO E PUBLICADO NO PERIÓDICO JOURNAL OF BACK AND MUSCULOSKELETAL REHABILITATION) ARTIGO ORIGINAL: RELIABILITY OF PAIN PRESSURE THRESHOLD TO DISCRIMINATE INDIVIDUALS WITH NECK AND LOW BACK PAIN	39
5.2	ARTIGO 2 IMPACTO DAS VARIANTES GENÉTICAS rs4680 COMT, rs6311 RECEPTOR 5HTR2A DA SEROTONINA E rs11568820 RECEPTOR DA VITAMINA D NA CAPACIDADE FUNCIONAL EXERCÍCIOS FÍSICOS E ALTERAÇÕES PSICOGÊNICAS EM MULHERES COM FIBROMIALGIA	58
6	CONCLUSÃO GERAL DA TESE E PERSPECTIVAS FUTURAS.....	73
7	ANEXOS.....	74
7.1	Termo de consentimento informado livre e esclarecido.....	74
7.2	Parecer consubstanciado do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP)	78
7.3	Questionários e inventários	79
7.3.1	Questionário de McGill	79
7.3.2	Questionário sobre o Impacto da Fibromialgia	80
7.3.3	Inventário de Depressão de Beck (BDI)	81
7.3.4	Inventário de Ansiedade de Beck (ADI)	83

1 INTRODUÇÃO

O complexo fenômeno do entendimento da dor, que nos permitem contruir um vocabulário científico válido para a pesquisa e para o norteameto das condutas clínicas, compreendem quatro componentes centrais: a nocicepção, a dor, o sofrimento e o componente doloroso (1). A nocicepção é definida como a detecção da lesão do tecido por transdutores ligados às fibras A delta e C que transmitem a sinalização para o corno dorsal da medula. Estes transdutores são influenciados por fatores inflamatórios e neurotransmissores. A dor é considerada resposta a nocicepção e é gerada na medula espinhal e no encéfalo, a partir das aferências nociceptivas. O sofrimento é uma resposta afetiva negativa gerada no indivíduo por dor, sua perpetuação ou cronicidade, medo, ansiedade, estresse e outros fatores psicológicos. O comportamento doloroso como gemer, mancar, expressões faciais, posturas antálgicas ou sentir-se incapaz de trabalhar são sinais comuns e com certa frequência encontrados em pessoas que sentem dor. Existem quatro tipos de dor cuja a distinção é imperativa no contexto clínico: a dor transitória, a dor aguda, a dor crônica relacionada ao câncer e a dor crônica (DC) devida a doenças não oncológicas (2). Este último tipo de dor pode muitas vezes não apresentar lesões estruturais ou marcadores diagnósticos o que dificultam o sucesso do seu tratamento. Existem muitos fatores que contribuem para o insucesso do manejo dos pacientes com dor crônica como: impossibilidade do diagnóstico acurado da causa da dor; falta de compreensão dos mecanismos da DC, levando a tendência de tratar empiricamente carecendo de uma base racional; inexistência de vínculo forte entre nível de dor e lesão tecidual sugerindo o entendimento de uma cascata bioquímica complexa do sistema nervoso central (SNC), que permanece ativa muito mais tempo do que a causa desencadeante da dor; e por fim a influência de fatores ambientais e afetivos, os quais contribuem para o não discernimento do exame físico ou estudos de imagem na avaliação destes indivíduos (3). A DC representa um problema sério de saúde impactando diretamente na sociedade pelos seus altos índices de custos em diagnósticos não elucidativos, tratamentos insuficientes ou ineficazes e

altos índices de abstensismo no trabalho (4). Sabe-se que a maioria dos pacientes com DC apresentam idades maiores ou iguais a 65 anos. A previsão da agência americana de censos, projeta que em 2030, cerca de 20% da população tenha mais que 65 anos, indicando uma espécie de “epidemia” de pacientes com DC (5).

A Fibromialgia (FM) é uma síndrome complexa de origem desconhecida, caracterizada por dor difusa e crônica pelo corpo, presença de tender points (pontos de gatilho de áreas localizadas nos músculos ou tendões, que quando palpadas, produzem dor local ou à distância) e, frequentemente, associada à fadiga, ansiedade, depressão, distúrbios do sono e incapacidade funcional. A FM pode ser definida como uma entidade dolorosa crônica, não inflamatória, com etiologia desconhecida, sendo que sua definição mantém-se controversa pela ausência de lesão de órgão alvo bem estabelecido sendo considerado por muitos crises de somatização (6). Em meados da década de 80 os estudos levaram a acreditar que a FM era uma doença real mediadas por mecanismos complexos de sensibilização do SNC levando, em 1990, o colégio americano de reumatologia a publicar critérios diagnósticos da FM com a contagem de 11 dos 18 tender points (7).

Há evidências que pacientes com dor crônica musculoesquelética apresentam diferenças no padrão de anisotropia das fibras brancas cerebrais quando comparados com indivíduos saudáveis, estando estas alterações diretamente relacionadas com a severidade dos sintomas (8). Neste contexto, estudos recentes baseados na neuro-imagem da FM evidenciam disfunções do processamento central da dor com causa primária desta síndrome (9). Estes achados corroboram as evidências da diferença na percepção da dor em indivíduos com FM em comparação à população normal.

Embora sua patogenia ainda não seja muito bem esclarecida, há evidências que, nos pacientes com FM, há uma redução do limiar e discriminação da dor. Contudo, não foram elucidadas quais áreas participam desta modulação. Entretanto, considerando que o corpo caloso (CC) é a principal via integradora de informações interhemisféricas, esta região poderia ser uma região alvo para o possível entendimento da modulação da dor em pacientes com FM (10-13). Sabemos também da influencia de alterações núcleos de neurônios específicos relacionados a expressão errônea de

neurotransmissores relacionados a vias da serotonina (14) / dopamina e catecolaminas (10) além dos fatores genéticos relacionados a metilação do DNA com intermediador entre alterações do meio ambiente no contexto da epigenética e diversas mutações as quais levam ao indivíduo a desenvolver um estado global de alteração na percepção e na cronicidade da dor características nos pacientes com FM.

A FM normalmente é subdiagnosticada e carece de um protocolo de diagnóstico e tratamento que impreterivelmente melhoraria a qualidade de vida dos pacientes acometidos. A utilização de questionários de avaliação da qualidade de vida tem sido reconhecida como uma importante área do conhecimento científico no campo da saúde, uma vez que permite uma avaliação mais objetiva de sintomas tão subjetivos, como dor, ansiedade, depressão (15, 16), obesidade (17) entre outros. Na prática clínica, esses questionários podem identificar as necessidades dos pacientes e avaliar (estimar, calcular, dimensionar) a efetividade da intervenção (18). Em ensaios clínicos randomizados, servem como instrumento de medida dos resultados e são também um importante componente da análise de custo-efetividade do tratamento (18, 19). Segundo Treurniet et al (20), os protocolos devem estar aptos a detectar variações de saúde entre dois grupos, variações ao longo do tempo, sendo um aspecto fundamental no registro hospitalar dos pacientes, assumindo um grande papel nos estudos experimentais, prospectivos e retrospectivos.

2 REVISÃO DE LITERATURA – CONTEXTUALIZAÇÃO

2.1 Fibromialgia: caracterização clínico-funcional-psicogênica

2.1.1 Definições gerais da Fibromialgia

A fibromialgia (FM) é uma síndrome clínica caracterizada por dor muscular crônica e difusa, a qual acomete principalmente mulheres (10:1) com pico de incidência entre os 40 e 55 anos, tendo uma prevalência de aproximadamente 2% da população, sendo responsável por cerca de 15% da procura nos consultórios da reumatologia, 5-10% de clínica geral (6). A síndrome de dor miofascial e a FM são os carros chefes da procura a serviços de saúde por quadros dolorosos crônicos sendo caracterizado pela presença de pontos de gatilho (área nos músculos e tendões que quando palpadas produzem dor em locais distantes, ocorrendo em locais coerentes com padrões previsíveis) e das bandas de tensão (palpação profunda dos músculos as quais revelam áreas rígidas geralmente em faixas). Muitos destes pacientes também procuram com frequência neurologistas, neurocirurgiões e ortopedistas em busca de causas físicas e anatômicas, que muitas vezes, acabam diagnosticando outras alterações degenerativas sendo a causa de um círculo de muitos achados aumentando fatores preponderantes e consequente ao padrão de dor e a perpetuação da mesma. Outros fatores relacionados a FM que se destacam são: obesidade, fadiga generalizada (21), distúrbios do sono como insônia (22, 23) e apneia obstrutiva do sono (24), rigidez cognitiva (25), dispneia crônica (26), ansiedade e depressão (27-29). Existe um grau de variabilidade na apresentação da FM. Foram identificados subgrupos da síndrome com base no número de pontos ativos dolorosos, qualidade do sono e limiar de dor ao frio. Pacientes podem apresentar síndrome do intestino irritável (SII) (30), relação de gravidade com a associação de diabetes (31), sendo também comum a associação com doenças autoimunes como síndrome de Sjögren (32), Lúpus eritematoso sistêmico (LES) (33), tireoidite de Hashimoto (34), artrite reumatóide (AR) (33), síndrome das pernas inquietas (35), disfunção temporomandibular (36) e desregulação autonômica com hipotensão ortostática (37).

2.1.2 Definições gerais da dor na Fibromialgia

A Associação Internacional para o Estudo da Dor (AIED) define dor como "uma experiência sensorial e emocional desagradável, associada a dano tecidual real ou potencial, ou descrita em termos de tais danos" (38). Esta definição se encaixa na FM pois reconhece que a dor sempre tem um componente físico e emocional associados. Nos casos de FM, a dor pode ocorrer na ausência de dano tecidual evidente, fato este, que grande parte da investigação radiológica e laboratorial não se mostram com alterações significativas. Informações atuais enfatizam considerar a dor da FM como uma experiência neurobiológica complexa multifatorial em múltiplas áreas do SNC, sistema nervoso periférico e do sistema ósteo-muscular (7). O sofrimento que se caracteriza como o estado de sofrer, desconforto contínuo e interminável, retifica o transtorno somatiforme e de disseminação como uma das suas particularidades. Existem autores que enquadram a dor da FM como associada a dor psicogênica e baseado no Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disease (DSM-IV) a dor pode ocorrer na ausência de um mecanismo nociceptivo ou neurogênico gerando um transtorno somatiforme doloroso associado a depressão e ansiedade (39). Outra característica da dor da FM é o limiar de dor referida quase sempre menor em determinado estímulo, seja ele mecânico ou térmico. É sabido que a pressão mecânica produz dor com aproximadamente a mesma quantidade de kilojoules (kj) entre os indivíduos normais, porém na FM esta tolerância é diminuída. Por outro lado, não existe uma uniformização na utilização de dispositivos específicos como o algometro de pressão (AP) (40). Mesmo na utilização do AP pelos profissionais, não há também, uma sistematização de quantos kj atingem o limiar em determinado grupo muscular.

2.1.3 Mecanismos da dor na Fibromialgia

Os nociceptores são neurônios sensoriais os quais podem responder a estímulos nocivos térmicos, químicos ou mecânicos (41) sendo que este último na FM, se destaca visto a questão da dor disseminada e referida em vários

pontos. Os neurônios periféricos, estão associados às fibras mielinizadas pequenas (A-delta) e não mielinizadas (C) dos neurônios aferentes primários. As fibras A-delta são consideradas de pequeno diâmetro (1 a 6 μm), conduzindo velocidades de despolarização na faixa de 5 a 25 milisegundos. Já as fibras C, não mielinizadas, tem o diâmetro de 1 μm e conduzem em média a 10-35 milisegundos (41, 42). As dores primárias e secundárias são amplamente descritas sendo que ambas se referem a respostas dolorosas imediatas e tardias aos estímulos, respectivamente. Os estímulos que geram a dor primária referida como aguda ou em agulhada são transmitidos pelas fibras A-delta, já a dor secundária, resulta da ativação das fibras C conduzindo um impulso muito mais lentificado, predominando assim em síndromes dolorosas crônicas como a FM (42).

Existem três principais vias de transmissão da via nociceptiva. Os tratos espinotalâmico, espinoparabraquial e espinoreticular (43). A origem do trato espinotalâmico esta localizada no corno dorsal e substância intermédia da medula espinal. Axônios destes neurônios atravessam para o quadrante anterolateral e ascendem para o tálamo onde fazem sinapse com núcleos de neurônios talâmicos mediais, se associando a núcleos parabraquais oriundos do tronco encefálico dorsolateral, mais especificamente ponte dorsolateral (43). Esta via é fortemente relacionada na geração do componente emocional da dor, visto que esses neurônios se projetam para a amígdala, córtex cingulado da ínsula anterior que são áreas límbicas neuroanatomicas que processam as emoções (44).

2.1.4 Anamnese da Fibromialgia

O primeiro passo na avaliação em pacientes com queixa de dor crônica na FM é correlacionar um bom vínculo com o paciente afim de caracterizar melhor uma vez que a dor é um sintoma puramente subjetivo. Fatores imprescindíveis na história incluem localização, irradiações, intensidade, característica e qualidade, aspectos temporais, fatores que pioram ou melhoram a dor, se a dor é constante ou migratória. Deve-se perguntar ao paciente sobre a função das áreas dolorosas específicas e estas apresentam restrição a amplitude do movimento como rigidez, caibração, espasmos, edemas. Distâncias comunitárias limitadas são comuns (45-60 metros) com velocidades

diminuídas podem ser atribuídas a presença de fadiga na FM. Em geral, a velocidade de deambulação é inferior a 4,8km/h (média normal) sendo observado a metade de tempo em paciente com FM visto a frequente queixa de perda de fôlego (45).

Deve ser questionado muitos aspectos da vida atual e da qualidade de vida e se estes foram alterados em decorrência da dor crônica como: relacionamento social, funcionamento recreacional, estado emocional, estado de ânimo, afeto, estado de ansiedade (44). Importante a identificação de vínculos com cônjuges, parentes, amigos no entendimento desta síndrome, visto que muitas das vezes o diagnóstico é subestimado pelas pessoas próximas. Outro aspecto importante na anamnese é a ocupação. Na grande maioria das vezes este perfil de paciente apresenta prejuízos profissionais importantes com constantes afastamentos.

2.1.5 Exame físico e funcional em pacientes com Fibromialgia

Com os recentes avanços tecnológicos na medicina em especial laboratorial e de imagem, grande parte das decisões diagnósticas se basem em laudos de exames e menos no exame físico. Esta ideia se contraria na FM, visto que não existe um exame, seja de laboratório ou de imagem, mesmo a termografia e polissonografia, que sejam comprobatórios em se firmar o seu diagnóstico (45). Assim os achados do exame físico podem levar a um diagnóstico mais próximo do diagnóstico doloroso. O exame físico da FM deve incluir a avaliação do sistema musculoesquelético e neurológico. O exame musculoesquelético deve ser realizado para documentar pontos dolorosos em pescoço e região lombar (os dois pontos mais frequentes relatados na FM) de articulações, escapulas, ombros, joelhos, membros superiores e inferiores, quadril e região tempomandibular (36).

O teste de sentar e levantar (TSL) pode de forma prática analisar a capacidade funcional dos pacientes com FM. O TSL, um procedimento extremamente simples, permite em pouco tempo e em qualquer lugar sem necessariamente espaços grandes planos, avaliar vários itens como flexibilidade das articulações dos membros inferiores, musculatura paravertebral, músculo iliopsoas além de testar o equilíbrio, coordenação motora e relação de potência muscular e peso corporal, caracterizando de uma

só vez uma aptidão muscular mínima (46). O TSL pode ser realizado em qualquer local (consultório, escola, academia) demandando apenas 3m² livres em solo plano e não escorregadio. Para a execução do teste, o paciente deverá estar descalço e sem meias desprovido de vestimentas que possam restringir a mobilidade. A instrução dada pelo examinador é simples e objetiva: "Procure sentar e levantar, sem perder o equilíbrio e utilizando o menor número de apoios que você consiga". Na execução do procedimento o paciente fica em pé, de costas para um colchonete colocado no solo imediatamente atrás dele, assim é solicitado para o indivíduo sentar-se levemente, sem apoios das mãos, sendo que o examinador oferece segurança em caso de desequilíbrio. Completada a execução do movimento de sentar é atribuída uma nota, após é solicitado ao indivíduo a se levantar e novamente o avaliador confere outra nota. Essas notas variam de 0 a 5, considerando a perda de pontos a necessidade de apoio com uma ou as duas mãos no chão, joelhos e assim pode diante (46-48). De acordo com o perfil da amostra, limitação funcional das pacientes opta-se por um teste funcional de MMII em uma condição que os pacientes consigam executá-los evitando assim uma subestimação da avaliação funcional da amostra, assim o TSL na cadeira (TSLC) foi descrito para uso em pacientes com FM. Este teste consiste em sentar e levantar da cadeira com encosto e altura aproximada de 43cm, com os braços cruzados sobre o peito por 30 segundos. A familiarização é realizada e o número de repetições é registrado. A classificação é registrada e classificada em baixa performance (menor que 9 repetições), performance normal (10 a 12 repetições) e alta performance (maior que 13 repetições) (49, 50).

2.1.6 Critérios diagnósticos da Fibromialgia

Os critérios diagnósticos estabelecidos pelo Colégio Americano de Reumatologia de 1990 são: dor crônica generalizada (superior a três meses), alodinia mecânica em, pelo menos 11 dos 18 pontos dolorosos descritos, sendo classificados como "tender points", uma vez que a maioria destes está localizada nas inserções dos tendões (7). Em 2010 este mesmo colégio americano definiu novos critérios levando em consideração do índice de dor generalizada em pelo menos 19 pontos anatômicos os quais envolvem os ombros, terço superior do braço, terço inferior do braço, quadril, terço superior

da perna, terço inferior da perna, mandíbulas, tórax, abdome, pescoço e região das costas em suas porções superior e inferior; sintomas de gravidade (fadiga, sintomas cognitivos, marcha sem vigor) as quais são estratificadas em 0,1,2 e 3. Scores maiores ou iguais a 5 na escala de gravidade e índice de dor generalizada maior que 7 são critérios elegíveis para FM (51). A sociedade brasileira de reumatologia em conjunto com algumas universidades brasileiras propuseram, em 2016, novas diretrizes para o diagnóstico da FM reforçando os pontos anatômicos da diretriz de 2010, presença da dor difusa, distúrbios do sono e alterações de cognição e fadiga deveram ser incluídos no diagnóstico (45). Os pontos dolorosos mais frequentemente relatados na FM são a cervicalgia (52, 53) e a lombalgia (54, 55). Entretanto, a confiabilidade destes pontos, ainda traz uma grande controvérsia, principalmente na FM, vistos que os pontos dolorosos podem não ser os mesmos, o tipo de palpação ou grau de tensão também pode diferir entre os examinadores não havendo, portanto, uma padronização neste tipo de teste.

2.1.7 Instrumentos específicos de mensuração da dor na Fibromialgia

Considerando a subjetividade dos sintomas clínicos observados, questionários foram adotados como instrumentos para uma avaliação mais ampla e objetiva dos pacientes, assim como para dimensionar o impacto da patologia nas suas atividades de vida diária (56). Neste contexto, pode-se destacar o Questionário de Impacto de Fibromialgia (FIQ), o Questionário de Qualidade de Vida SF-36 (57, 58), Questionário de Dor de McGill (59), Escalas de Depressão e Ansiedade de Beck (56, 60-63). Estes questionários podem ser utilizados em pacientes com fibromialgia tanto para estimar quanto dimensionar as intervenções terapêuticas na melhora da doença.

O FIQ é protocolo criado na década de 80 (64), sendo revalidado diversas vezes, chegando a sua versão final em 2002 (65). É um método validado, inclusive com versão em português para o Brasil (66), tanto para fins de pesquisa quanto para acompanhamento de doenças. É composto por 19 questões as quais mensuram capacidade funcional, status de trabalho, alterações psicológicas, sintomas físicos e dolorosos. Quanto maior o impacto da doença, maior será o escore encontrado. O FIQ é composto por 10 itens. O

primeiro item contém 10 questões (de "a" até "j") relacionadas com o funcionamento físico, sendo que cada questão, é avaliada em uma escala tipo Likert de quatro pontos. Nos itens 2 e 3, pede-se para o paciente marcar o número de dias que se sentia bem e o número de dias que era incapaz de exercer o seu trabalho (incluindo o doméstico) por causas de sintomas relacionados à FM. Os itens 4 a 10, são linhas horizontais de 10 cm de comprimento – Escala visual analógica (EVA), em que o paciente mensura a dificuldade de trabalho, dor, fadiga, cansaço matinal, rigidez, ansiedade e depressão (66). O FIQ é caracterizado por ser um instrumento simples, autoaplicável e autoexplicativo que leva aproximadamente 5 minutos para ser concluído.

Com o intuito de facilitar as análises de decisões em saúde foi desenvolvida a construção da medida anos de vida ajustado por qualidade (QALYs) (67), sendo isto o precursor do instrumento genérico de qualidade de vida *Medical Outcome Study 36- Item Short-Form Health Survey* (SF-36) (68), e este atualmente, é um questionário amplamente avaliado, aplicado em mais de 200 doenças e traduzido em 40 países (69).

O inventário de depressão de Beck (BDI) foi inicialmente descrito por Beck e colaboradores em 1961 (70). Trata-se de uma escala de autorelato, para o levantamento da intensidade dos sintomas depressivos. É composta por 21 itens e estimativas de fidedignidade estabelecidas a partir de seis amostras psiquiátricas que variam entre 0,79 e 0,90. É um instrumento desenvolvido para indivíduos psiquiátricos, porém muitas vezes utilizados para pacientes com dor crônica, inclusive com validações no português do Brasil devido a transgressão cultural (61-63).

O inventário de ansiedade de Beck (BAI) foi desenvolvida para avaliar o rigor dos sintomas de ansiedade em pacientes deprimidos. Selecionaram-se 21 itens que refletissem somaticamente, afetivamente e cognitivamente os sintomas característicos de ansiedade mas não de depressão. Esta lista de verificação de ansiedade mostrou uma boa consistência interna ($\alpha = 0,92$) e boa confiabilidade teste – reteste com intervalo de uma semana $r(58) = 0,75$ (71). A escala consiste de 21 itens descrevendo sintomas comuns em quadros de ansiedade. Ao respondente foi perguntado o quanto ele ou ela foram

incomodados por cada sintoma, durante a semana que passou, dentro de uma escala de 4 pontos, variando de 0 (não a todas) a 3 (severamente). Os itens somados resultam em escore total que pode variar de 0 a 63.

2.1.8 Avaliação comportamental da dor na Fibromialgia

A FM é considerada por muitos profissionais de saúde como uma síndrome de somatização, por possuir sintomatologia semelhante à depressão maior e síndrome da fadiga crônica. Há relatos de altos índices de depressão (49% a 80%) encontrados em pacientes portadores de fibromialgia (7). Além disso, destaca-se que a presença da depressão nestes pacientes agrava a dor e piora a incapacidade destes pacientes (72), estando a combinação destes fatores diretamente relacionados com o prejuízo na qualidade de vida (57).

Diversos mecanismos podem justificar como a depressão agrava a FM. Destaca-se o aumento da sensação de dor e menor adesão ao tratamento farmacológico (72). Desta forma, ressalta-se a importância de estudar as variáveis psicossomáticas na caracterização clínica da doença (59) e como estratégias para avaliar a melhora pós-intervenção.

A FM originalmente descrita como uma condição natural do envelhecimento e segundo a Organização mundial de saúde (OMS) em sua revisão da Classificação Internacional de Doenças (CID-11), esta entidade é considerada como uma doença do sistema músculo-esquelético e tecido conjuntivo, não sendo caracterizada como dor de origem neurogênica (73).

Porém é conhecido que o mecanismo da disfunção da modulação da dor sugerindo que a presença da alodinia e dor espontânea é originada pela diminuição dos controles inibitórios da dor, indicando assim, um controle do SNC. Para tanto, é imperativo incluir a participação de neurotransmissores como serotonina, dopamina, noradrenalina, na qual diversas doenças neuropsicológicas apresentam disfunção desta regulação via mediadores pré e pós sinápticos (27). Sabe-se que a prevalência de FM com depressão pode variar de 40-80% dependendo do instrumento de avaliação (74). O Inventário de depressão de Beck se mostra como uma ferramenta útil e validada ao qual pode-se determinar variáveis quantitativas na determinação do score em depressão, inclusive com validação para o português (61, 63).

Estudos indicam aumento de frequência de pacientes com FM que apresentam alexitimia, impactando diretamente socialização, isolacionismo e com isso na qualidade de vida, além de interferir nas questões profissionais e financeiras (29). A associação de transtornos depressivos e FM são explicados por mecanismos psicológicos os quais podem ser os chamados gatilhos epigenéticos, sintomas potencializadores como fadiga, insônia (21) e as alterações biológicas como os polimorfismos genéticos (75).

2.1.9 Tratamento da Dor Crônica e Fibromialgia

O tratamento da DC, bem como da FM, envolve a participação de vários profissionais de saúde, sendo considerada como abordagem multidisciplinar, pois necessitam da combinação de técnicas físicas, anestésicas, farmacológicas e psicogênicas. Alguns dos tratamentos mais frequentemente utilizados como fisioterapias como alongamentos, massoterapia, aplicação de calor e frio são preconizadas porém ainda nenhuma foi totalmente validada por estudos bem controlados. A injeção de lidocaína ou aplicação de agulhas secas em pontos de gatilho, podem propiciar alívio da dor em áreas de espasmos musculares, contudo, a eficácia de injeções em pontos gatilhos, diminuem pontualmente em curtos períodos de tempo não sendo totalmente resolutivas a longo prazo. O tratamento farmacológico consiste em uso de medicamentos anti-inflamatórios, antidepressivos, relaxantes musculares em uso isolados ou combinados (Tabela 1).

2.1.9.1 Antidepressivos tricíclicos

Os antidepressivos tricíclicos (ADT) tem sido utilizados no tratamento de DC, e muitas evidências sinalizam favoravelmente na utilidade terapêutica na FM, sendo recomendado, a sua utilização, em vários guidelines de práticas clínicas (76-78). A amitriptilina apresentou redução do FIQ em cerca de 30% (79) e está relacionado a melhora da dor, fadiga, qualidade do sono e qualidade de vida (80).

2.1.9.2 Inibidores da recaptação de serotonina-noradrenalina

Vários protocolos clínicos evidenciam o benefício do uso da duloxetina, e seu uso, tem apresentado melhora na dor relacionada a FM, bem como os sintomas depressivos. Já o milnacipran, mostrou-se eficaz na redução dos níveis de dor e fadiga (80). Uma metanálise que revisou cinco diferentes estudos a respeito do uso da duloxetina e cinco da milnacipran, mostraram que essas medicações tem efeitos positivos na dor e melhora clínica paciente percebida (81). Os inibidores seletivos da recaptação da noradrenalina, como a reboxetina ou a esreboxetina, apresentam como possibilidade de tratamento da FM, porém baseadas em sua maioria a relatos de casos (82). O uso da esreboxetina mostrou redução da dor, fadiga e melhora da qualidade de vida em estudo duplocego-randomizado placebo controlado (83).

2.1.9.3 Inibidores seletivos da recaptação de serotonina

Os inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRS) como o citalopram, escitalopram, fluoxetina, paroxetina e sertralina tem sido relacionados a redução do componente álgico além de agirem diretamente no tratamento da ansiedade, frequentemente relacionados à DC e FM. Acredita-se que a inibição da recaptação combinada serotonina-noradrenalina seja mais eficaz no controle da dor, porém devido ao baixo custo o emprego dos inibidores seletivos se mostram bem utilizados na prática clínica (76). De acordo com os resultados da metanálise realizada por Häuser et al em 2012, os ISRS melhoram os níveis de dor, depressão e qualidade de vida, porém com curta extensão temporal e pouca ou nenhuma ação na melhora da qualidade do sono (84).

2.1.9.4 Ciclobenzaprina

A ciclobenzaprina é um bloqueador do receptor 5-HT₂, e age nas subfamílias dos receptores de serotonina causando relaxamento muscular.

Uma revisão sistemática da literatura evidenciou moderados benefícios nos distúrbios do sono e pouco resultado na melhora da dor (85). Um estudo de Moldofsky et al demonstraram que doses muito baixas de ciclobenzaprina, na hora de dormir, melhoram significativamente a dor e sono de pacientes com tipo específico de insônia relacionada a mialgia noturna (86).

2.1.9.5 Mirtazapina

Mirtazapina é um antidepressivo atípico com atividade noradrenérgica e serotoninérgica específica. Ainda não está aprovada pelo FDA. Uma metanálise realizada por Welsch et al. não encontrou efetividade para dor em pacientes com FM porém positivos para sintomas psiquiátricos e sintomas funcionais relacionados a depressão, distúrbios do sono e fadiga (87).

2.1.9.6 Gabapentinóides

Os dois principais membros desta família de medicamentos, a gabapentina e a pregabalina, atuam na ligação na subunidade alfa-2-delta dos canais de cálcio voltagem dependentes no SNC. Originalmente eram usados como anticonvulsivantes, atualmente são utilizados na DC. A pregabalina tem a aprovação do FDA americano para tratamento de FM e é recomendado por muitos guidelines (76, 78). Uma série de estudos clínicos placebo-controlados mostraram que a pregabalina melhora os níveis de dor e distúrbios do sono, entretanto, comparados com o placebo, não mostraram melhora significativa em relação a fadiga e sintomas depressivos (88, 89). Uma metanálise de estudos controlados randomizados, relacionaram a gabapentina e pregabalina na melhora da dor, fadiga, distúrbios do sono e na qualidade de vida, mais branda na depressão e sem ação significativa na ansiedade (90). A lacosamida é outro anticonvulsivante que tem sido relacionado a modalidades terapêuticas para dor neurogênica. Em modelos animais, se mostra mais efetivo na redução da hiperalgesia muscular do que a gabapentina e pregabalina (91). Também se mostrou efetivo em estudo duplo cego randomizado (92). A mirogabalina (DS-5565), novo medicamento gabapentinóide, se mostrou apresentar, em modelos animais, qualidades analgésicas importantes em neuropatias centrais e

periféricas (93). No Japão, já foi aprovado seu uso em neuropatia periférica e nos EUA e Europa estudo fase 3 compararam com placebo e pregabalina sem evidencia de uma melhora significativa (94).

2.1.9.7 Opióides

É conhecido que na FM, a ativação endógena antinociceptiva descendente é reduzida. Nos humanos, existem duas vias descendentes inibitórias: a via mediana pela adrenalina/serotonina e a opióide mediada. Em estudo realizado por Baraniuk et al sugere um excesso de opióide endógeno no líquido cerebro espinal em pacientes com FM (95). Seguindo este raciocínio Harris et al usando imagens de Tomografia com emissão de positrons (PET) mostraram a redução da ativação dos receptores opióides- μ em certas áreas do cérebro, possivelmente por uma disfunção destes receptores (96). Seguindo esta idéia, a naltrexona, antagonista competitivo do receptor de opióides foi apresentado como novo alvo no tratamento de DC. Os efeitos benéficos da naltrexona na FM foram mostrados por Youner e Mackey em estudo piloto em 2009 (97) e posteriormente randomizado controlado em 2013 (98) se mostrando superior ao placebo, reduzindo a dor e sintomas associados à depressão. Não existe evidencia dos estudos clínicos que os opióides são efetivos no tratamento da FM. O guideline da EULAR (European League Against Rheumatism) não recomenda o uso de analgésicos opióides. Somente o tramadol, opióide fraco com moderada ação na ativação dos inibidores da recaptação de serotonina-noradrenalina, administrado com paracetamol é atualmente suportado pelas recomendações da EULAR na redução da dor em cerca de 30% (99) .

2.1.9.8 Agonistas do receptor de Dopamina

Existem evidencias que na fisiopatologia da FM, as vias noradrenérgicas tem relativo papel na modulação da dor (100). Apesar das evidencias modestas em relação ao controle de dor em pacientes com FM, observou-se benefícios do uso de tergulide em casos de pacientes com FM associados a estenose de canal vertebral (101). Todavia na recomendação da EULAR, o uso desta classe

medicamentosa não é recomendado (76).

2.1.9.9 Canabinóides

O uso dos canabinóides apresentam-se funcionais na redução da dor as custas da ação dos seus receptores CB1 e CB2 presentes no SNC e periférico, e de seus componentes ativos: tetrahydrocannabinol (THC) e canabidiol (CBD). Os principais canabinóides estudados são: dronabinol e o nabilone. Três estudos controlados randomizados encontraram resultados diferentes. Fiz et al encontraram melhora significativa na dor após apenas duas horas após o uso da medicação (102). Skrabek et al reportaram a redução da dor e da ansiedade com o uso de nabilone em comparação ao grupo placebo (103). Ware et al encontraram efeitos positivos na insônia no grupo nabilone em comparação ao grupo da amitriptilina (104).

2.1.9.10 Agonistas NMDA

O glutamato é o neurotransmissor excitatório mais abundante no SNC. A sensibilização central da dor está associada a hipersensibilidade do sistema glutaminérgico, visto em pacientes com DC. Os receptores de N-metil-D-aspartato (NMDA) fazem parte de alguns dos subgrupos dos receptores do glutamato. Para o tratamento da dor, os antagonistas dos receptores NMDA agem na sensibilização central. Um antagonista do receptor NMDA bem conhecido é a quetamina, e esta está relacionada a redução da dor em pacientes com FM (105). A memantina, outro exemplo de antagonista de NMDA, através de uma metanálise, o seu uso foi relacionado à redução da dor em pacientes com FM quando associadas a pregabalina, porém com altos índices de efeitos colaterais tendo o principal deles, a tontura (106).

Tabela 1. Principais medicamentos utilizados no tratamento da dor crônica e Fibromialgia

Medicamento	Mecanismo de ação	Efeitos nos sintomas	Nível de Evidência
Amitriptilina	Antidepressivo tricíclico	Melhora da dor, fadiga e distúrbios do sono	Estudos controlados randomizados, recomendação por guidelines
Duloxetina	Inibidor da recaptação de serotonina-noradrenalina	Melhora da dor, depressão e da ansiedade	Estudos controlados randomizados
Milnacipran	Inibidor da recaptação de serotonina-noradrenalina	Melhora da dor e sintomas de fadiga crônica	Estudos controlados randomizados
Esreboxetina	Inibidor seletivo da recaptação de noradrenalina	Melhora da dor e fadiga	Estudos controlados randomizados
Citalopram, escitalopram, fluoxetine, paroxetina	Inibidor seletivo da recaptação de serotonina	Melhora da dor, depressão e ansiedade	Estudos controlados randomizados, meta-análise e recomendações por guidelines
Ciclobenzaprina	Bloqueador do receptor 5TH2	Melhora moderada do sono e dor.	Estudos controlados randomizados
Pregabalina, gabapentina	Gabapentinóide	Melhora da dor, fadiga e distúrbios do sono	Estudos controlados randomizados, recomendação por guidelines
Lacosamida	Gabapentinóide	Efetiva em modelos animais, sem evidência clara para a FM	Estudos controlados randomizados
Naltrexona	Antagonista do receptor de opióide, antagonista TLR-4	Melhora na dor aguda/ crônica e efeitos positivos na depressão	Estudos controlados randomizados
Tramadol	Opióide com atividade na inibição da recaptação seletiva de noradrenalina	Melhora na dor aguda/ crônica de forte intensidade e curta duração	Recomendação por Guidelines
Nabilone	Canabinóide	Melhora na dor e forte evidência no controle da ansiedade	Estudos controlados randomizados, meta-análise
Quetamina	Antagonista NMDA	Melhora no controle da dor referida, utilizada como medidas anestésicas	Estudos controlados randomizados
Memantina	Antagonista NMDA	Melhora no controle da dor aguda e crônica, evidências conflitantes	Estudos controlados randomizados, meta-análise

2.1.10 Tratamentos alternativos da Dor Crônica e Fibromialgia

O manejo multidimensional ou multiprofissional é impertativo no tratamento de pacientes com DC e FM, e neste associam-se intervenções físicas, cognitivas, musicoterapia, terapias térmicas, fototerapia e uso de plantas ou medicamentos naturais.

2.1.10.1 Acupuntura

A Acupuntura mostra níveis de evidência baixos ou moderados no controle de dor global em pacientes com FM, porém no controle da fadiga e dor em pontos gatilhos mostra-se eficaz em estudos controlados com a teoria de alterarem níveis séricos de serotonina (107). A eletro-acupuntura se mostrou mais efetiva que acupuntura manual por melhorar a qualidade do sono, fadiga e rigidez, porém ambas as técnicas não se mostram eficazes em um follow-up de 6 meses, apesar de se mostrar bem segura e com poucos riscos (108).

2.1.10.2 Estimulação elétrica

Devido a associação de ansiedade e depressão na FM, a estimulação elétrica ou magnética, aplicadas no escalpe, tem sido associadas a redução da dor. O uso de estimulação direta transcraniana anodal sobre o córtex motor primário se mostra mais eficaz que o estímulo sham para o controle da dor, contudo para resultados relacionados a melhora das funções cognitivas como memória, o estímulo anodal se mostra mais efetivo (109). Alterações da microcirculação pode ser um dos fatores relacionados a dor na FM, neste sentido, a estimulação eletromagnética de baixa energia pulsada esta envolvida no aumento desta microcirculação, entretanto com moderada eficácia na dor e rigidez em pacientes com FM (110).

2.1.10.3 Estimulação sensorial e rítmica vibroacústica

Estudos clínicos tem evidenciado que a aplicação da estimulação vibroacústica na FM, podem ofertar resultados benéficos. Em estudo clínico, relacionado com grupo de pacientes com FM submetidos a escutar sequencias de composições de Bach associado a estímulos vibratórios, apresentaram melhores resultados nas dores localizadas em comparação ao grupo vibração e acupuntura (111). Estes efeitos positivos ocorrem devido a disritmia talamocortical associada a FM quando comparada ao grupo placebo sendo que a estimulação sonora de baixa frequência pode agir nesta função regulatória. Pacientes com FM submetidos a 23 minutos desta estimulação em uma baixa frequência de até 40Hz, utilizando transdutores na posição supina, mostraram resultados interessantes na dor noturna (112). Quando utilizado a estimulação vibroacústica rítmica com frequências gama, sintomas comuns a FM como depressão, qualidade do sono e dor apresentaram-se menores (113).

2.1.10.4 Terapias térmicas

A terapia térmica tem sido utilizada no tratamento da FM e DC, sendo que os dois principais tipos usados são o aquecimento corpóreo e a crioterapia. Pelo fato da FM ter uma forte ligação com fatores reumatológicos inflamatórios, a aplicação de calor em terapia de spa (balneoterapia), aparece como escolha natural no tratamento da FM (114). Um estudo prospectivo randomizado de dez dias de tratamento em spa com 48 pacientes com FM e uso de banho de lama aquecido, evidenciou melhora da qualidade de vida, pois com esta terapia, previne a atrofia muscular, ação anti-inflamatória e melhora nas condições nutricionais da pele (115). Entretanto, sobre estes resultados positivos, ocorrem limitações metodológicas em relações as selecção do grupo placebo. Por sua vez, a crioterapia, já muito utilizada na medicina esportiva para alívio de dor, utiliza da baixa temperatura para reduzir edema, ação nas citocinas inflamatórias, beta-endorfinas, adrenocorticotrofina (ACTH), leucócitos, catecolaminas, cortisol, além da imunoestimulação da noradrenalina, que induz ao aumento dos níveis plasmáticos de antioxidantes os quais agem na redução da dor e alterações da condução nervosa. Estes fatores induzem a melhora na

qualidade de vida nos pacientes com FM que fazem a crioterapia como forma de tratamento adjuvante (116).

2.1.10.5 Tratamento hiperbárico

Terapia com oxigênio hiperbárico (TOHB) mostrou benefícios na prevenção e tratamento de dor, incluindo a migraânea, cefaléia em salvas (117) e FM (118). A TOHB induz a neuroplasticidade, que leva ao reparo de alterações cerebrais crônicas como visto em pacientes pós traumatismo cranioencefálico e pós acidente vascular cerebral (119). Houve diferença significativa na redução da dor em pacientes com FM, na redução da dor nos tender points e VAS, entre pacientes submetidos a 15 sessões de TOHB e o grupo controle, indicando assim, um efeito benéfico no manejo desta condição (120).

2.1.10.6 Fototerapia e terapia a laser

O uso de luzes com diferentes comprimentos de ondas tem sido utilizados como alternativas no tratamento da FM. É conhecido que baixos níveis de terapia com laser pode reduzir a percepção da dor por mecanismos regulatórios dos distúrbios miofasciais relacionados em diversas condições, incluindo a FM (121). A combinação de terapia a laser com a administração de amitriptilina, mostrou-se eficaz na redução da dor e qualidade de vida em pacientes com FM (79), porém o uso de a terapia a laser com galium-arseneto, pode ser usada como monoterapia ou tratamento suplementar, melhorando a dor e também a amplitude de movimento (122).

2.1.10.7 Próbióticos

Novas terapêuticas são desenvolvidas para combater os distúrbios do SNC, podendo ter relação com alterações do eixo: microbióta intestino-cérebro, pois a homeostase intestinal afeta diretamente o funcionamento cerebral (123). A intensidade da dor em pacientes com FM tem sido associado ao crescimento de bactérias intestinais, as quais aumentam a permeabilidade intestinal (124).

Assim, pacientes com FM, apresentaram melhores performances quando tratados com próbióticos, principalmente em relação a cognição, qualidade de vida, FIQ e sintomas psicogênicos como ansiedade e depressão (125).

2.1.10.8 Uso de extratos de plantas e produtos naturais

Cerca de 40% dos medicamentos usados para o tratamento da FM são originados de produtos naturais, entretanto, poucos estudos podem provar a sua real eficácia (126). Muitos extratos de plantas apresentam propriedades antinociceptivas sendo potenciais a tratar DC e FM. A *papaver somniferum* é a planta mais antiga utilizada para o tratamento da dor, pois seus componentes agem em receptores opióides no cérebro (127). Outra planta importante é a cannabis sativa, a qual apresenta o THC com propriedades analgésicas para o tratamento da dor na FM. O uso medicinal da cannabis natural se mostra efetiva nos sintomas relacionados a dor na FM após 2 horas do seu uso, aumentando o relaxamento muscular, porém apresenta 30% de efeitos adversos e 8% de dependência (128). Os terpenóides a administração de trans-B-caryophyllene (BCP 26), composto essencial de muitas plantas como *Copaífera langsdorffii*, *Cananga odorata*, *Humulus lupulus*, *Piper nigrum* e *Syzygium aromaticum*, os quais aumentam a porcentagem de BCP 26 diminuindo a intensidade de dor crônica (129). Pode-se entender que estes medicamentos apresentam resultados similares aos medicamentos alopáticos, isto pôde ser comprovado, por um estudo clínico duplo cego em grupo paralelos, com uso de 15mg de alçafrão (*Crocus sativus*) e outro grupo com 30mg de duloxetina, sendo que não houve diferença na eficácia no controle da dor e sintomas psicogênicos como ansiedade e depressão (130).

2.1.10.9 Exercícios físicos e fisioterapia

Exercícios físicos apresentam papel importante no tratamento da FM, sendo favoráveis a redução do cansaço, fadiga e dor (131). Entretanto, é importante saber que os efeitos variam de acordo com exercícios específico. Dois ou mais tipos de exercícios podem ser empregados. Fortalecimento de músculos chaves com alongamentos podem ser considerados seguros para

pacientes com FM, além disso, exercícios de flexibilidade e aeróbicos de reabilitação diminuem os efeitos inflamatórios relacionados a FM (132). Em mulheres com FM a atividade física diária está relacionada a menor intensidade de dor musculoesquelética, fatores depressivos e menor índices de IMC (133). Neste sentido, esportes aquáticos como a natação, são benéficos pois além de promoverem a ativação do metabolismo, aumentam a recaptção de oxigênio, otimizando assim, a sua liberação celular (134). A dança pode ser considerada um tipo de exercício físico aeróbico, sendo recomendado como tratamento alternativo na FM. Estudos mostram que a dança do ventre, em pacientes com FM, melhora a capacidade funcional, dor, qualidade de vida, melhorando a imagem corpórea e autoestima (135). Mais recentemente, a realização de 3 meses de dança Zumba foi relacionada a melhora da dor e funcionabilidade física em pacientes com FM (136).

A fisioterapia pode ser considerada uma das principais atividades relacionada ao tratamento da FM. O uso da estimulação elétrica transcutânea (TENS) é muito utilizado na prática clínica em pacientes com DC e FM. A TENS age sobre mecanorreceptores periféricos, sendo que o estímulo é conduzido por fibras AB, os quais possuem diâmetros largos, atuando para inibir a transmissão dos estímulos de dor na medula, estes últimos conduzidos pelas fibras C e A delta. Sessões de 20 a 40 minutos estão relacionadas a redução da dor (137). A massoterapia muscular, em 3 meses como terapia associada a atividade física, influenciou positivamente na redução do índice de estresse, concentrações de cortisol, intensidade da dor e qualidade de vida em pacientes com FM (138). A eficácia da medicina manipulativa osteopática se mostra segura e clinicamente efetiva em pacientes com FM quando utilizada combinada ao uso de gabapentina (139). A associação de Pilates e yoga como intervenção na FM, se mostrou efetiva na redução de fadiga, dor e melhora do comportamento (140). Por fim, o tratamento com Tai chi mente-corpo foi tão efetiva quanto exercícios físicos e se mostraram com efeitos mais duradouros sendo considerado opção terapêutica válida para este perfil de pacientes (141).

2.2 Caracterização Genética da Fibromialgia

2.2.1 Fibromialgia e a COMT

O entendimento das vias nociceptivas pode explicar a complexidade da percepção sensitiva aumentada e disseminada em pacientes com depressão e ansiedade. O SNC, através de neurônios responsáveis por sinalizar as vias de catecolaminas neurotransmissoras como a dopamina, noradrenalina podem regular a produção de opióides endógenos, modulando estruturas neuroendócrinas responsáveis pela dor. Neste sentido, a variabilidade genética do gene de *COMT* (Catecol-O-Metil-Transferase) também desenvolve papel importante na modulação da dor, visto que influencia na degradação de catecolaminas (142), através da transferência do grupo metil da S-adenosilmetionina para dopamina, noradrenalina e adrenalina na fenda sináptica no córtex cerebral, principalmente no metabolismo da dopamina no córtex pré-frontal agindo na neurotransmissão adrenérgica e noradrenérgica (143). Outros polimorfismos genéticos também se relacionam com a sensibilidade dolorosa como fator de crescimento neuronal B (NGFB), receptor neurotrópico tirosina quinase tipo 1 (NTRK1) (144), receptor estrogênico (ESR1) (145) e GTP ciclohidrolase tipo 1 (GCH1) (146).

O gene que codifica a COMT é mapeado no cromossomo 22q11 (147), podendo apresentar polimorfismos de nucleotídeos únicos (SNP) que estão também implicados na dor crônica, distúrbios neuropsiquiátricos como esquizofrenia, transtorno obsessivo compulsivo (TOC), migrânea e doença de Parkinson (148, 149). O SNP do gene *COMT* mais estudado é o Val158Met (G/A) rs4680 (FIGURA 1) sendo que, indivíduos que carregam o alelo A apresentam incidência maior de dor pós operatória (150), osteoartrites, depressão e FM (151). Na FM, pacientes que com alta frequência do genótipo L/L (Met158Met ou AA) apresentam ser mais suscetíveis à dor crônica pois, este genótipo codifica a enzima incapaz de metabolizar adequadamente as catecolaminas. Gursoy et al em 2003, comparando a atividade enzimática da COMT era baixa (genótipo LL) ou intermediária (genótipo LH) em pacientes com FM em contraste com a atividade enzimática aumentada do genótipo HH de indivíduos saudáveis (152). Em estudo prévio do nosso grupo, comparando

o SNP no gene *COMT* em mulheres com fibromialgia comparados ao grupo controle, encontramos a frequência do alelo A em 38% no grupo da FM comparados a 13% do grupo controle e em relação ao genótipo AA (Met/Met) foi evidenciado este perfil em 17,2%, enquanto no grupo controle, nenhum indivíduo apresentou este genótipo.

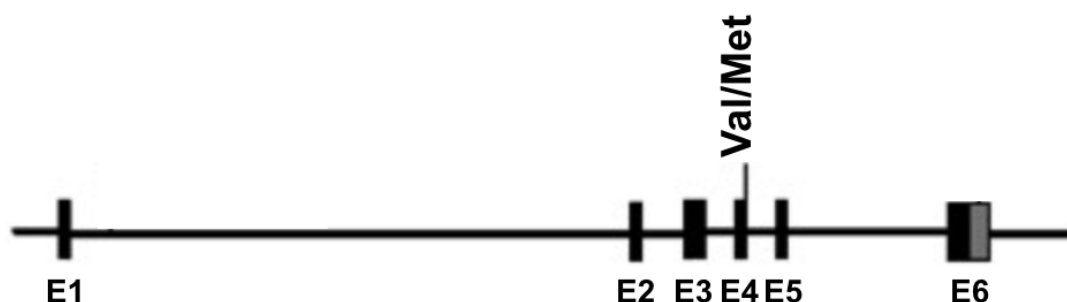


Figura 1: Representação esquemática do gene da *COMT*. Seis éxons são mostrados, sendo que o polimorfismo do E4 (rs4680 Val/Met) foi estudado na presente tese. E: éxon. Fonte: o autor.

2.2.2 Fibromialgia e o Receptor de Serotonina (5HTR2A)

Existem outras alterações genéticas relacionadas a percepção da dor que estão ligados aos fatores psicológicos e ou psiquiátricos, especialmente na cronificação e perpetuação da dor. A serotonina (5HT) é sintetizada através do aminoácido triptofano dietético pela hidroxilação e descarboxilação e armazenadas nas vesículas pré-sinápticas dos neurônios (153) (FIGURA 2). Células serotoninérgicas são encontradas no sistema cardiovascular, eritrócitos, SNC e periférico. No SNC, são encontradas no tronco cerebral, no núcleo da rafe e regiões como cortex prefrontal, regiões parietais e occipitais, hipocampo, giro do cíngulo, tálamo, cerebelo e medula espinal (154). Estas células, quando estimuladas, obrigatoriamente são iniciadas através de seus receptores. Os receptores 5HT (5HTR) são divididos em 7 subfamílias (5HTR 1-7) (153). A presença de polimorfismos em regiões promotoras do gene 5HTR transportador de serotonina está relacionado a comportamento neurótico, altos índices de ansiedade e emoções negativas, levando ao fenômeno catastrofizante (155). Além disso, a serotonina está envolvida na

modulação da depressão. Pacientes com certas combinações de alelos do 5HTR (5HTR1A e 5HTR2A), apresentam níveis maiores de depressão e dor (156). O receptor 5HTR2A é localizado no córtex, núcleo caudado e em todo o intestino e tem sido relacionado na etiologia de vários distúrbios neuropsiquiátricos e na percepção da dor (157). Seu gene está mapeado no cromossomo 13q14-21, e seu SNP é definido pela troca de G por A na posição -1438 em região promotora (158). Não existem muitas evidências sobre a relação do polimorfismo -1438G/A na região promotora do receptor 5HTR2A na susceptibilidade da dor crônica e FM (159).

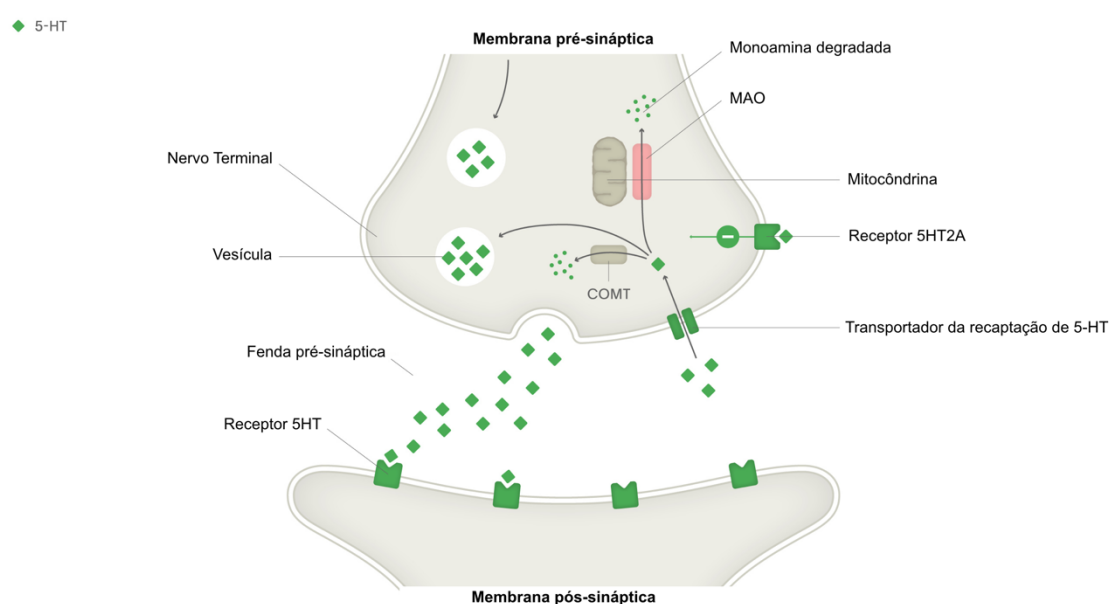


Figura 2 – Mecanismo de impulso elétrico no nervo terminal na liberação de 5HT na fenda pré-sináptica e sua degradação pela MAO e COMT.

MAO: monoaminooxidase; COMT: catechol-O-metiltransferase.

(Adaptado de Lundbeck Institute www.institute.progress.im)



2.2.3 Fibromialgia e o Receptor da Vitamina D (CDX2)

Embora os resultados clínicos disponíveis sobre a interface entre dor crônica e hipovitaminose D permaneçam limitados, uma escassez relativa de evidências experimentais e fisiopatológicas demonstram que a vitamina D afeta a manifestação da dor, desempenhando um papel na etiologia e manutenção

de estados de dor crônica e comorbidade associada. As vias da dor associadas à cortical, alterações imunológicas, hormonais e neuronais na dor crônica, também são potencialmente influenciadas pelo nível de vitamina D (160).

Recentemente a localização do receptor de vitamina D (VDR) foi ampliada e foi descoberto que o mesmo está presente em várias regiões do cérebro onde há um efeito na proliferação e diferenciação celular, neurotransmissão e vários papéis na neuroplasticidade, tendo também efeitos neurotróficos e neuroprotetores (161), secretando serotonina e dopamina, resultando na amplificação central dos sinais de dor periférica (162). Os polimorfismos do gene *VDR* tem sido relacionado às varias formas de neoplasias e doenças crônicas.

O gene *VDR*, localizado no cromossomo 12 em 12q-14, consiste na região promotora não codificadora 5', a extremidade 3' do gene que inclui os exons 1 A, 1B e 1C; os exons 2 e 3 o quais codificam o domínio de ligação ao DNA. Existem 6 possíveis polimorfismos nesta localização tais como BsmI, ApaI, TaqI, GATA, FokI e Cdx2 (163). (Figura 3). Um único estudo realizado por Marasli et al em 2016, correlacionou o polimorfismo FokI do gene *VDR* na FM e não encontrou diferenças significativas na distribuição de frequências dos genótipos FF, Ff e ff ($p= 0.056$) e alelos F e f ($p=0.932$) do polimorfismo FokI no gene *VDR* (164). Ressalta-se que até o momento não há relatos na literatura do polimorfismo CDX2 no gene *VDR*, no caso específico, presente na região promotora tendo influência na modulação da expressão do gene *VDR*. Considerando a falta de evidências claras entre a interação dos polimorfismos no gene *VDR* e o desenvolvimento de fibromialgia, um dos objetivos desta tese se faz analisar a existência de uma possível correlação entre variáveis relacionadas.

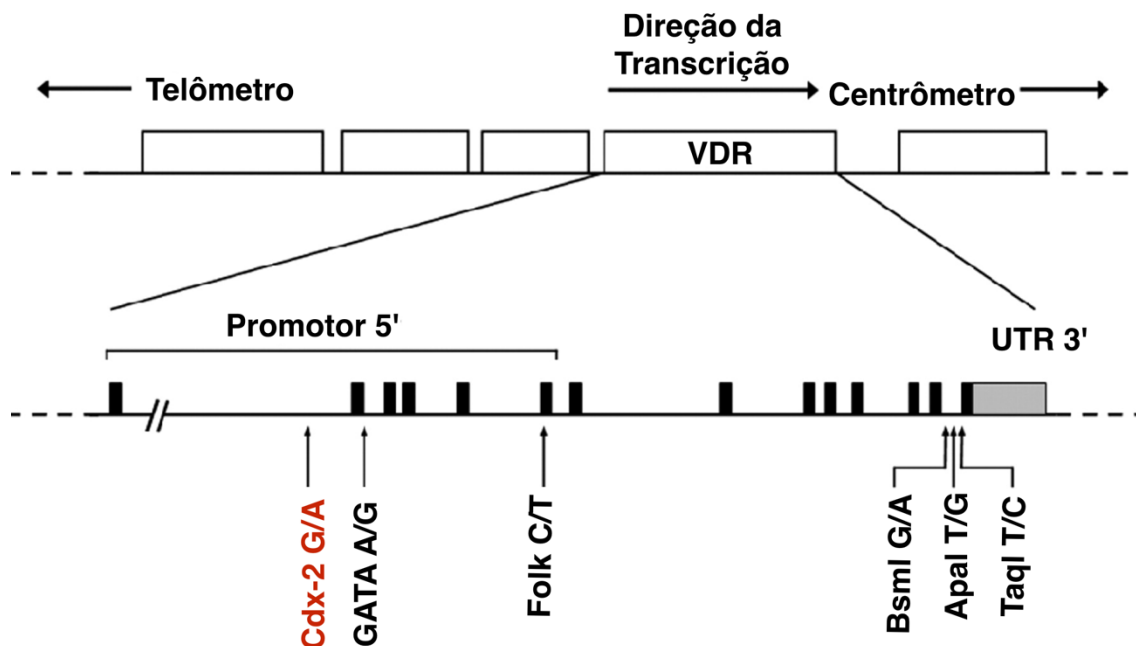


Figura 3 – Estrutura genômica do gene *VDR* no cromossomo 12q14. As caixas pretas indicam 14 exons do gene *VDR*. A localização aproximada de 6 possíveis polimorfismos deste gene indicados nas flechas. Destaque em vermelho para o polimorfismo Cdx-2 G/A, um dos objetivos da tese.

3' UTR: three prime untranslated region (Adaptado de Jongh⁷⁸).

6 REFERÊNCIAS

1. Trouvin AP, Perrot S. New concepts of pain. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2019;33(3):101415.
2. Howe CQ, Sullivan MD, Saunders KW, Merrill JO, Banta-Green CJ, Weisner C, et al. Depression and ambivalence toward chronic opioid therapy for chronic noncancer pain. *Clin J Pain*. 2012;28(7):561-6.
3. Merrill DG. Hoffman's glasses: evidence-based medicine and the search for quality in the literature of interventional pain medicine. *Reg Anesth Pain Med*. 2003;28(6):547-60.
4. Gatchel RJ, McGeary DD, McGeary CA, Lippe B. Interdisciplinary chronic pain management: past, present, and future. *Am Psychol*. 2014;69(2):119-30.
5. Rogerson MD, Gatchel RJ, Bierner SM. A cost utility analysis of interdisciplinary early intervention versus treatment as usual for high-risk acute low back pain patients. *Pain Pract*. 2010;10(5):382-95.
6. Provenza JR. Fibromialgia. *Revista brasileira de reumatologia*. 2004;44(6).
7. Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, Bennett RM, Bombardier C, Goldenberg DL, et al. The American College of Rheumatology 1990 Criteria for

the Classification of Fibromyalgia. Report of the Multicenter Criteria Committee. *Arthritis Rheum.* 1990;33(2):160-72.

8. Lieberman G, Shpaner M, Watts R, Andrews T, Filippi CG, Davis M, et al. White matter involvement in chronic musculoskeletal pain. *The journal of pain : official journal of the American Pain Society.* 2014;15(11):1110-9.

9. Clarke S, Maeder P, Meuli R, Staub F, Bellmann A, Regli L, et al. Interhemispheric transfer of visual motion information after a posterior callosal lesion: a neuropsychological and fMRI study. *Experimental brain research.* 2000;132(1):127-33.

10. Buskila D. Developments in the scientific and clinical understanding of fibromyalgia. *Arthritis research & therapy.* 2009;11(5):242.

11. Zicarelli C. Avaliação Biométrica e Morfométrica do Corpo Caloso por Imagens de Ressonância Magnética em Adultos Saudáveis. Curitiba, Paraná , Brasil: Pontifícia Universidade Católica do Paraná (PUC-PR); 2015.

12. Zicarelli CAMG, S.M, Fernandes, K.P; Dias, C.H.; Gariba, M.A.; Aguiar, L.R. Síndromes do Corpo Caloso. Revisão da Literatura. *Jornal Brasileiro de Neurocirurgia.* 2014;25(2):121-6.

13. Chepuri NB, Yen YF, Burdette JH, Li H, Moody DM, Maldjian JA. Diffusion anisotropy in the corpus callosum. *AJNR American journal of neuroradiology.* 2002;23(5):803-8.

14. Walitt B, Urrutia G, Nishishinya MB, Cantrell SE, Hauser W. Selective serotonin reuptake inhibitors for fibromyalgia syndrome. *The Cochrane database of systematic reviews.* 2015;6:CD011735.

15. Gorenstein CA, L. Inventário de depressão de Beck: propriedades psicométricas da versão em português. *Rev Psiq Clín.* 1998;25(5):245-50.

16. Hudson JI, Pope HG, Jr. The relationship between fibromyalgia and major depressive disorder. *Rheumatic diseases clinics of North America.* 1996;22(2):285-303.

17. Gota CE, Kaouk S, Wilke WS. Fibromyalgia and Obesity: The Association Between Body Mass Index and Disability, Depression, History of Abuse, Medications, and Comorbidities. *Journal of clinical rheumatology : practical reports on rheumatic & musculoskeletal diseases.* 2015;21(6):289-95.

18. Luciano JV, Sabes-Figuera R, Cardenosa E, M TP-M, Fernandez-Vergel R, Garcia-Campayo J, et al. Cost-utility of a psychoeducational intervention in fibromyalgia patients compared with usual care: an economic evaluation alongside a 12-month randomized controlled trial. *The Clinical journal of pain.* 2013;29(8):702-11.

19. Borchers AT, Gershwin ME. Fibromyalgia: A Critical and Comprehensive Review. *Clinical reviews in allergy & immunology.* 2015;49(2):100-51.

20. Treurniet HF, Essink-Bot ML, Mackenbach JP, van der Maas PJ. Health-related quality of life: an indicator of quality of care? *Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation.* 1997;6(4):363-9.

21. Moldofsky H. Fibromyalgia, sleep disorder and chronic fatigue syndrome. *Ciba Found Symp.* 1993;173:262-71; discussion 72-9.

22. Roizenblatt S, Neto NS, Tufik S. Sleep disorders and fibromyalgia. *Curr Pain Headache Rep.* 2011;15(5):347-57.

23. Moldofsky H. Management of sleep disorders in fibromyalgia. *Rheum Dis Clin North Am.* 2002;28(2):353-65.

24. Mutlu P, Zateri C, Zohra A, Ozerdogan O, Mirici AN. Prevalence of

obstructive sleep apnea in female patients with fibromyalgia. *Saudi Med J*. 2020;41(7):740-5.

25. Aguilera M, Paz C, Compan V, Medina JC, Feixas G. Cognitive rigidity in patients with depression and fibromyalgia. *Int J Clin Health Psychol*. 2019;19(2):160-4.

26. Caidahl K, Lurie M, Bake B, Johansson G, Wetterqvist H. Dyspnoea in chronic primary fibromyalgia. *J Intern Med*. 1989;226(4):265-70.

27. Alciati A, Cirillo M, Masala IF, Sarzi-Puttini P, Atzeni F. Differences in depression, anxiety and stress disorders between fibromyalgia associated with rheumatoid arthritis and primary fibromyalgia. *Stress Health*. 2020.

28. Azarfar A, Ahmed A, Beg S. Prevalence of anxiety, depression, sleep disturbance, fibromyalgia, obesity, and gastroesophageal disease in patients with rheumatic diseases. *Curr Rheumatol Rev*. 2020.

29. Horta-Baas G, Pelaez-Ballesteros I, Queipo G, Montero Hernandez U, Romero-Figueroa MDS. Alexithymia is associated with mood disorders, impairment in quality of life and disability in women with fibromyalgia. *Clin Exp Rheumatol*. 2020;38 Suppl 123(1):17-24.

30. Johnson CM, Makai GEH. Fibromyalgia and Irritable Bowel Syndrome in Female Pelvic Pain. *Semin Reprod Med*. 2018;36(2):136-42.

31. Lichtenstein A, Tiosano S, Comaneshter D, Amital H, Cohen AD, Amital D. Cross-sectional analysis of the associations between fibromyalgia and diabetes mellitus. *Reumatologia*. 2018;56(5):275-8.

32. Applbaum E, Lichtbroun A. Novel Sjogren's autoantibodies found in fibromyalgia patients with sicca and/or xerostomia. *Autoimmun Rev*. 2019;18(2):199-202.

33. Hackshaw KV, Aykas DP, Sigurdson GT, Plans M, Madiati F, Yu L, et al. Metabolic fingerprinting for diagnosis of fibromyalgia and other rheumatologic disorders. *J Biol Chem*. 2019;294(7):2555-68.

34. Ahmad J, Tagoe CE. Fibromyalgia and chronic widespread pain in autoimmune thyroid disease. *Clin Rheumatol*. 2014;33(7):885-91.

35. Akdag Uzun Z, Kurt S, Karaer Unaldi H. The relationship with restless legs syndrome, fibromyalgia, and depressive symptoms in migraine patients. *Neurol Sci*. 2018;39(8):1409-14.

36. Toyofuku A, Miyako H. A case of temporo-mandibular disorder with fibromyalgia treated with the antidepressant, milnacipran. *Hum Psychopharmacol*. 2004;19(5):357-8.

37. Yun DJ, Choi HN, Oh GS. A case of postural orthostatic tachycardia syndrome associated with migraine and fibromyalgia. *Korean J Pain*. 2013;26(3):303-6.

38. Raja SN, Carr DB, Cohen M, Finnerup NB, Flor H, Gibson S, et al. The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. *Pain*. 2020;161(9):1976-82.

39. Fratiglioni L, Grut M, Forsell Y, Viitanen M, Winblad B. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease and other dementias in a population survey. Agreement and causes of disagreement in applying Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Revised Third Edition, Criteria. *Arch Neurol*. 1992;49(9):927-32.

40. Zicarelli CAM, Santos JPM, Poli-Frederico RC, Silva RA, Barrilec F, Barrette G, et al. Reliability of pressure pain threshold to discriminate individuals with neck and low back pain. *J Back Musculoskelet Rehabil*. 2020.

41. Willis WD. Nociceptive pathways: anatomy and physiology of nociceptive ascending pathways. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 1985;308(1136):253-70.
42. Willis WD, Jr. Anatomy and physiology of descending control of nociceptive responses of dorsal horn neurons: comprehensive review. *Prog Brain Res.* 1988;77:1-29.
43. Iggo A, Steedman WM, Fleetwood-Walker S. Spinal processing: anatomy and physiology of spinal nociceptive mechanisms. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 1985;308(1136):235-52.
44. Brooks JC, Tracey I. The insula: a multidimensional integration site for pain. *Pain.* 2007;128(1-2):1-2.
45. Heymann RE, Paiva ES, Martinez JE, Helfenstein M, Jr., Rezende MC, Provenza JR, et al. New guidelines for the diagnosis of fibromyalgia. *Rev Bras Reumatol Engl Ed.* 2017;57 Suppl 2:467-76.
46. American College of Sports Medicine Position Stand. The recommended quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory and muscular fitness, and flexibility in healthy adults. *Med Sci Sports Exerc.* 1998;30(6):975-91.
47. Buchner DM. Physical activity and quality of life in older adults. *JAMA.* 1997;277(1):64-6.
48. Hao W, Li J, Fu P, Zhao D, Jing Z, Wang Y, et al. Physical frailty and health-related quality of life among Chinese rural older adults: a moderated mediation analysis of physical disability and physical activity. *BMJ Open.* 2021;11(1):e042496.
49. Jones CJ, Rikli RE, Beam WC. A 30-s chair-stand test as a measure of lower body strength in community-residing older adults. *Res Q Exerc Sport.* 1999;70(2):113-9.
50. de Lima LO, Zicarelli CAM, Matsumura AS, Moroti-Perugini LR, de Castro Teixeira D, Fernandes KBP, et al. Lower limb muscle strength and serotonin receptor gene polymorphism as factors associated in women with fibromyalgia. *Adv Rheumatol.* 2019;59(1):59.
51. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, Goldenberg DL, Katz RS, Mease P, et al. The American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2010;62(5):600-10.
52. Nilsen KB, Sand T, Westgaard RH, Stovner LJ, White LR, Bang Leistad R, et al. Autonomic activation and pain in response to low-grade mental stress in fibromyalgia and shoulder/neck pain patients. *Eur J Pain.* 2007;11(7):743-55.
53. Petzke F, Althaus E. [Pain caused by mental stress: an investigation in patients with fibromyalgia and chronic shoulder/neck pain]. *Schmerz.* 2008;22(5):607-9.
54. Atzeni F, Sarzi-Puttini P. [Low back pain and fibromyalgia syndrome]. *Reumatismo.* 2006;58 Spec No.1:18-23.
55. Goubert D, Danneels L, Graven-Nielsen T, Descheemaeker F, Meeus M. Differences in Pain Processing Between Patients with Chronic Low Back Pain, Recurrent Low Back Pain, and Fibromyalgia. *Pain Physician.* 2017;20(4):307-18.
56. Senna ER, De Barros AL, Silva EO, Costa IF, Pereira LV, Ciconelli RM, et al. Prevalence of rheumatic diseases in Brazil: a study using the COPCORD approach. *J Rheumatol.* 2004;31(3):594-7.

57. Arranz L, Canela MA, Rafecas M. Relationship between body mass index, fat mass and lean mass with SF-36 quality of life scores in a group of fibromyalgia patients. *Rheumatol Int.* 2012;32(11):3605-11.
58. Birtane M, Uzunca K, Tastekin N, Tuna H. The evaluation of quality of life in fibromyalgia syndrome: a comparison with rheumatoid arthritis by using SF-36 Health Survey. *Clin Rheumatol.* 2007;26(5):679-84.
59. Marques AP, Assumpcao A, Matsutani LA, Pereira CA, Lage L. Pain in fibromyalgia and discrimination power of the instruments: Visual Analog Scale, Dolorimetry and the McGill Pain Questionnaire. *Acta Reumatol Port.* 2008;33(3):345-51.
60. Comeche Moreno MI, Ortega Pardo J, Rodriguez Munoz Mde L, Diaz MI, Vallejo Pareja MA. [Structure and adequacy of the Beck Depression Inventory in patients with fibromyalgia]. *Psicothema.* 2012;24(4):668-73.
61. Gomes-Oliveira MH, Gorenstein C, Lotufo Neto F, Andrade LH, Wang YP. Validation of the Brazilian Portuguese version of the Beck Depression Inventory-II in a community sample. *Braz J Psychiatry.* 2012;34(4):389-94.
62. Gorenstein C, Andrade L. Validation of a Portuguese version of the Beck Depression Inventory and the State-Trait Anxiety Inventory in Brazilian subjects. *Braz J Med Biol Res.* 1996;29(4):453-7.
63. Gorenstein C, Andrade L, Vieira Filho AH, Tung TC, Artes R. Psychometric properties of the Portuguese version of the Beck Depression Inventory on Brazilian college students. *J Clin Psychol.* 1999;55(5):553-62.
64. Burckhardt CS, Clark SR, Bennett RM. The fibromyalgia impact questionnaire: development and validation. *J Rheumatol.* 1991;18(5):728-33.
65. Bennett R. The Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ): a review of its development, current version, operating characteristics and uses. *Clin Exp Rheumatol.* 2005;23(5 Suppl 39):S154-62.
66. Lupi JB, Carvalho de Abreu DC, Ferreira MC, Oliveira RDR, Chaves TC. Brazilian Portuguese version of the Revised Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQR-Br): cross-cultural validation, reliability, and construct and structural validation. *Disabil Rehabil.* 2017;39(16):1650-63.
67. Nichol MB, Sengupta N, Globe DR. Evaluating quality-adjusted life years: estimation of the health utility index (HUI2) from the SF-36. *Med Decis Making.* 2001;21(2):105-12.
68. Ware JE, Jr., Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care.* 1992;30(6):473-83.
69. Garratt A, Schmidt L, Mackintosh A, Fitzpatrick R. Quality of life measurement: bibliographic study of patient assessed health outcome measures. *BMJ.* 2002;324(7351):1417.
70. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry.* 1961;4:561-71.
71. Beck AT, Epstein N, Brown G, Steer RA. An inventory for measuring clinical anxiety: psychometric properties. *J Consult Clin Psychol.* 1988;56(6):893-7.
72. Ercolani M, Trombini G, Chattat R, Cervini C, Piergiacomini G, Salaffi F, et al. Fibromyalgic syndrome: depression and abnormal illness behavior. Multicenter investigation. *Psychother Psychosom.* 1994;61(3-4):178-86.
73. Scholz J, Finnerup NB, Attal N, Aziz Q, Baron R, Bennett MI, et al. The IASP classification of chronic pain for ICD-11: chronic neuropathic pain. *Pain.*

2019;160(1):53-9.

74. Sarzi-Puttini P, Atzeni F, Di Franco M, Buskila D, Alciati A, Giacomelli C, et al. Dysfunctional syndromes and fibromyalgia: a 2012 critical digest. *Clin Exp Rheumatol*. 2012;30(6 Suppl 74):143-51.

75. Uceyler N, Burgmer M, Friedel E, Greiner W, Petzke F, Sarholz M, et al. [Etiology and pathophysiology of fibromyalgia syndrome : Updated guidelines 2017, overview of systematic review articles and overview of studies on small fiber neuropathy in FMS subgroups]. *Schmerz*. 2017;31(3):239-45.

76. Carville SF, Arendt-Nielsen L, Bliddal H, Blotman F, Branco JC, Buskila D, et al. EULAR evidence-based recommendations for the management of fibromyalgia syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2008;67(4):536-41.

77. Hauser W, Arnold B, Eich W, Felde E, Flugge C, Henningsen P, et al. Management of fibromyalgia syndrome--an interdisciplinary evidence-based guideline. *Ger Med Sci*. 2008;6:Doc14.

78. Ablin J, Fitzcharles MA, Buskila D, Shir Y, Sommer C, Hauser W. Treatment of fibromyalgia syndrome: recommendations of recent evidence-based interdisciplinary guidelines with special emphasis on complementary and alternative therapies. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2013;2013:485272.

79. Gur A, Karakoc M, Nas K, Cevik R, Sarac J, Ataoglu S. Effects of low power laser and low dose amitriptyline therapy on clinical symptoms and quality of life in fibromyalgia: a single-blind, placebo-controlled trial. *Rheumatol Int*. 2002;22(5):188-93.

80. Calandre EP, Rico-Villademoros F, Slim M. An update on pharmacotherapy for the treatment of fibromyalgia. *Expert Opin Pharmacother*. 2015;16(9):1347-68.

81. Hauser W, Urrutia G, Tort S, Uceyler N, Walitt B. Serotonin and noradrenaline reuptake inhibitors (SNRIs) for fibromyalgia syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013(1):CD010292.

82. Krell HV, Leuchter AF, Cook IA, Abrams M. Evaluation of reboxetine, a noradrenergic antidepressant, for the treatment of fibromyalgia and chronic low back pain. *Psychosomatics*. 2005;46(5):379-84.

83. Arnold LM, Hirsch I, Sanders P, Ellis A, Hughes B. Safety and efficacy of esreboxetine in patients with fibromyalgia: a fourteen-week, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter clinical trial. *Arthritis Rheum*. 2012;64(7):2387-97.

84. Hauser W, Wolfe F, Tolle T, Uceyler N, Sommer C. The role of antidepressants in the management of fibromyalgia syndrome: a systematic review and meta-analysis. *CNS Drugs*. 2012;26(4):297-307.

85. Tofferi JK, Jackson JL, O'Malley PG. Treatment of fibromyalgia with cyclobenzaprine: A meta-analysis. *Arthritis Rheum*. 2004;51(1):9-13.

86. Moldofsky H, Harris HW, Archambault WT, Kwong T, Lederman S. Effects of bedtime very low dose cyclobenzaprine on symptoms and sleep physiology in patients with fibromyalgia syndrome: a double-blind randomized placebo-controlled study. *J Rheumatol*. 2011;38(12):2653-63.

87. Welsch P, Bernardy K, Derry S, Moore RA, Hauser W. Mirtazapine for fibromyalgia in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;8:CD012708.

88. Crofford LJ, Rowbotham MC, Mease PJ, Russell IJ, Dworkin RH, Corbin AE, et al. Pregabalin for the treatment of fibromyalgia syndrome: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*.

2005;52(4):1264-73.

89. Russell IJ, Crofford LJ, Leon T, Cappelleri JC, Bushmakin AG, Whalen E, et al. The effects of pregabalin on sleep disturbance symptoms among individuals with fibromyalgia syndrome. *Sleep Med*. 2009;10(6):604-10.

90. Hauser W, Bernardy K, Uceyler N, Sommer C. Treatment of fibromyalgia syndrome with gabapentin and pregabalin--a meta-analysis of randomized controlled trials. *Pain*. 2009;145(1-2):69-81.

91. Beyreuther BK, Geis C, Stohr T, Sommer C. Antihyperalgesic efficacy of lacosamide in a rat model for muscle pain induced by TNF. *Neuropharmacology*. 2007;52(5):1312-7.

92. Wymer JP, Simpson J, Sen D, Bongardt S, Lacosamide SPSG. Efficacy and safety of lacosamide in diabetic neuropathic pain: an 18-week double-blind placebo-controlled trial of fixed-dose regimens. *Clin J Pain*. 2009;25(5):376-85.

93. Saeki K, Yasuda SI, Kato M, Kano M, Domon Y, Arakawa N, et al. Analgesic effects of mirogabalin, a novel ligand for alpha2delta subunit of voltage-gated calcium channels, in experimental animal models of fibromyalgia. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol*. 2019;392(6):723-8.

94. Arnold LM, Whitaker S, Hsu C, Jacobs D, Merante D. Efficacy and safety of mirogabalin for the treatment of fibromyalgia: results from three 13-week randomized, double-blind, placebo- and active-controlled, parallel-group studies and a 52-week open-label extension study. *Curr Med Res Opin*. 2019;35(10):1825-35.

95. Baraniuk JN, Whalen G, Cunningham J, Clauw DJ. Cerebrospinal fluid levels of opioid peptides in fibromyalgia and chronic low back pain. *BMC Musculoskelet Disord*. 2004;5:48.

96. Harris RE, Clauw DJ, Scott DJ, McLean SA, Gracely RH, Zubieta JK. Decreased central mu-opioid receptor availability in fibromyalgia. *J Neurosci*. 2007;27(37):10000-6.

97. Younger J, Mackey S. Fibromyalgia symptoms are reduced by low-dose naltrexone: a pilot study. *Pain Med*. 2009;10(4):663-72.

98. Younger J, Noor N, McCue R, Mackey S. Low-dose naltrexone for the treatment of fibromyalgia: findings of a small, randomized, double-blind, placebo-controlled, counterbalanced, crossover trial assessing daily pain levels. *Arthritis Rheum*. 2013;65(2):529-38.

99. Macfarlane GJ, Kronisch C, Dean LE, Atzeni F, Hauser W, Fluss E, et al. EULAR revised recommendations for the management of fibromyalgia. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(2):318-28.

100. Wood PB, Schweinhardt P, Jaeger E, Dagher A, Hakyemez H, Rabiner EA, et al. Fibromyalgia patients show an abnormal dopamine response to pain. *Eur J Neurosci*. 2007;25(12):3576-82.

101. Distler O, Eich W, Dokoupilova E, Dvorak Z, Fleck M, Gaubitz M, et al. Evaluation of the efficacy and safety of terguride in patients with fibromyalgia syndrome: results of a twelve-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Arthritis Rheum*. 2010;62(1):291-300.

102. Fiz J, Duran M, Capella D, Carbonell J, Farre M. Cannabis use in patients with fibromyalgia: effect on symptoms relief and health-related quality of life. *PLoS One*. 2011;6(4):e18440.

103. Skrabek RQ, Galimova L, Ethans K, Perry D. Nabilone for the treatment of pain in fibromyalgia. *J Pain*. 2008;9(2):164-73.

104. Ware MA, Fitzcharles MA, Joseph L, Shir Y. The effects of nabilone on

- sleep in fibromyalgia: results of a randomized controlled trial. *Anesth Analg*. 2010;110(2):604-10.
105. Cohen SP, Verdolin MH, Chang AS, Kurihara C, Morlando BJ, Mao J. The intravenous ketamine test predicts subsequent response to an oral dextromethorphan treatment regimen in fibromyalgia patients. *J Pain*. 2006;7(6):391-8.
 106. Recla JM, Sarantopoulos CD. Combined use of pregabalin and memantine in fibromyalgia syndrome treatment: a novel analgesic and neuroprotective strategy? *Med Hypotheses*. 2009;73(2):177-83.
 107. Karatay S, Okur SC, Uzkeser H, Yildirim K, Akcay F. Effects of Acupuncture Treatment on Fibromyalgia Symptoms, Serotonin, and Substance P Levels: A Randomized Sham and Placebo-Controlled Clinical Trial. *Pain Med*. 2018;19(3):615-28.
 108. Deare JC, Zheng Z, Xue CC, Liu JP, Shang J, Scott SW, et al. Acupuncture for treating fibromyalgia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013(5):CD007070.
 109. Brighina F, Curatolo M, Cosentino G, De Tommaso M, Battaglia G, Sarzi-Puttini PC, et al. Brain Modulation by Electric Currents in Fibromyalgia: A Structured Review on Non-invasive Approach With Transcranial Electrical Stimulation. *Front Hum Neurosci*. 2019;13:40.
 110. Multanen J, Hakkinen A, Heikkinen P, Kautiainen H, Mustalampi S, Ylinen J. Pulsed electromagnetic field therapy in the treatment of pain and other symptoms in fibromyalgia: A randomized controlled study. *Bioelectromagnetics*. 2018;39(5):405-13.
 111. Weber A, Werneck L, Paiva E, Gans P. Effects of music in combination with vibration in acupuncture points on the treatment of fibromyalgia. *J Altern Complement Med*. 2015;21(2):77-82.
 112. Naghdi L, Ahonen H, Macario P, Bartel L. The effect of low-frequency sound stimulation on patients with fibromyalgia: a clinical study. *Pain Res Manag*. 2015;20(1):e21-7.
 113. Kiefe T, von Willebrand N, Stadlbauer A, Buchfelder M, Yearwood TL, Muhammad S, et al. Quantitative sensory phenotyping in chronic neuropathic pain patients treated with unilateral L4-dorsal root ganglion stimulation. *J Transl Med*. 2020;18(1):403.
 114. Ablin JN, Hauser W, Buskila D. Spa treatment (balneotherapy) for fibromyalgia-a qualitative-narrative review and a historical perspective. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2013;2013:638050.
 115. Neumann L, Sukenik S, Bolotin A, Abu-Shakra M, Amir M, Flusser D, et al. The effect of balneotherapy at the Dead Sea on the quality of life of patients with fibromyalgia syndrome. *Clin Rheumatol*. 2001;20(1):15-9.
 116. Rivera J, Tercero MJ, Salas JS, Gimeno JH, Alejo JS. The effect of cryotherapy on fibromyalgia: a randomised clinical trial carried out in a cryosauna cabin. *Rheumatol Int*. 2018;38(12):2243-50.
 117. Bennett MH, French C, Schnabel A, Wasiak J, Kranke P, Weibel S. Normobaric and hyperbaric oxygen therapy for the treatment and prevention of migraine and cluster headache. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015(12):CD005219.
 118. Yildiz S, Kiralp MZ, Akin A, Keskin I, Ay H, Dursun H, et al. A new treatment modality for fibromyalgia syndrome: hyperbaric oxygen therapy. *J Int Med Res*. 2004;32(3):263-7.

119. El-Shewy KM, Kunbaz A, Gad MM, Al-Husseini MJ, Saad AM, Sammour YM, et al. Hyperbaric oxygen and aerobic exercise in the long-term treatment of fibromyalgia: A narrative review. *Biomed Pharmacother*. 2019;109:629-38.
120. Efrati S, Golan H, Bechor Y, Faran Y, Daphna-Tekoah S, Sekler G, et al. Hyperbaric oxygen therapy can diminish fibromyalgia syndrome--prospective clinical trial. *PLoS One*. 2015;10(5):e0127012.
121. Kisselev SB, Moskvina SV. The Use of Laser Therapy for Patients with Fibromyalgia: A Critical Literary Review. *J Lasers Med Sci*. 2019;10(1):12-20.
122. Panton L, Simonavice E, Williams K, Mojock C, Kim JS, Kingsley JD, et al. Effects of Class IV laser therapy on fibromyalgia impact and function in women with fibromyalgia. *J Altern Complement Med*. 2013;19(5):445-52.
123. Cryan JF, Dinan TG. Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behaviour. *Nat Rev Neurosci*. 2012;13(10):701-12.
124. Goebel A, Buhner S, Schedel R, Lochs H, Sprotte G. Altered intestinal permeability in patients with primary fibromyalgia and in patients with complex regional pain syndrome. *Rheumatology (Oxford)*. 2008;47(8):1223-7.
125. Roman P, Estevez AF, Miras A, Sanchez-Labraca N, Canadas F, Vivas AB, et al. A Pilot Randomized Controlled Trial to Explore Cognitive and Emotional Effects of Probiotics in Fibromyalgia. *Sci Rep*. 2018;8(1):10965.
126. Butler D. Translational research: crossing the valley of death. *Nature*. 2008;453(7197):840-2.
127. de Souza Nascimento S, Desantana JM, Nampo FK, Ribeiro EA, da Silva DL, Araujo-Junior JX, et al. Efficacy and safety of medicinal plants or related natural products for fibromyalgia: a systematic review. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2013;2013:149468.
128. Meng ID, Manning BH, Martin WJ, Fields HL. An analgesia circuit activated by cannabinoids. *Nature*. 1998;395(6700):381-3.
129. Maffei ME. Plant Natural Sources of the Endocannabinoid (E)-beta-Caryophyllene: A Systematic Quantitative Analysis of Published Literature. *Int J Mol Sci*. 2020;21(18).
130. Shakiba M, Moazen-Zadeh E, Noorbala AA, Jafarinia M, Divsalar P, Kashani L, et al. Saffron (*Crocus sativus*) versus duloxetine for treatment of patients with fibromyalgia: A randomized double-blind clinical trial. *Avicenna J Phytomed*. 2018;8(6):513-23.
131. Busch AJ, Webber SC, Brachaniec M, Bidonde J, Bello-Haas VD, Danyliw AD, et al. Exercise therapy for fibromyalgia. *Curr Pain Headache Rep*. 2011;15(5):358-67.
132. Jones KD, Adams D, Winters-Stone K, Burckhardt CS. A comprehensive review of 46 exercise treatment studies in fibromyalgia (1988-2005). *Health Qual Life Outcomes*. 2006;4:67.
133. Bidonde J, Busch AJ, Schachter CL, Webber SC, Musselman KE, Overend TJ, et al. Mixed exercise training for adults with fibromyalgia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;5:CD013340.
134. Sanudo B, Galiano D, Carrasco L, Blagojevic M, de Hoyo M, Saxton J. Aerobic exercise versus combined exercise therapy in women with fibromyalgia syndrome: a randomized controlled trial. *Arch Phys Med Rehabil*. 2010;91(12):1838-43.
135. Baptista AS, Villela AL, Jones A, Natour J. Effectiveness of dance in patients with fibromyalgia: a randomized, single-blind, controlled study. *Clin Exp Rheumatol*. 2012;30(6 Suppl 74):18-23.

136. Assuncao Junior JC, de Almeida Silva HJ, da Silva JFC, da Silva Cruz R, de Almeida Lins CA, de Souza MC. Zumba dancing can improve the pain and functional capacity in women with fibromyalgia. *J Bodyw Mov Ther.* 2018;22(2):455-9.
137. Arienti C. Is transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) effective in adults with fibromyalgia? A Cochrane Review summary with commentary. *J Musculoskelet Neuronal Interact.* 2019;19(3):250-2.
138. de Oliveira FR, Visnardi Goncalves LC, Borghi F, da Silva L, Gomes AE, Trevisan G, et al. Massage therapy in cortisol circadian rhythm, pain intensity, perceived stress index and quality of life of fibromyalgia syndrome patients. *Complement Ther Clin Pract.* 2018;30:85-90.
139. Marske C, Bernard N, Palacios A, Wheeler C, Preiss B, Brown M, et al. Fibromyalgia with Gabapentin and Osteopathic Manipulative Medicine: A Pilot Study. *J Altern Complement Med.* 2018;24(4):395-402.
140. Lazaridou A, Koulouris A, Dorado K, Chai P, Edwards RR, Schreiber KL. The Impact of a Daily Yoga Program for Women with Fibromyalgia. *Int J Yoga.* 2019;12(3):206-17.
141. Wang C, Schmid CH, Fielding RA, Harvey WF, Reid KF, Price LL, et al. Effect of tai chi versus aerobic exercise for fibromyalgia: comparative effectiveness randomized controlled trial. *BMJ.* 2018;360:k851.
142. Candiotti KA, Yang Z, Buric D, Arheart K, Zhang Y, Rodriguez Y, et al. Catechol-o-methyltransferase polymorphisms predict opioid consumption in postoperative pain. *Anesth Analg.* 2014;119(5):1194-200.
143. Matsuzaka CT, Christofolini D, Ota VK, Gadelha A, Berberian AA, Noto C, et al. Catechol-O-methyltransferase (COMT) polymorphisms modulate working memory in individuals with schizophrenia and healthy controls. *Braz J Psychiatry.* 2017;39(4):302-8.
144. Miura Y, Mardy S, Awaya Y, Nihei K, Endo F, Matsuda I, et al. Mutation and polymorphism analysis of the TRKA (NTRK1) gene encoding a high-affinity receptor for nerve growth factor in congenital insensitivity to pain with anhidrosis (CIPA) families. *Hum Genet.* 2000;106(1):116-24.
145. De Gregori M, Diatchenko L, Ingelmo PM, Napolioni V, Klepstad P, Belfer I, et al. Human Genetic Variability Contributes to Postoperative Morphine Consumption. *J Pain.* 2016;17(5):628-36.
146. Latremoliere A, Costigan M. GCH1, BH4 and pain. *Curr Pharm Biotechnol.* 2011;12(10):1728-41.
147. Wallace DJ, Linker-Israeli M, Hallegua D, Silverman S, Silver D, Weisman MH. Cytokines play an aetiopathogenetic role in fibromyalgia: a hypothesis and pilot study. *Rheumatology (Oxford).* 2001;40(7):743-9.
148. Herken H, Erdal ME. Catechol-O-methyltransferase gene polymorphism in schizophrenia: evidence for association between symptomatology and prognosis. *Psychiatr Genet.* 2001;11(2):105-9.
149. Yilmaz M, Erdal ME, Herken H, Cataloluk O, Barlas O, Bayazit YA. Significance of serotonin transporter gene polymorphism in migraine. *J Neurol Sci.* 2001;186(1-2):27-30.
150. Fernandez-de-las-Penas C, Fernandez-Lao C, Cantarero-Villanueva I, Ambite-Quesada S, Rivas-Martinez I, del Moral-Avila R, et al. Catechol-O-methyltransferase genotype (Val158met) modulates cancer-related fatigue and pain sensitivity in breast cancer survivors. *Breast Cancer Res Treat.* 2012;133(2):405-12.

151. Fernandez-de-Las-Penas C, Ambite-Quesada S, Gil-Crujera A, Cigaran-Mendez M, Penacoba-Puente C. Catechol-O-methyltransferase Val158Met polymorphism influences anxiety, depression, and disability, but not pressure pain sensitivity, in women with fibromyalgia syndrome. *J Pain*. 2012;13(11):1068-74.
152. Gursoy S, Erdal E, Herken H, Madenci E, Alasehirli B, Erdal N. Significance of catechol-O-methyltransferase gene polymorphism in fibromyalgia syndrome. *Rheumatol Int*. 2003;23(3):104-7.
153. Cortes-Altamirano JL, Olmos-Hernandez A, Jaime HB, Carrillo-Mora P, Bandala C, Reyes-Long S, et al. Review: 5-HT₁, 5-HT₂, 5-HT₃ and 5-HT₇ Receptors and their Role in the Modulation of Pain Response in the Central Nervous System. *Curr Neuropsychopharmacol*. 2018;16(2):210-21.
154. Rice ASC, Smith BH, Blyth FM. Pain and the global burden of disease. *Pain*. 2016;157(4):791-6.
155. Kuhnen CM, Samanez-Larkin GR, Knutson B. Serotonergic genotypes, neuroticism, and financial choices. *PLoS One*. 2013;8(1):e54632.
156. Lebe M, Hasenbring MI, Schmieder K, Jetschke K, Harders A, Epplen JT, et al. Association of serotonin-1A and -2A receptor promoter polymorphisms with depressive symptoms, functional recovery, and pain in patients 6 months after lumbar disc surgery. *Pain*. 2013;154(3):377-84.
157. Tokunaga A, Saika M, Senba E. 5-HT_{2A} receptor subtype is involved in the thermal hyperalgesic mechanism of serotonin in the periphery. *Pain*. 1998;76(3):349-55.
158. Arranz MJ, Munro J, Sham P, Kirov G, Murray RM, Collier DA, et al. Meta-analysis of studies on genetic variation in 5-HT_{2A} receptors and clozapine response. *Schizophr Res*. 1998;32(2):93-9.
159. Tander B, Gunes S, Boke O, Alayli G, Kara N, Bagci H, et al. Polymorphisms of the serotonin-2A receptor and catechol-O-methyltransferase genes: a study on fibromyalgia susceptibility. *Rheumatol Int*. 2008;28(7):685-91.
160. Kalueff AV, Murphy DL. The importance of cognitive phenotypes in experimental modeling of animal anxiety and depression. *Neural Plast*. 2007;2007:52087.
161. Harms LR, Burne TH, Eyles DW, McGrath JJ. Vitamin D and the brain. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2011;25(4):657-69.
162. Kesby JP, Cui X, Ko P, McGrath JJ, Burne TH, Eyles DW. Developmental vitamin D deficiency alters dopamine turnover in neonatal rat forebrain. *Neurosci Lett*. 2009;461(2):155-8.
163. de Jongh RT, Lips P, Rijs KJ, van Schoor NM, Kramer MH, Vandenbroucke JP, et al. Associations between vitamin D receptor genotypes and mortality in a cohort of older Dutch individuals. *Eur J Endocrinol*. 2011;164(1):75-82.
164. Marasli E, Ozdolap S, Sarikaya S. Relationship between FokI polymorphism in the vitamin D receptor gene and fibromyalgia syndrome. *Int J Rheum Dis*. 2016;19(11):1063-8.

4 OBJETIVOS

4.1 GERAL

Determinar a confiabilidade dos limiares de pressão de dor nas regiões cervical e lombar em indivíduos com e sem dor crônica, assim como averiguar a relação entre as variantes genéticas do genes Catechol-O-Amino-Metil transferase, do receptor 5HTR2A da serotonina e do polimorfismo CDX2 do receptor da vitamina D com nível de dor, capacidade física funcional e alterações psicogênicas em mulheres com FM.

4.2 ESPECÍFICOS

Os objetivos da presente tese de doutorado estiveram fracionados entre as produções científicas e foram elencados, nas respectivas ordens:

- Determinar a confiabilidade dos limiares de pressão de dor nas regiões cervical e lombar em indivíduos com e sem dor crônica;
- Estimar as frequências genotípicas e alélicas das variantes genéticas da COMT, 5HTR2A e da CDX2 do VDR e a relação com fatores clínico, funcionais e psicogênicos em mulheres com FM;
- Verificar se a combinação alélica entre variantes genéticas da COMT, 5HTR2A da serotonina e CDX2 da vitamina D se relaciona com o perfil funcional, dor e alterações psicogênicas em mulheres com FM.

5 PRODUÇÕES CIENTÍFICAS

5.1 ARTIGO 1 – Publicado no periódico *Journal of Back Musculoskeletal Rehabilitation* (40)

RELIABILITY OF PAIN PRESSURE THRESHOLD TO DISCRIMINATE INDIVIDUALS WITH NECK AND LOW BACK PAIN

Running Head: Pain Pressure Threshold in neck and low back pain.

Carlos A. M. Zicarelli^{1,2*}, João Paulo M. Santos¹, Regina Célia Poli-Frederico³, Rubens A. Silva^{3,4},

Fabrice Barrilec⁵, Gilles Barrette⁵, Ligia M. Iida¹, Priscilla P. Russo², Lino L.S. Larangeira⁶,

Marcos T. P. Fernandes⁶, Karen B.P. Fernandes^{3,7,8}

¹ Rehabilitation Research Laboratory, University of Northern Parana (UNOPAR), Londrina-PR, Brazil.

² Assistant Professor, School of Medicine, Pontifical Catholic University of Parana (PUCPR), Londrina-PR, Brazil.

³ Associate Professor, Doctoral Program in Rehabilitation Sciences UEL/UNOPAR, Londrina-PR, Brazil.

⁴ Department of Health Sciences, Physiotherapy Program from McGill and Université du Quebec à Chicoutimi (UQAC), Saguenay, Québec, Canada.

⁵ Researcher, Théma, Paris-France

⁶ Irmandade da Santa Casa de Londrina Hospital (ISCAL), Londrina-PR, Brazil.

⁷ Institute of Education, Research and Innovation, Irmandade da Santa Casa de Londrina (IEPI-ISCAL), Londrina-PR, Brazil.

⁸ Associate Professor, Université du Quebec à Chicoutimi (UQAC), Saguenay, Québec, Canada.

Corresponding author: Carlos Alexandre Martins Zicarelli

Rehabilitation Research Laboratory, University of Northern Parana (UNOPAR).

E-mail: carloszicarelli@gmail.com

Rua Marselha 591, Jardim Piza.

CEP: 86041-140 - Londrina (PR), Brasil.

Telefone: +55(43) 33717990.

Category: Original Article.

What does this study add? It suggests that pain pressure threshold are accurate measures to assess pain in an indirect way at different spine regions. Additionally, a small minimum detectable change was observed, indicating a minor variation due to error of the measurements. Therefore, this parameter may be used for clinical purposes, particularly at follow-up studies to evaluate possible improvements related to intervention.

ABSTRACT

Background: Pain Pressure Threshold (PPT) is decreased in several musculoskeletal disorders, giving indirect evidence regarding pain status. Despite PPT has been already proven to be reliable in patients with acute conditions, the great variability of methods and results observed within studies, there is few evidences confirming its reliability in chronic conditions. **Aim:** The objective of this study was to determine the test-retest reliability of pain pressure threshold in the neck and low back regions to discriminate individuals with neck or low back pain from healthy individuals. Additionally, one secondary aim was to establish the minimum detectable change (MDC) and the standard error of measurement for future clinical studies and interventions. **Methods:** At this reliability study, 74 individuals (15 individuals from the neck pain and 17 from the neck control group; 21 individuals from low back pain and 21 from the low back control group). PPT was measured in the neck region (suboccipital, trapezius and supraspinal muscles) and in the lower back region (paraspinal muscles in the levels of L1, L3 and L5). Intrarater reliability was assessed using Intraclass Correlation Coefficient and Bland-Altman. **Results:** Excellent intra-rater reliability was observed for both (ICC of 0.874 for the neck pain *versus* ICC of 0.895 in neck control group; ICC of 0.932 for the low back pain group *versus* ICC of 0.839 for the control group). A small bias was observed for all groups (-0.08 for the neck pain group *versus* 0.10 in the control group; and 0.32 in low back pain group *versus* 0.44 in the control group). Minimum detectable change of 0.63 kgf of neck pain and 1.21 kgf of low back pain was calculated. It was found difference in PPT between pain and control groups ($p < 0.05$). **Conclusion.** It may be suggested that the protocol with Pain Pressure Threshold is reliable and able to discriminate individuals with and without neck and low back pain with a minor

measurement error. Therefore, this method may be used to detect possible progress after interventions in patients with neck or low back pain.

Keywords: Neck Pain, Low Back pain, Pain Pressure Threshold, Test Reproducibility, Pain Measurement.

INTRODUCTION

Neck and low back pain are common musculoskeletal disorders (MSD), affecting people from different ages leading to several medical visits and work absenteeism [1,2].

Considering that pain is a multidimensional phenomenon with a subjectivity component, differences in pain intensity in similar conditions may be reported [3]. These contrasting results may be explained through data from diverse sources such as self-reported questionnaires or visual analogue scale.

The usual problem of these instruments is the lack of standardized evaluation methods, which may rise difficulties to understand data and to prevent clinicians to assess the real improvement of interventions [4,5]. Therefore, the inclusion of more objective measures of pain may be helpful for both research and clinical practice.

Pain Pressure Threshold (PPT) may be defined as the threshold at which gradually increasing pressure causes pain [6, 7]. Despite it is not a direct method to assess pain, PPT is decreased in a variety of musculoskeletal pain conditions [8,9] and it may be applied to different muscle regions [10], giving indirect evidence regarding pain status. Thus, it may be extremely useful in determining the therapeutic effects and follow-up of some MSD, especially neck and low back pain [11-14].

PPT has been already proven to be reliable in patients with acute conditions. However, there is great variability between the evaluation methods and the results observed as well as missing data confirming its reliability in chronic conditions [14].

Reliability is an important issue in classification, scaling and instrument development as well as clinical studies [15]. Reliability may be defined as the ratio of variability between subjects (e.g., patients) or objects (e.g., computed tomography scans) to the total variability of all measurements in the sample, being the ability of a

measurement to differentiate among subjects or objects. Therefore, the Intra-rater agreement/reliability (also referred to as test– retest) may be understood as the same rater, using the same scale, classification, instrument or procedure to assesses the same subjects or object at different times [16]. Results of reliability studies provide information about the amount of error inherent in any diagnosis, score, or measurement, where the amount of measurement error determines the validity of the study results or scores [16].

Hence, the aim of this study was to determine the reliability of pain pressure threshold in the neck and low back regions to discriminate among individuals with neck or low back pain from healthy individuals. Additionally, one secondary objective was to establish the minimum detectable change (MDC) and the standard error of these measures for future clinical studies and interventions.

METHODS

Study Design and Ethical Procedures

This cross-sectional study (intra-rater reliability) was based on the GRRAS (Guidelines for Reliability and Reporting Agreement Studies) checklist [15].

This study was approved by the Institutional Ethics in Research Committee (Protocol # 913643). All procedures performed were in accordance with the Declaration of Helsinki and all participants agreed with the research objectives and signed an informed written consent.

Sample Size Calculation

Walter and colleagues [17], provided a robust mathematical approach to estimating the required number of participants for reliability studies. The hypothesis

was that the test-retest reliability would be clinical relevance if at least 0.7 level of Intra Class Coefficient was detected. Using this information along with 80% of statistical power and 95% of confidence interval ($p < 0.05$), it was calculated that the minimum sample size for each group should be 12 individuals. Considering possible dropouts, a minimum number of 14 individuals was recommended to test the null hypothesis of this study.

Sample

74 subjects with low back or neck pain with their respective control groups were enrolled in this study and selected from the community.

Neck pain was defined as the pain perceived as arising in a region bounded superiorly by the superior nuchal line, laterally by the lateral margins of the neck, and inferiorly by an imaginary transverse line through the T1 spinous process [18,19]. The inclusion criteria for the neck pain group was: to present non-specific neck pain with average to moderate intensity (VAS 4-7/10) in a period greater than three months [19], between 18-40 years old and that agreed to take part in the study. The criteria for the neck control group was: to not present neck pain, between 18-40 years old and that agreed to take part in the study.

Regarding chronic lower back pain, it is defined as a pain of a non-mechanical origin in the low back are with more than 3 months of symptoms [20]. The inclusion criteria for the group with low back pain were: age between 18 to 40 years old, volunteer agreement to join the study, to present low back pain of mechanical origin with average to moderate intensity (VAS 4-7/10) for at least three months. For the low back control group, the criteria were: matched age from the low back pain group, absence of low back pain and that agreed to take part in the study.

Participants who underwent previous back surgery were excluded, as well as the ones that used chronically some type of medications with possible effect on pain discrimination (analgesics, benzodiazepines, antidepressants, antiepileptic drugs and anti-inflammatories) within 6 months before the assessment. All subjects reported no pain or neurological disorder in the upper limbs, previous surgery, and historical of injury 3 months prior to the assessments of this study. The subjects were asked not to use stimulants, drugs, alcohol or participate in physical activity 8 hours before the assessment.

Procedures

Initially, participants answered a questionnaire containing demographic information (age, gender, height, weight, medication consumption, symptoms frequency and educational level).

The evaluations in the cervical region were carried out on the sub-occipital, trapezius and supraspinal muscles bilaterally (Figure 1). While for the lumbar spine, the evaluations were carried out on the paraspinal muscle bellies (longissimus back and erector spinae) in the levels of L1, L3 and L5 bilaterally (Figure 1). The order of evaluation was standardized from the uppermost point and to the bottom, both in the cervical and lower back regions. The interval between each application in the pre-determined points was between 30-60 seconds. Initially, the participant was familiarized with the test with the application of pressure on the muscle belly of the biceps femoris. The interval between the two evaluations was 24 hours to evaluate the intra-rater reliability. All evaluations were conducted in a laboratory with controlled temperature (24°C) in the same period of the day (2pm-4pm) by an experienced (more than 5 years of clinical experience) trained examiner with the same protocol for all individuals. The

examiner was blinded to the participant group (neck pain, low back pain or without these diseases).

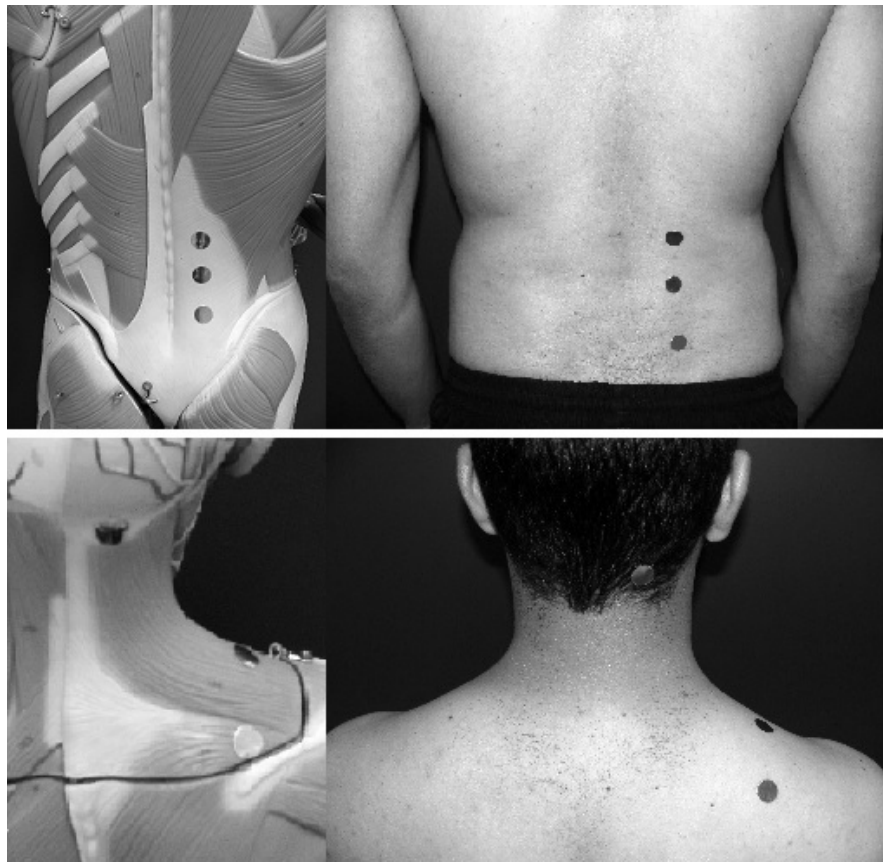


Figure 1. Points assessment of the PPT.

The evaluation of the PPT took place through an electronic algometer (EMG Brand System®, Model 330C, serial number 17E1658), properly calibrated and certified (658/13) according to the methods described by Scott et al. [21]. The algometer consists of one probe of 1 cm of diameter connected to a pressure transducer.

Pressure was applied at right angles to the skin surface and steadily growing 1 kgf/cm²/s, up to a maximum of 10 kgf. Participants were instructed to rotate a rotary knob with a scale of 0 to 10, according to the intensity of the perceived pain during the application of pressure. At the time of application participants heard standardized

information as: "I will put pressure on your muscle and I want you to classify in the rotary knob the pain intensity whenever you start to feel it. "

Data Acquisition

The cut-off point used as a reference to determine the exact moment of pain intensity was 1.0, later analyzed after processing the data through routine in MatLab®, accurate to 0.001 seconds. In each participant, this protocol was applied 6 times (low back or neck region), one in each point already described above, and the mean of these pressures was used for further analysis.

Statistical Analysis

Statistical analysis was performed using IBM SPSS version 21.0 and G Power version 3.1.3, with an alpha level of 0.05. All variables were normally distributed, after Shapiro–Wilk test ($p > 0.05$). A paired t-test was used to assess the difference between the test and the retest (session one vs. session two).

To assess the test–retest reliability across the two sessions, intraclass correlation coefficients (ICCs) and standard error of measurement (SEM) were calculated based on two-way random effects model as described by Fleiss [22] and Shrout and Fleiss [23].

The ICC gives the ratio of variances due to differences between test-retest evaluation and we used the ICC classification proposed by Fleiss [22], whereas an ICC below 0.4 indicates “poor” reliability; between 0.40 and 0.75 “fair to good” reliability; and above 0.75 “excellent” reliability.

The SEM quantifies the precision of the individual measurements and gives an indication of the absolute reliability according to the following equation: $SEM = SD / \sqrt{(1 - ICC)}$, where SD is the standard deviation of the re-test scores [24].

The formula $SEM \times 1.96 \times .96 \times \sqrt{2}$ was also used to calculate the minimum detectable change (MDC), with a 95% confidence interval. The MDC established for each parameter represents the lower bound of the clinically significant change that can be expected after an intervention, being also referred to as the sensitivity to change [24].

The Bland-Altman plots were used to assess agreement between the measurements and the systematic differences. The graph presents the magnitude of disagreement (including systematic differences) [25,26]. To check the differences between pathological and control groups in the PPT, we used the first evaluation as a measure and the t-test for independent analysis was subsequently performed to calculate the effect size by testing d-Cohen [27]. We adopted a 95% confidence interval, alpha level of 5%, all data characterization and comparison are presented as mean and standard deviation.

RESULTS

We evaluated 74 individuals of both genders (30 men, 44 women). At this sample, 15 subjects had chronic non-specific neck pain and 17 constituted the cervical control group. On the other hand, 21 individuals had chronic non-specific low back pain and 21 constituted the low back control group. The data characteristics of the groups are shown in Table 1. No differences were observed regarding the side to side comparisons for all the tested groups (neck pain and low back pain) and their respective control groups and these data is represented in table 2. No differences among gender or age were observed within the groups (unpaired t test, $p > 0.05$).

Table 1. Data Characteristics of the sample.

Variables	Neck Pain	Neck Control	Low Back Pain	Low Back Control
	Mean $\pm$ SD	Mean $\pm$ SD	Mean $\pm$ SD	Mean $\pm$ SD
Age	25.5 $\pm$ 4.9	22.7 $\pm$ 6.0	27.2 $\pm$ 8.2	29.4 $\pm$ 4.5
Weight (kg)	68.1 $\pm$ 8.3	69.3 $\pm$ 7.8	70.7 $\pm$ 15.4	63.7 $\pm$ 12.6
Height (m)	1.7 $\pm$ 0.2	1.82 $\pm$ 0.2	1.66 $\pm$ 0.1	1.69 $\pm$ 0.1
BMI (kg/m ²)	23.5 $\pm$ 4.7	23.8 $\pm$ 4.0	25.4 $\pm$ 5.1	22.2 $\pm$ 3.6

Table 2. Side-to-side comparison for all tested groups.

Groups	Sites	Right Side Mean $\pm$ SD	Left Side Mean $\pm$ SD	p
Low Back Pain	L1	4.83 $\pm$ 1.95	4.53 $\pm$ 2.45	0.36
	L3	4.73 $\pm$ 1.86	4.77 $\pm$ 2.33	0.87
	L5	5.14 $\pm$ 2.93	5.14 $\pm$ 2.65	0.99
Low Back Control	L1	5.16 $\pm$ 1.37	5.25 $\pm$ 1.70	0.77
	L3	5.41 $\pm$ 1.85	5.54 $\pm$ 2.38	0.69
	L5	5.39 $\pm$ 1.88	5.67 $\pm$ 2.02	0.25
Neck Pain	Sub-occipital	2.86 $\pm$ 1.30	2.86 $\pm$ 1.11	0.70
	Trapezius muscle	3.29 $\pm$ 1.04	3.03 $\pm$ 1.52	0.68
	Supraspinal muscle	3.69 $\pm$ 1.50	3.89 $\pm$ 1.27	0.42
Neck Control	Sub-occipital	3.28 $\pm$ 1.32	3.51 $\pm$ 0.95	0.51
	Trapezius muscle	4.84 $\pm$ 1.49	4.48 $\pm$ 1.72	0.31
	Supraspinal muscle	5.27 $\pm$ 2.29	5.28 $\pm$ 2.06	0.92

High Intraclass Correlation Coefficients (ICC) with small standard error of the measurements were found in all groups, indicating that this protocol is reproducible ($p < 0.001$) and these data are shown in Table 3.

Table 3. Intraclass Correlation Coefficient and Standard Error of Measurements (SEM) for all tested groups.

Group	Intraclass Correlation (CI 95%)	SEM	p
Neck Pain	0.87 (0.62 – 0.96)	0.06	< 0.001*
Neck Control	0.89 (0.71 – 0.96)	0.06	< 0.001*
Low Back Pain	0.93 (0.83 – 0.97)	0.03	< 0.001*
Low Back Control	0.84 (0.60 – 0.93)	0.02	< 0.001*

* Statistically significant.

The minimum detectable change (MDC) was used to assess the variation observed by the error measurement and the values observed were: 0.63 kgf for neck pain while 1.21 kg was determined for low back pain.

When analyzing the degree of agreement through Bland-Altman plot (Figure 2), it was observed a bias of -0.08 (SD: 0.66) in the neck pain and a bias of 0.10 (SD: 0.91) in the control group. For the low back pain, the bias was 0.44 (SD: 0.85) in the low back pain and a bias of 0.32 (SD: 0.98) for the control group.

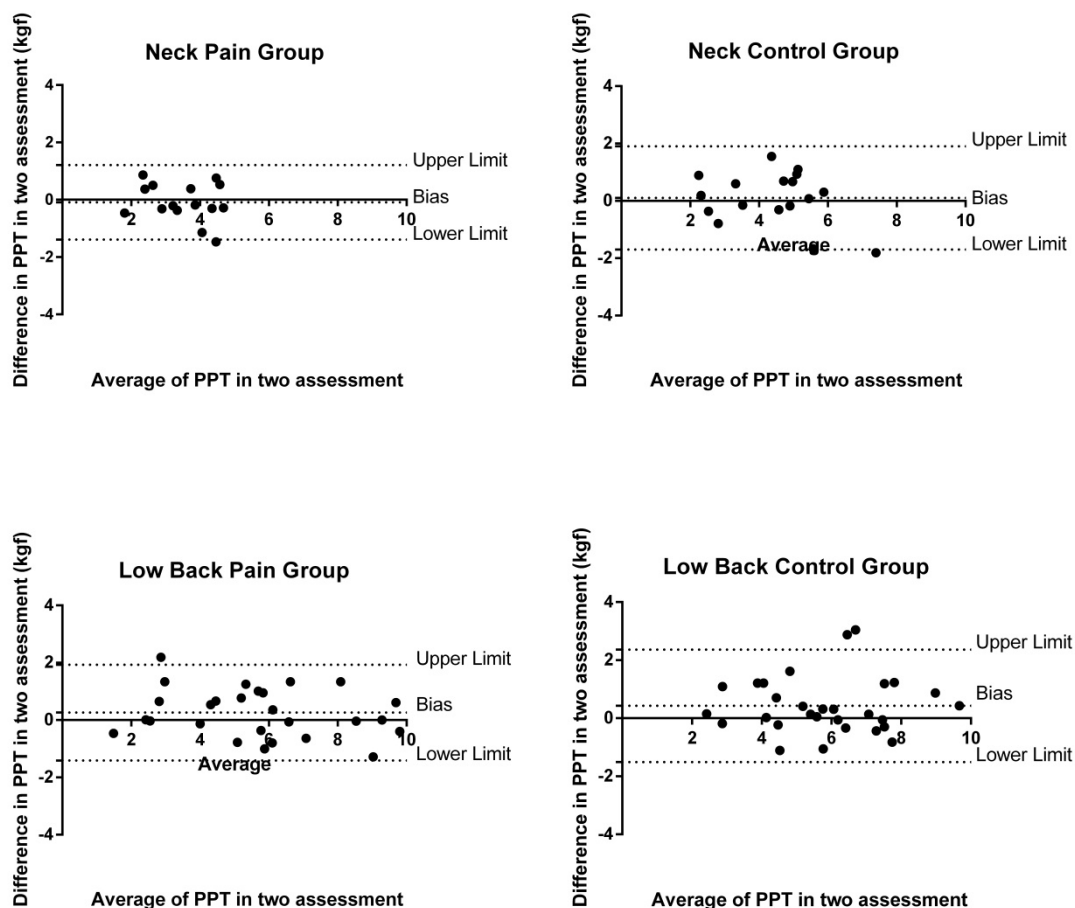


Figure 2 - Bland-Altman comparison of Pressure Pain Threshold (PPT) between each condition and their respective control group.

To test the discriminant validity of this method, the PPT between the pathological groups and their respective controls were compared. Concerning the neck

pain group, statistically significant differences were observed (neck group mean 3.47 ± 0.23 kgf *versus* control group mean: 6.87 ± 1.44 kgf; $p = 0.026$, $d = 3.44$). Furthermore, the same pattern was observed when comparing the low back pain group and control (low back pain group mean: 4.88 ± 1.61 kgf *versus* low back control group: 6.87 ± 1.44 kgf, $p=0.001$; $d = 1.30$), with the data presented in Figure 3.

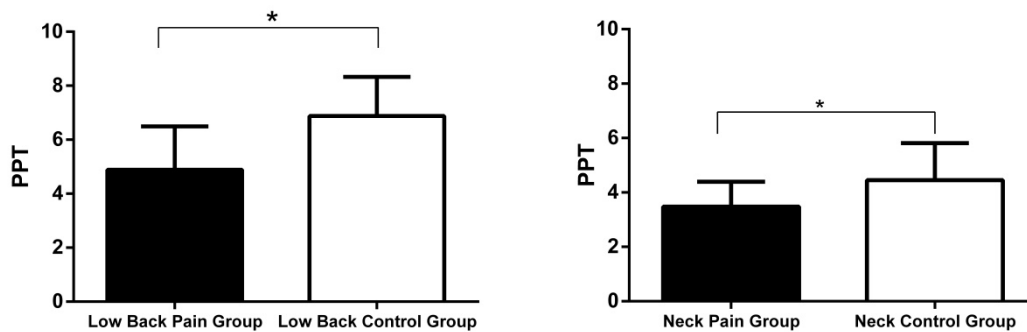


Figure 3. Comparison of Pressure Pain Threshold (PPT) between each pathological group and their respective control. *indicates statistically significant difference between the means ($p < 0.05$).

A Receiver Operator Curve analysis was performed to verify what is the cut-off point of PPT to discriminate individuals with or without low back pain and it was determined that 6.6 is the cut-off point, with an area under the curve of 0.76, reaching the an accuracy level (Sensitivity: 80.65% and Specificity: 53.23%). On the other hand, for the neck pain group the area under the curve calculated was 0.67. Despite it is statistically significant ($p=0.01$), it had not reached the minimum accuracy level and, therefore, the cut-off point was not determined.

DISCUSSION

This study analyzed the reliability of PPT and the discriminatory capacity of this method to identify individuals with neck and low back pain. The Bland-Altman plot showed that the PPT evaluation method has high agreement, regardless of the individual's condition [26]. The ICC has demonstrated excellent reliability in all the conditions tested [27]. In addition, it was observed that the method has discriminant validity, because it presents statistically significant differences between the pathological groups and their respective controls, with strong effect size [25]. These data agree with Jorgensen et al [28] and Walton et al [13] who found good reliability when using the PPT to discriminate patients with neck pain from control individuals. These authors have also concluded that the algometry is quite simple, and it can be performed by experienced and inexperienced evaluators after just one hour of training.

Our findings achieved accurate values even with 24-hour intervals, which is a positive aspect once reliability evaluations on separate days may change a lot [13,14] because sometimes is difficult to determine the exact moment when the pain starts probably caused by the bias of the evaluator's reaction time in different groups [5,14]. However, this aspect was controlled in this study because all data analysis was carried out precisely at 0.001 second.

As the MDC was small and in agreement with other studies [13,17, 27], one can assume that a minor variation due to measurement error has occurred. Thus, this assessment can be used for clinical purposes, in order to determine any improvement related an intervention.

Moreover, it was observed that individuals with neck pain have lower PPT as evidenced in other studies, regardless of the age of the subjects [17, 19]. This may

indicate peripheral nociceptive hypersensitivity caused by the neck pain [29]. Moreover, PPT has shown good validity when compared to pain and disability questionnaires [30].

The same discriminant validity was also noticed in low back pain since they had lower PPT when compared to individuals without the disease (mean 4.88 *versus* 6.87), as observed in other studies [31,32]. This evidence is also reinforced by the data from ROC curve, whereas it was determined a possible cut-off point of 6.6, indicating that in individuals with low back pain the estimated values should be lower than 6.6.

This may be explained by the fact that injured tissues release several inflammatory mediators, which excite nociceptors in the injury area, maintaining the local sensory excitation and nociceptive hypersensitivity [33]. Thus, there will be an increased sensitivity to mechanical stimulation and consequently PPT will suffer a decrease [4]. This process, known as peripheral sensitization, is expressed with spontaneous heating, extension of neuronal receptive area, increased sensitivity to mechanical stimulation and spontaneous reduction of the threshold [34].

The strength of this approach is that pain pressure threshold are accurate measures to assess pain in an indirect way at different spine regions. Moreover, this method could be applied to other cases of musculoskeletal disorders. Additionally, as a minor minimum detectable change was observed, this one can assume that a minor variation due to measurement error. Therefore, this parameter may be used for clinical purposes since a value above the MDC may be understood as clinically significant.

On the other hand, we can point as limitation of this study a small sample used and a sample mainly composed by young adults, which decreases the external validity of these finding. However, recent studies have been reported that neck and low back pain are being identified at earlier age [35]. Moreover, it is important to remind that pain pressure threshold is an indirect and somewhat complex method to assess pain.

Therefore, we reinforce the need of futures studies to confirm the hypothesis shown in this article.

The interpretation of the reported pain during algometry is somehow complex, since the nociceptive system may operate in different states of sensitivity and excitability [35]. In addition, changes in tissue sensitivity may occur in response to neurobiological and biopsychosocial factors [36]. Thus, biopsychosocial disorders can perpetuate or even exacerbate nociceptive hypersensitivity [37], resulting in a global and diffuse experienced pain [35] in several chronic pain conditions.

CONCLUSION

Pain Pressure Threshold evaluation is reliable and able to discriminate individuals with and without neck and low back pain with a minor measurement error. Therefore, this method may be used to detect possible progress after interventions in patients with neck or low back pain.

REFERENCES

1. Huisstede BM, Wijnhoven HA, Bierma-Zeinstra SM, Koes BW, Verhaar JA, Picavet S (2008). Prevalence and characteristics of complaints of the arm, neck, and/or shoulder (CANS) in the open population. *Clin J Pain*. 24:253–259.
2. Violante FS, Fiori M, Fiorentini C, Risi A, Garagnani G, Bonfiglioli R, Mattioli S (2004). Associations of psychosocial and individual factors with three different categories of back disorder among nursing staff. *J Occup Health* 46, 100-8.
3. O'Neill S, Graven-Nielsen T, Manniche C, Arendt-Nielsen L (2014). Reliability and validity of a simple and clinically applicable pain stimulus: sustained mechanical pressure with a spring-clamp. *Chiropractic & Manual Therapies* 22:30.
4. Sullivan M (2008). Toward a biopsychomotor conceptualization of pain: implications for research and intervention. *Clin J Pain*. 24:281–290.

5. Paungmali A, Silitertpisan P, Taneyhill K, Pirunsan U, Uthaikhup S (2012). Intrarater reliability of pain intensity, tissue blood flow, thermal pain threshold, pressure pain threshold and lumbo-pelvic stability tests in subjects with low back pain. *Asian journal of sports medicine*. 3:8.
6. Sullivan M (2008). Toward a biopsychomotor conceptualization of pain: implications for research and intervention. *Clin J Pain*. 24:281–290.
7. Finocchietti S, Takahashi K, Okada K, Watanabe Y, Graven-Nielsen T, Mizumura K (2013). Deformation and pressure propagation in deep tissue during mechanical painful pressure stimulation. *Med BiolEngComput*. 51:113–122.
8. Arendt-Nielsen L, Morlion B, Perrot S, Dahan A, Dickenson A, Kress HG et al. (2018). Assessment and manifestation of central sensitisation across different chronic pain conditions. *Eur. J. Pain* 22 (2), 216–241.
9. Cruz-Almeida Y, Fillingim RB (2014). Can quantitative sensory testing move us closer to mechanism-based pain management? *Pain Med*. 15 (1), 61–72.
10. Takahashi K, Taguchi T, Itoh K, Okada K, Kawakita K, Mizumura K (2005). Influence of surface anesthesia on the pressure pain threshold measured with different-sized probes. *Somatosensory & motor research*, 22:299-305.
11. Fischer AA (1986). Pressure threshold meter: its use for quantification of tender spots. *Arch Phys Med Rehabil*. 67:836–838.
12. Teys P, Bisset L, Vicenzino B (2008). The initial effects of a Mulligan's mobilization with movement technique on range of movement and pressure pain threshold in pain-limited shoulders. *Manual therapy*. 13: 37-42.
13. Sterling M, Pedler A, Chan C, Puglisi M, Vuvan V, Vicenzino B (2010). Cervical lateral glide increases nociceptive flexion reflex threshold but not pressure or thermal pain thresholds in chronic whiplash associated disorders: a pilot randomised controlled trial. *Manual therapy*. 15:149-153.
14. Walton D, MacDermid J, Nielson W, Teasell R, Chiasson M, Brown L (2011). Reliability, Standard Error, and Minimum Detectable Change of Clinical Pressure Pain Threshold Testing in People With and Without Acute Neck Pain. *Journal of Orthopaedic& Sports Physical Therapy*. 41: 644-650.

15. Kottner J, Audigé L, Brorson S, Donner A, Gajewski BJ, Hróbjartsson A, et al (2011). Guidelines for reporting reliability and agreement studies (GRRAS) were proposed. *International journal of nursing studies*. 48:661-671.
16. Streiner, D.L., Norman, G.R., 2008. *Health Measurement Scales: A Practical Guide to Their Development and Use*, 4th ed. Oxford University Press, Oxford.
17. Walter, S.D., Eliasziw, M., Donner, A. (1998). Sample size and optimal designs for reliability studies. *Statistics in Medicine*, 17, 101-110.
18. Bogduk N (2003). The anatomy and pathophysiology of neck pain. *Physical and Medicine and Rehabilitation Clinics of North America* 14: 455-472.
19. Uthakhup S, Prasert M, Paungmali A, Boontha K (2015). Altered Pain Sensitivity in Elderly Women with Chronic Neck Pain. *PLoS One*. 10: e0128946
20. Rosenberg S (2008). Chronic low back pain: definition and treatment. *La Revue du Praticien* 58(3): 265-72.
21. Scott D, Jull G, Sterling M (2005). Widespread sensory hypersensitivity is a feature of chronic whiplash-associated disorder but not chronic idiopathic neck pain. *Clin J Pain*. 21:175–181.
22. Fleiss JL (2011). *The design and analysis of clinical experiments*. John Wiley and Sons. Wiley Classics Library 73.
23. Shrout PE, Fleiss JL (1979). Intraclass Correlations: uses in assessing rater reliability. *Psychological Bulletin* 86: 420–428.
24. Norman GR, Streiner D. *Biostatistics: the bare essentials*. 4th. Edition: People's Medical Publishing House USA, 2014.
25. Bland JM, Altman DG (1986). Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet*. 1: 10
26. Fleiss JL, Levin B, Paik MC (2003). *Statistical Methods for Rates and Proportions*. Hoboken. ed. New Jersey: John Wiley & Sons, 2003.
27. Cohen, J (1988). *Statistical power analysis for the behavioral sciences*. (Hillsdale, NJ: Lawrence Earlbaum Associates).
28. Jorgensen R, Ris I, Falla D, Jull-Kristensen B (2014). Reliability, construct and discriminative validity of clinical testing in subjects with and without chronic neck pain. *BMC MusculoskeletalDisord*. 15: 408.

29. Cavanaugh JM, Lu Y, Chen C, Kallakuri S (2006). Pain generation in lumbar and cervical facet joints. *J Bone Joint Surg.* 88:63–67.
30. Goolkasian P, Wheeler AH, Gretz SS (2002). The neck pain and disability scale: test–retest reliability and construct validity. *The Clinical journal of pain.* 18:245-50.
31. Giesbrecht RJS, Battié MC (2005). A comparison of pressure pain detection thresholds in people with chronic low back pain and volunteers without pain. *Physical Therapy.* 85:1085-92.
32. Peters ML, Schmidt AJ, Van den Hout MA, Koopmans R, Sluiter ME (1992). Chronic back pain, acute postoperative pain and the activation of diffuse noxious inhibitory controls (DNIC). *Pain.* 50:177-187.
33. Dray A (1997). Kinins and their receptors in hyperalgesia. *Canadian journal of physiology and pharmacology.* 75:704-712
34. Dubner R, Ren K (1999). Endogenous mechanisms of sensory modulation. *Pain.* 82:S45-S53.
35. Prathivadi Bhayankaram N, Lacey RJ, Barnett LA, Jordan KP, Dunn KM. Musculoskeletal consultations from childhood to adulthood: a longitudinal study. *J Public Health (Oxf).* 2019.
36. Woolf CJ, Safieh-Garabedian B, Ma QP, Crilly P, Winter J (1994). Nerve growth factor contributes to the generation of inflammatory sensory hypersensitivity. *Neuroscience.* 62:327-331.
37. Carr DB, Goudas LC (1999). Acute pain. *The Lancet.* 353:2051-2058.
38. Raja SN, Campbell, JN, Meyer, RA (1984). Evidence for different mechanisms of primary and secondary hyperalgesia following heat injury to the glabrous skin. *Brain.* 107:1179-88.

5.2 Artigo 2 – Em preparação para o periódico Molecular pain

ARTICLE TITLE: Polymorphisms of the Catechol-O-Methyltransferase, serotonin 5HTR2A receptor and CDX2A Vitamin D receptor genes in Fibromyalgia in women patients

Carlos A. M. Zicarelli^{1,2}, Karen B.P. Fernandes ^{1,3}, Regina Célia Poli-Frederico^{2,3}

¹ Rehabilitation Research Laboratory, University of Northern Parana (UNOPAR), Londrina-PR, Brazil.

² Assistant Professor, School of Medicine, Pontifical Catholic University of Parana (PUCPR), Londrina-PR, Brazil.

³ Associate Professor, Doctoral Program in Rehabilitation Sciences UEL/UNOPAR, Londrina-PR, Brazil.

Corresponding author: Carlos Alexandre Martins Zicarelli

Rehabilitation Research Laboratory, University of Northern Parana (UNOPAR) and N3 Clinic Neurology, Neurosurgery and Pediatric Neurology.

Email: carloszicarelli@gmail.com

Rua Julio Estrela Moreira, 550

CEP: 86015-070 - Londrina (Paraná), Brazil.

Acknowledgements: We would like to thank Karen Parron B. Fernandes for the statistical analysis.

Conflict of interest: The authors declare that the research was conducted without any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

Abstract

Fibromyalgia is a chronic pain syndrome with a multifactorial etiology such as musculoskeletal, psychogenic and genetic background. The objective of this study was to investigate the influence of the single nucleotide polymorphisms (SNPs) rs4680 (G/A) on the catechol-O-methyltransferase gene, 5-hydroxytryptamine (serotonin) 2A (5-HT2A) receptor (rs6311 -1438G/A) and CDX2 Vitamin D receptor (VDR) on fibromyalgia (FM) in women. *Methods:* In this observational study, 51 women were evaluated belonging to the group with FM (52±12 years). A Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ), Beck Depression Inventory (BDI) and Beck Anxiety Inventory (BAI), Body Index Mass (BMI), Visual Analog Scale (VAS), Sitting-Rising Test (SRT) data were collected, as well as data relating to the Symptom Severity Scale and Generalized Pain Index and peripheral blood samples for DNA extraction; genotype analyses were performed using PCR-SSP. The chi-square or Fisher Exact tests were used for possible associations between the variables; the T-test for independent samples was used to compare the averages among the groups; *Results:* No statistically significant association between the isolated genotypes and FM variables was observed. However, when the allelic combinations of the evaluated genes were carried out, there was a statistically significant association between worst-case prognosis in anxiety ($p= 0.019$) and FIQ ($p= 0.017$) with GG or GA allelic combinations.

Conclusion: This study demonstrates that women with FM, who have the AA/A genotype or A-allele in COMT gene, in 5-HT2A gene and in CDX2 VDR gene, present a better outcome in relation to anxiety and the FIQ score.

Keywords: Fibromyalgia; Women; Genetic Polymorphism; Pain; Catechol-O-methyltransferase enzyme; Serotonin; 5-HT2A receptor; Vitamin D; CDX2 receptor.

Introduction

The syndrome of fibromyalgia (FM) is usually generalized chronic musculoskeletal pain and is also associated with symptoms of fatigue, sleep and mood disorders, morning stiffness and psychological disorders [1]. It is considered to be the second most common rheumatological disorder, affecting 2.5% of the Brazilian population [2] and approximately 2% of the world's population, primarily affecting women over 35 years of age [3].

The etiology of FM may be related to environmental, hormonal or genetic factors [4]. Studies show that the pathophysiology of the syndrome is linked to abnormalities in the pain processing mechanism of the central nervous system, exhibiting dysfunctions in neurotransmitters which can result in both under-activity of inhibitory pain pathways and hyper-excitability of pain-processing pathways. These abnormalities may be related to genetic predisposition, triggered by physical or psychological stress [5].

Studies have associated FM with a genetic susceptibility directly related to the serotonergic, dopaminergic and catecholaminergic systems [6]. The catechol-O-methyltransferase enzyme (*COMT*) works by inactivating the catecholamines and mutations in the gene that encodes this protein, and has been shown to be related to the symptoms of FM [7]. The *COMT* gene may exhibit genetic abnormalities, such as single nucleotide polymorphisms (SNPs) implicated in or related to chronic pain.

The most researched SNP of the *COMT* gene is Val158Met (G/A) *rs4680* [8], the literature showing that individuals carrying the A-allele have higher sensitivity to post-surgical pain [9], fibromyalgia [10,11], arthritis [12] and signs of depression [13]. A study analyzing the polymorphism of serotonin receptors and the *COMT* gene in patients with fibromyalgia, produced significant results compared with the control group, in which patients with fibromyalgia exhibited a higher frequency for the L/L genotype (Met158Met), demonstrating that individuals with this genotype may be more susceptible to this syndrome, as this genotype encodes an enzyme incapable of metabolizing catecholamines [14]. However, other studies found no association of chronic generalized pain or other types of chronic musculoskeletal pain with SNP in the *COMT* gene [15], illustrating that this investigation is necessary for a better understanding of the role of the polymorphism in the *COMT* gene in the origins and/or severity of FM. Serotonin (5HT or 5-hydroxytryptamine) is the most important neurotransmitter in the central nervous system and plays a role in pain response, depression, anxiety and sleep disturbances [33]. The human 5-HT_{2A} receptor is mapped to chromosome 13q14-21 [14]. A silent genetic polymorphism of the

5-HT_{2A} receptor gene was defined by a T to C transition at position 102, and a novel G to A base change at position – 1438 in the promoter region [15]. As a result, an alteration was observed in the amino-acid sequence of the protein between the 102T/C polymorphism in psychogenic disorders such as depression, anxiety and schizophrenia [16]. It is suggested that Vitamin D plays a role in 5HT and dopamine release, both of which are mostly proposed as being involved in the physiopathogenesis of FM. Recently, there have been reports of suggestions that Vitamin D receptor polymorphisms play a role in widespread chronic pain and FM syndrome (Marsali).

Chronic pain, FM and psychogenic disorders can be due to a common underlying abnormality which, according to the theories of depression and anxiety, is most probably related to the catecholaminergic, serotonergic or neuroendocrinological widespread chronic pain. The objective of the present study was to analyze the relationship between the SNP of the *COMT* Val158Met (G/A) *rs4680* gene, 5-HT_{2A} receptor and CDX2 VDR gene in women with FM.

Methods

The study was approved by the Human Research Ethics Committee at the University of Northern Paraná (UNOPAR) under protocol no. 3.057.780 and the individuals taking part in the study signed a Free and Informed Consent agreement.

Study design

The study was observational with a quantitative approach. A convenience sample was composed of women with FM (18-80 years old) and clinically diagnosed with FM by a neurology specialist, following the 2011 guidelines from the American College of Rheumatology (ACR) [16].

Participants' sociodemographic and anthropometric data were collected, as well as data relating to physical activity, the Sitting-Rising test, Fibromyalgia Impact Questionnaire, the Beck Depression and Anxiety Inventory, Visual Analog Scale (VAS) for pain, Symptom Severity Scale and Generalized Pain Index [17,18,19].

For the genotype analysis, peripheral blood samples were collected in a 5mL Vacutainer tube containing EDTA. Twenty-nine patients in the *COMT* group were selected and 51 patients for 5HTR_{2A} and VDR analyses. DNA extraction was performed based on the Salting-out protocol described by John et al. [20].

After DNA extraction, genotyping was performed for the G/A polymorphism of the *COMT* *rs4680* gene, using the polymerase chain reaction with specific primers for polymorphic sequences (PCR-SSP). The reactions were conducted in a final volume of 10 µL containing a 1x buffer, 2.5mM of MgCl₂, 10mM of dNTPs, 10mM of each primer and 1.25µL Taq polymerase DNA. The following primers were used to amplify the target fragments: COMT-A, 5'-TggTggATTTCgCTggCA-3' and 5'-ACACCCATACAAGcaTTCATCAgTT-3'; and COMT-G, 5'gCATgCACACCTTgTCCTTCAC3' and 5'-TgAgCATAgAggCTAAgggACCAT-3'. Cycling was performed as follows: heating for 1 minute at 96°C, then at 96°C for 20 seconds, 70°C for 45 seconds for the first 5 cycles, followed by 21 cycles at 96°C for 25 seconds, 65°C for 50 seconds and 72°C for 30 seconds each and then 21cycles at 96°C for 30 seconds, 55°C for 60 seconds and 72°C for 90 seconds, followed by a final phase of 2 minutes at 20°C. For analysis of the results, 1% agarose gel electrophoresis was used, the size of the amplified protocol being 455 pb for the G-allele and 322 pb for the A-allele. The Genotyping of 5-HT2A (rs6311) receptor gene polymorphism in the -1438G/A was determined by PCR-RFLP (polymerase chain reaction - restriction fragment length polymorphisms)'. The following primers were used in PCR reactions: 5'-AAG CTC CAA GGT AGC AAC AGC- 3' forward and 5' – AAC CAA CTT ATT TCC TAC CAC – 3'reverse. PCR was carried out in a total volume of 25 µl with 50ng DNA, 20pmol of each primer, 1.5mM Mg Cl₂, and 1.0U Taq polymerase TaqMan® (Applied Biosystem, Foster City, USA). The amplification conditions were initial denaturation at 95°C for 2 minutes and amplification was performed via 35 cycles of denaturation at 95°C for 60 seconds, annealing at 61°C for 45 seconds, and extension at 72°C for 45 seconds. The reaction ended with a final extension at 72°C for 7 minutes. The genotyping of CDX2 of VDR was done with the DNA amplifying fragments by PCR and a real time TaqMan® (Applied Biosystem, Foster City, USA) was also used. One reaction consisted of a final volume of 10µL: 5.25 µL of Taqman® Genotyping Master Mix (1x), 0.5 µL of probe (1x) (Applied Biosystem, Foster City, USA), and 3.25 µL of ultrapure Mili water- Q® and 1µL of DNA (30ng/ µL). The Rotor-Gene Q® real-time thermal cycler (Qiagen, Germany) was used with the 60°C cycle for 30 seconds (initial denaturation), 95°C for 15 seconds (denaturation), 60°C for 1 minute 30 seconds (pairing of primers and extension), and a final extension cycle of 60°C for 30 seconds. For the SNP allele discrimination, the Rotor-Gene Q- Pure Detection Software version 2.0.3 (Qiagen, Germany) was used.

Statistical Analysis

Data was analyzed using the Statistical Package for Social Sciences (SPSS) program, version 2.1. Categorical variables were expressed in absolute and relative frequencies and continuous variables as means and standard deviations. The chi-squared test, Fisher's exact test and the odds ratio were used to check the association between race and genotype frequency for fibromyalgia, and Kendall's τ coefficient for a correlation between fibromyalgia patients and age, with a confidence interval of 95% and a significance level of 5% ($p < 0.05$). To analyze the combination of the alleles of the *COMT*, *5HT2RA* and *VDR* genes, the following division was performed into two categories: a) wild alleles of all the analyzed genes called "Best combination", into which the following alleles were allocated: allele A of the gene *COMT* + allele A of the *5HT2RA* gene + allele A of the *CDX2 VDR* gene; b) all other combinations between the SNP alleles studied were allocated to a second group called "other combinations".

Results

The demographic characteristics of the patients and the genotyping are displayed in Table 1. The mean age of the patients was 52.1 years, who were predominantly white women (78.4%). Most of the patients were overweight (40.8%) and the majority (96.0%) had at least one comorbidity, for example hypertension, diabetes mellitus, asthma or a rheumatologic disease. In terms of muscle strength (Sitting-Rising test), low performance was predominant (76.4%). The mean FIQ score was 6.5 ± 0.3 . The VAS score was considered severe (7-10) in 78% and moderate (4-6) in 22%. Depression (BDI) was moderate to severe in 43.1% and anxiety (BAI) was moderate in 30.6%. The genotyping of *COMT*, *5HT2A* and *VDR CDX2* are displayed in table 2.

Table 1 – Distribution of socio-demographic characteristics, physical activity practice, functional test, genotypic and allelic frequency in women with fibromyalgia (n = 51)

Variables	N	%
Age		
Mean ± SD	52.1±10.9	-
Race		
White	40	78.4
No white	11	21.6
BMI		
Eutrophic	17	32.7
Overweight	21	40.8
Obesity	13	26.5
Mean ± SD	28.1±0.7	
Comorbidities		
Yes	49	96.0
No	2	4.0
Physical Activity		
Yes	43	84.0
No	8	16.0
Muscular strenght (MSLL)		
Low Performance	39	76.4
Normal Performance	11	21.6
High Performance	1	2.0
FIQ		
Mean ± SD	6.5±0.3	
VAS		
Moderate (4-6)	12	22.0
Intense (7-10)	39	78.0
Mean ± SD	11.9±3.7	
Beck Depression Inventory		
Minimum (0-9)	7	13.7
Light to Moderate (10-18)	10	19.6
Moderate to Severe (19-29)	22	43.1
Severe (30-63)	12	23.5
Mean ± SD	22.4±11.3	
State Anxiety Inventory		
Minimum (0-9)	10	19.6
Light to Moderate (10-18)	10	19.6
Moderate to Severe (19-29)	16	29.4
Severe (30-63)	15	27.5
Mean ± SD	24.4±14.5	
Genotypic frequency 5HTR2A		
GG	18	
AA	10	36.7
GA	23	20.4
		42.9
Genotypic frequency COMT		
GG	12	41.4
AA	05	17.2
GA	12	41.4
Genotypic frequency VDR		
GG	18	35.3
AA	02	3.9
GA	31	60.8
Allelic combination		
Better condition	15	29.4
Others conditions	36	70.6

Table 2. Genotypic frequency of COMT, 5HTR2A and VDR genes

VARIABLES	GENOTYPIC FREQUENCY COMT			P VALUE	GENOTYPIC FREQUENCY 5HTR2A			P VALUE	GENOTYPIC FREQUENCY VDR			P VALUE
	AA	GG	AG		GG	AA	GA		AA	GG	AG	
	N (%)	N (%)	N (%)		N (%)	N (%)	N (%)		N (%)	N (%)	N (%)	
BMI												
Eutrophic	1(25.0)	5(45.5)	3(25.0)	0.834	6 (33.3)	3 (33.3)	7 (35.0)	0.263	0 (0.0)	6 (37.5)	10 (32.3)	0.862
Overweight	1(25.0)	3(27.3)	4(33.3)		5 (27.8)	3 (33.3)	11 (55.0)		1 (50.0)	6 (37.5)	13 (41.9)	
Obesity	2 (50.0)	3 (27.3)	5 (41.7)		7 (38.9)	3 (33.3)	2 (10.0)		1 (50.0)	4 (25.0)	8 (25.8)	
Visual Analogic Score												
Moderate	3 (60.0)	3 (25.0)	2 (16.7)	0.184	1.0 (5.6)	3 (30.0)	7 (22.9)	0.082	1 (50.0)	3 (17.6)	7 (22.6)	0.575
Severe	2 (40.0)	9 (75.0)	10 (83.3)		17 (94.4)	7 (70.0)	13 (65.0)		1 (50.0)	14 (82.4)	24 (77.4)	
McGill												
Low	-	-	-	0.564	0	0	1 (5.0)	0.580	0	0	1 (5.0)	0.822
Moderate	0	2 (16.7)	1 (8.3)		1 (5.6)	2 (20.0)	2 (10.0)		1 (5.6)	2 (20.0)	2 (10.0)	
Severe	5 (100)	10 (83.3)	11 (91.7)		17 (94.4)	8 (80.0)	17 (85.0)		17 (94.4)	8 (80.0)	17 (85.0)	
Beck Depression Inventory												
Minimum (0-9)	0	2 (16.7)	0	0.179	3 (16.7)	1 (10.0)	3 (14.3)	0.425	0	1 (5.6)	6 (19.4)	0.153
Low to Moderate (10-18)	1 (20.0)	2 (16.7)	2 (16.7)		2 (11.1)	4 (40.0)	4 (19.0)		0	3 (16.7)	7 (22.6)	
Moderate to Severe (19-29)	3 (60.0)	2 (16.7)	8 (66.7)		6 (33.3)	4 (40.0)	10 (47.6)		0	9 (50.0)	13 (41.9)	
Severe (30-63)	1 (20.0)	6 (50.0)	2 (16.7)		7 (38.9)	1 (10.0)	4 (19.0)		2 (100)	5 (27.8)	5 (16.1)	
Beck Anxiety Inventory												
Minimum (0-9)	0	4 (33.3)	1 (8.3)	0.188	1 (5.6)	3 (30.0)	6 (31.6)	0.160	1 (50.0)	2 (11.8)	7 (23.3)	0.783
Low to Moderate (10-18)	1 (20.0)	1 (8.3)	4 (33.3)		6 (33.3)	1 (10.0)	3 (15.8)		0	4 (23.5)	6 (20.0)	
Moderate (19-29)	1 (20.0)	2 (16.7)	5 (41.7)		4 (22.2)	5 (50.0)	5 (26.3)		0	6 (35.3)	9 (30.0)	
Severe (30-63)	3 (60.0)	5 (41.7)	2 (16.7)		7 (38.9)	1 (10.0)	5 (26.3)		1 (50.0)	5 (29.4)	8 (26.7)	
Physical Activity												
Yes	2 (40.0)	4 (36.4)	7 (58.3)	0.688	6 (33.4)	3 (33.3)	10 (47.6)	0.695	0	9 (50.0)	20 (40.0)	0.793
No	3 (60.0)	7 (63.6)	5 (41.7)		12 (66.6)	6 (66.4)	11 (52.4)		2 (100)	9 (50.0)	30 (60)	
Muscular strenght (MSLL)												
Low Performance	5 (100)	11 (91.7)	7 (58.3)	0.60	14 (77.8)	8 (80.0)	15 (71.4)	0.285	1 (50.0)	14 (77.8)	24 (77.4)	0.798
Normal	0	1 (8.3)	5 (41.7)		4 (22.2)	1 (10.0)	6 (28.6)		1 (50.0)	4 (22.2)	6 (19.4)	
Performance	-	-	-		0	1 (10.0)	0		0	0	1 (3.2)	
FIQ												
(MEAN±SD)	7.7±0.93	7.4±0.62	7.5±0.37	1.00	7.2±0.44	6.3±0.65	6.0±0.44	0.167	7.9±0.31	7.1±0.46	6.2±0.36	0.732

Table 3. Genotypic frequency of allelics combinations

VARIABLES	ALLELIC COMBINATIONS		P VALUE
	Better combination N (%)	Others combinations N (%)	
BMI			
Eutrophic	10 (34.5)	6 (33.3)	0.202
Overweight	14 (48.3)	5 (27.8)	
Obesity	5 (17.2)	7 (38.9)	
Visual Analogic Score			
Moderate	5 (33.3)	6 (17.1)	0.269
Severe	10 (66.7)	29 (82.9)	
McGill			
Low	0 (0.0)	1 (2.9)	0.256
Moderate	3 (20.0)	2 (5.7)	
Severe	12 (80.0)	32 (91.4)	
Beck Depression Inventory			
Minimum (0-9)	3 (20.0)	4 (11.1)	0.255
Low to Moderate (10-18)	5 (33.3)	5 (13.9)	
Moderate to Severe (19-29)	5 (33.3)	17 (47.2)	
Severe (30-63)	2 (13.3)	10 (27.8)	
Beck Anxiety Inventory			
Minimum (0-9)	7 (46.7)	3 (8.8)	0.019*
Low to Moderate (10-18)	1 (6.7)	9 (26.5)	
Moderate (19-29)	4 (26.7)	11 (32.4)	
Severe (30-63)	3 (20.0)	11 (32.4)	
Physical Activity			
Yes	5 (35.7)	15 (41.7)	0.957
No	9 (64.3)	21 (58.3)	
Muscular strenght (MSLL)			
Low Performance	11 (73.3)	28 (77.8)	0.294
Normal	3 (20.0)	8 (22.2)	
Performance	1 (6.7)	0 (0.0)	
FIQ			
(MEAN±SD)	5.61±2.06	7.05±1.85	0.017*

Discussion

Fibromyalgia is a several complex clinical syndrome characterized by chronic, diffuse pain and multiple tender points and other features include depression, anxiety, fatigue, headaches, sleep disturbance, decreased memory [1,4]. The pathophysiology involved nociceptive and neurotransmitters pathways polymorphisms in the SNPs [5]. *COMT* is an enzyme involved in the process of breaking down catecholamines, which are the sympathetic neurotransmitters, through the transfer of a methyl group of S-adenosylmethionine to dopamine, noradrenaline and adrenaline in the synapses in the cerebral cortex, mainly affecting the metabolism of dopamine in the prefrontal cortex [21], acting as a modulator of dopaminergic, noradrenergic and adrenergic neurotransmission [22]. The SNP of the *COMT rs4680* gene exhibits a transition of nucleotides in codon 158, resulting in a change in the protein's amino acids. The Val/Val (G/G) genotype is related to a high level of enzyme activity, while the Met/Met (A/A) genotype is related to low activity and Val/Met (G/A) to an intermediate level of activity [22]. Lower levels of activity in this enzyme lead to a significant reduction in dopamine levels in the postsynaptic neurons [21].

The present study demonstrates that 17.2% of patients with FM showed a frequency of the AA (Met/Met) genotype. Matsuda et al. [14] also found similar results in an analysis of the *COMT* gene in FM, with 37.2% of patients having the polymorphic genotype. In the same study, an analysis of the relationship of the serotonin (5-HT) 2A receptor gene was conducted, but no statistically significant differences were found in relation to the syndrome.

According to Ablin and Buskila [24], the reduction of synaptic tone, related to the pathogenesis of chronic pain, may be associated with the reduction of pain in FM patients. Thus, several studies conducted with genetic markers have been performed associating the metabolism of catecholamines with *COMT* in order to identify their role. Inadir et al. [25] assessed 379 FM patients and a control group composed of 290 subjects, and demonstrated that the Val158Met polymorphism of the *COMT* gene has a positive association with the syndrome, in addition to playing an important role in the disorder's clinical symptoms. Similarly, Martinez-Jauand et al. [26] reported that individuals with FM are more sensitive to pain than healthy volunteers after experiencing painful stimuli, confirming that haplotypes of the *COMT* gene and genotypes of the Val158Met polymorphism play a vital role in FM patients' sensitivity to pain.

At the same time, the findings of Desmeules et al. [27] evidenced the presence of spontaneous pain, classified as moderate and severe, most probably associated with the *COMT* Met/Met (A/A) genotype in patients with FM. With regard to stimuli indicative of pain, inquiries pointed toward the existence of an alteration in the perception of pain due to the association of the Val158Met genotype with the rate of temporal summation of the pain and heat [28], possibly because the low activity of *COMT* causes an increased sensitivity to pain via a β 2/3 –adrenergic mechanism [29].

Fernández-de-las-Peñas et al. [13] assessed the relationship between the polymorphism of the *COMT* gene and the symptoms of pain, anxiety, depression and functional disability in women with FM, obtaining statistically significant results in terms of anxiety, depression and functional incapacity ($p < 0.05$), demonstrating that patients with the A-allele exhibited higher levels of these symptoms than those with the G-allele. However, there was no difference regarding the assessment of pain ($p > 0.05$).

Vagas-Arcon et al. [30] compared six SNPs of the *COMT* gene (rs2097903, rs6269, rs4633, rs4818, rs4680 and rs165599) in Spanish and Mexican women with FM and observed a significant association between 3 SNPs of the *COMT* gene (rs6269, rs4818 and rs4680) in three Spanish female patients with FM, as they showed greater sensitivity to pain. Loggia et al. [31] assessed functional MRI responses to painful stimuli in 54 FM patients with the Met158Val polymorphism and found that the Met/Met (AA) genotype seems to affect the brain's response to pain after repeated painful stimuli. The present study shows the Met/Met (AA) genotype to be worse for SRT.

Serotonin (5HT) plays an important role in many pain disturbances, psychiatric diseases and FM by regulating serotonergic pathways [33]. Cohen et al. showed a significant relationship between anxiety and the serotonin transporter gene polymorphism in FM patients [11]. In another important study, Gürsoy et al. found a significant correlation between T/T genotyping of the 5HT2A receptor gene in FM patients [7]. Bondy et al. demonstrated that pain severity was significantly higher in the T/T genotype of the 102T/C polymorphism of the 5HT2A receptor gene in FM patients than the controls [34]. Tander et al. [33] studied the genotyping among FM patients and controls. The association of distributions of -1438 GA (A/A, A/G, G/G), 102 T/C (C/C, C/T, T/T) and *COMT* (A/A, A/G, G/G) genotyping showed no overall differences when compared to the controls.

The role of the Vitamin D receptor has been found in several regions of the brain in cell proliferation and neurotransmission in serotonin and dopamine release. Only one study analyzed the FokI polymorphism in the VDR and fibromyalgia gene [32]. In this study, Marsali et al. analyzed a single nucleotide polymorphism with the RFLP method using FokI F: 5' – AGCTGGCCCTGGCACTGACTCTGCTCT-3' and FokI R: 5'- ATGGAAACACCTTTGCTTCTTCTCCCTC-3' primers. There were no significant differences between the frequency distributions in both groups (FM versus control). In our study, when we analyzed only the allelic variants of COMT, 5HTR2A and CDX2 of VDR, no relationship between the studied variables was found. However, when the allelic combinations were studied, divided into wild or best combination (AA allelic) and other combinations (GG or GA allelic), we are shown better prognosis in anxiety and FIQ score in wild combination.

The etiopathogenesis of FM is multifactorial in the clinical, functional, psychological and genetic environment. A few studies investigated the association between gene polymorphisms and FM. The majority of them studied a single polymorphism. Only two studies analyzed two concomitant polymorphisms: COMT and 5HTR2A, without evidence of relationship in BMI, depression, anxiety and other psychological disturbances [33 and 35]. The present study is the first to analyze three concomitant polymorphisms in the transcription areas of the chromosome.

In relation to the limitations of the study, the sample may have been insufficient to detect other interactions among the variables. It is possible to say that, to arrive at more emphatic conclusions, it is necessary to study a larger sample population and evaluate other polymorphisms of the gene, combining an analysis of gene expression COMT, 5HT2A gene receptor and CDX2 VDR receptor for further clarification.

This study demonstrated that exist a better and worse genetic profile in FM patients after specific SNP's analysis and directing this patients a priority in referral and specif care. Future studies may be carried to better understanding this syndrome.

Conclusions

Concerning the clinical application of the results of the present study, the presence of an association between fibromyalgia, the gene COMT, 5HT2A and CDX2 VDR, shows that from these assessments it is possible to identify a genetic characteristic and certain limitations of patients with this disease, thus contributing to a better therapeutic approach. The present study demonstrates that those who have the AA genotype and the A-allele or wild genotype are reported to have a better prognosis in relation to anxiety and FIQ score, reinforcing the multifactorial and polygenic tendency of FM.

Declarations

Conflicts of interest/Competing interests: The authors declare that they have no conflicts of interest.

Ethics approval and consent to participate: This study was approved by the Ethics Committee of the institution of UNOPAR University. All individuals signed a written consent before any methodological procedure.

Consent for publication: Not applicable.

Availability of data and materials: The supporting data should be made available to the editors and reviewers for the purposes of evaluating the manuscript. The authors offer and agree on the availability of data and materials from this study, as well as the transfer of the publication and reproduction rights to this journal.

Authors' contributions: All authors contributed to the study concept and design. Material preparation, data collection and analysis were performed by CAMZ, KBPF and RCPF.

References

1. Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, Bennett RM, Bombardier C, Goldenberg DL (1990) The American College of Rheumatology 1990. Criteria for the classification of fibromyalgia: Report of the multicenter criteria committee. *Arthritis Rheum* 33:160-172.

2. Senna ER, De Barros AL, Silva EO, Costa IF, Pereira LV, Ciconelli RM et al. (2004) Prevalence of rheumatic diseases in Brazil: a study using the COPCORD approach. *J Rheumatol* 31:594-7.
3. Wolfe F, Ross K, Anderson J, Russell IJ, Herbert I (1995) The prevalence and characteristics of fibromyalgia in the general population. *Arthritis Rheum* 38:19-28.
4. Ablin J, Neumann L, Buskila D (2008) Pathogenesis of fibromyalgia—a review. *Joint Bone Spine* 75:3:273-279.
5. Bradley LA, McKendree-Smith NL (2002) Central nervous system mechanisms of pain in fibromyalgia and other musculoskeletal disorders: behavioral and psychologic treatment approaches. *Curr Opin Rheumatol* 14:45-51.
6. Buskila D (2009) Developments in the scientific and clinical understanding of fibromyalgia. *Arthritis Res. Ther* 11:242.
7. Gursoy S, Erdal E, Herken H, Madenci E, Alasehirli B, Erdal N (2003) Significance of catechol-O-methyltransferase gene polymorphism in fibromyalgia syndrome. *Rheumatol Int* 23(3):104–107.
8. Smith SB, Reenilä I, Männistö PT, Slade GD, Maixner W, Diatchenko L, Nackley AG (2014) Epistasis between poly-morphisms in COMT, ESR1, and GCH1 influences COMT enzyme activity and pain. *Pain* 155(11),2390-2399.
9. Fernandez-de-las-Penas C, Fernandez-Lao C, Cantarero-Villanueva I, Ambite-Quesada S, RivasMartinez I, del Moral-Avila R, Arroyo-Morales M (2012) Catechol-O-methyltransferase genotype (Val158met) modulates cancer-related fatigue and pain sensitivity in breast cancer survivors. *Breast Cancer Res Treat* 133(2):405–412.
10. Barbosa FR, Matsuda JB, Mazucato M, de Castro Franca S, Zingaretti SM, da Silva LM, Martinez Rossi NM, Junior MF, Marins M, Fachin AL (2012) Influence of catechol-O-methyltransferase (COMT) gene polymorphisms in pain sensibility of Brazilian fibromyalgia patients. *Rheumatol Int* 32(2):427–430.
11. Cohen H, Neumann L, Glazer Y, Ebstein RP, Buskila D (2009) The relationship between a common catechol-O-methyltransferase (COMT) polymorphism val (158) met and fibromyalgia. *Clin Exp Rheumatol* 56(5): S51–S56.
12. Van Meurs JB, Uitterlinden AG, Stolk L, KerkhofHJ, Hofman A, Pols HA, Bierma-Zeinstra SM (2009) A functional polymorphism in the catechol-O-methyltransferase gene is associated with osteoarthritis-related pain. *Arthritis Rheum* 60(2):628–629.

13. Fernandez-de-Las-Penas C, Ambite-Quesada S, Gil-Crujera A, Cigaran-Mendez M, PenacobaPuentes C (2012) Catechol-O-methyltransferase Val158Met polymorphism influences anxiety, depression, and disability, but not pressure pain sensitivity, in women with fibromyalgia syndrome. *J Pain* 13(11):1068–1074.
14. Matsuda JB, Barbosa FR, Morel LJ, Franca Sde C, Zingaretti SM, da Silva LM, Pereira AM, Marins M, Fachin AL (2010) Serotonin receptor (5-HT 2A) and catechol-O-methyltransferase (COMT) gene polymorphisms: triggers of fibromyalgia? *Rev Bras Reumatol* 50(2):141–149.
15. Borchers AT, Gershwin ME (2015) Fibromyalgia: a critical and comprehensive review. *Clin. Rev. Allergy Immunol* 49(2):100-151.
16. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, Goldenberg DL, Häuser W, Katz RS, et al. (2011) Fibromyalgia criteria and severity scales for clinical and epidemiological studies: a modification of the ACR Preliminary Diagnostic Criteria for Fibromyalgia. *J Rheumatol* 38:1113–22.
17. Beck AT, Steer RA & Brown GK (1996) *Manual for Beck Depression Inventory II*. San Antonio. TX: Psychological corporation.
18. Beck AT, Brown G, Epstein N, Steer RA (1988) An inventory for measuring Clinical Anxiety. *Journal of Consulting and Clinical Psychology* 56:893-97.
19. Rosado M, Pereira J, Fonseca J, Branco J (2006) Adaptação cultural e validação do “Fibromyalgia Impact Questionnaire” - versão portuguesa. *Acta Reumatol Port* 31:157-165.
20. John SW, Weitzner G, Rozen R, Sriver CR (1991) A rapid procedure for extracting genomic DNA from leukocytes. *Nucleic Acids Res* 19:408.
21. Lachman HM, Papolos DF, Saito T, Yu YM, Szumlanski CL, Weinshilboum RM (1996) Human catechol-O-methyltransferase pharmacogenetics: description of a functional polymorphism and its potential application to neuropsychiatric disorders. *Pharmacogenet* 6(3):243–250.
22. Matsuzaka CT, Christofolini D, Ota VK, Gadelha A, Berberian AA, Noto C, Mazzotti DR, SpindolaL M, Moretti PN, Smith MAC, Melaragno MI, Belangero SI, Bressan RA (2017) Catechol-O-methyltransferase (COMT) polymorphisms modulate working memory in individuals with schizophrenia and healthy controls. *Braz J Psychiatry* 39(4):302-308.
23. Gursoy S, Erdal E, Herken H, Madenci E, Alasehirli B, Erdal N (2003) Significance of catechol-O-methyltransferase gene polymorphism in fibromyalgia syndrome. *Rheumatol Int* 23(3):104–107.

24. Ablin JN, Buskila D (2015) Update on the genetics of the fibromyalgia syndrome. *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol* 29(1):20-8.
25. Inanir A, Karakus N, Ates O, Sezer S, Bozkurt N, Inanir S, Yigit S (2014) Clinical symptoms in fibromyalgia are associated to catechol-O-methyltransferase (COMT) gene Val158Met polymorphism. *Xenobiotica* 44(10):952-6.
26. Martínez-Jauand M, Sitges C, Rodríguez V, Picornell A, Ramon M, Buskila D, Montoya P (2013) Pain sensitivity in fibromyalgia is associated with catechol-O-methyltransferase (COMT) gene. *Eur J Pain* 17(1):16-27.
27. Desmeules J, Chabert J, Rebsamen M, Rapiti E, Piguet V, Besson M, Dayer P, Cedraschi C (2014) Central pain sensitization, COMT Val158Met polymorphism, and emotional factors in fibromyalgia. *J Pain* 15(2):129-35.
28. Buskila D., Sarzi-Puttini P (2006) Biology and therapy of fibromyalgia. Genetic aspects of fibromyalgia syndrome. *Arthritis Res Ther* 8(5):218.
29. Andersen S, Skorpen F (2009) Variation in the COMT gene: implications for pain perception and pain treatment. *Pharmacogenomics* 10(4):669-84.
30. Vargas-Alarcón G, Fragoso JM, Cruz-Robles D, Vargas An, Vargas Al, Lao-Villadógina, JI et al. (2007) Catechol-O-Methyl Transferase (COMT) gene haplotypes in Mexican and Spaniard patients with fibromyalgia. *Arthritis Res Ther* 9: R110.
31. Loggia ML, Jensen K, Gollub RL, Wasan AD, Edwards RR, Kong J (2011) The catechol-O-methyltransferase (COMT) val158met polymorphism affects brain responses to repeated painful stimuli. *PLoSOne* 6(11):27764.
32. Marasli E, Ozdolap S, Sarikaya S (2016) Relationship between FokI polymorphism in the Vitamin D receptor gene and fibromyalgia syndrome. *International Journal of Rheumatic Disease*: 19: 1063-1068.
33. Tander B; Gunes S; Boke O, Alayli G; Kara N; Bagci H; Cantuk F (2008) Polymorphisms of the serotonin-2 A receptor and catechol-O-methyltransferase genes: a study on fibromyalgia susceptibility. *Rheumatol Int* 28: 685-691.
34. Bondy B; Spaeth M; Offenbächer M; Glatzeder K; Stratz T; Schwarz M; de Jonge S; Krüger M; Engel R; Färber L, Pongratz D; Ackenheil M (1999) The 102C polymorphism of 5HT2A receptor gene in fibromyalgia. *Neurobiol Dis* 6:433-439.

35. Matsuda J; Barbosa FR; Morel LJF; França SC; Zingaretti SM; Silva LM; Pereira MAS; Marins M; Fachin AL (2010) Serotonin receptor (5HT 2 A) and catechol-O-metiltransferase (COMT) gene polymorphisms: Triggers of fibromyalgia? Rev Bras Reumatol 50 (2): 145-149.

6 CONCLUSÃO GERAL DA TESE E PERSPECTIVAS FUTURAS

A dor crônica e fibromialgia impactam diretamente na qualidade de vida dos pacientes e apresentam altos índices de insucesso em seu diagnóstico e tratamento. O entendimento global de sua fisiopatologia pode propiciar um melhor manejo dos pacientes. O uso do algômetro de pressão está associado a uma maior percepção sensitiva mecânica em pacientes com dor crônica na região cervical e lombar. Existe uma confiabilidade no limiar de dor a pressão sendo este teste acurado, seguro, de fácil acesso e reproduzível para o atendimento dos pacientes que sofrem de dor crônica. Atualmente não existe um exame complementar a anamnese e exame físico que comprove um diagnóstico da fibromialgia, porém quando olhamos esta doença do ponto de vista genético/molecular, observamos que existem uma série de polimorfismos/varientes genéticos de nucleotídeos únicos, os quais podem em um futuro próximo, serem observados e qualificados de rotina confirmando assim esta patologia tão contraditória na medicina atual. Nesta tese, concluímos que quando estudado em conjunto o haplótipo COMT, 5HTR2A e CDX2 do VDR, existe associação favorável ao um melhor prognóstico funcional e menor índices de ansiedade, nas pacientes que obtiveram a análise genética, as quais apresentavam o padrão selvagem com a inserção do alelo A em sua assinatura genética. Além disso as regiões destes polimorfismos foram de regiões promotores dos genes, o que evidencia que a etiologia da FM é multifatorial no aspecto genético também. Esperamos que futuros estudos possam ser iniciados a partir deste e que novas pesquisas concluam outros alvos genéticos, podendo em um período próximo, a inclusão da avaliação genética para patologias cujos diagnósticos complementares sejam poucos elucidativos. A integração de múltiplos profissionais associado a um aumento da percepção da patologia além da célula, poderemos diminuir o sofrimento destes pacientes, antecipando o seu diagnóstico e o encaminhando mais rapidamente ao especialista certo para um tratamento específico individualizado e eficaz.

7.ANEXOS

7.1 Termo de Consentimento Informado Livre e Esclarecido

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Termo de consentimento livre e esclarecido para participação na pesquisa intitulada AVALIAÇÃO DOS PARÂMETROS DO ESTRESSE OXIDATIVO E DO POLIMORFISMO DOS GENES COMT, 5HT2A, GSTM1, GSTP1, MnSOD e CAT E CARACTERIZAÇÃO FUNCIONAL EM INDIVÍDUOS COM E SEM FIBROMIALGIA.

OBJETIVO DA PESQUISA:

Este estudo pretende realizar uma caracterização clínico-funcional dos pacientes com fibromialgia e, posteriormente, analisar a eficácia de dois fármacos para a melhora do quadro.

PROCEDIMENTOS QUE SERÃO NECESSÁRIOS:

A pesquisa será conduzida da seguinte forma:

- Inicialmente será realizada uma entrevista com objetivo de obter informações demográficas dos participantes;
- Será solicitado aos pacientes que já tenham realizado ressonância magnética de encéfalo recente que tragam o exame para a próxima consulta, pois estes dados poderão ser incluídos na primeira etapa do projeto;
- Em seguida, os participantes irão responder os questionários sobre a caracterização da dor, impacto da fibromialgia nas suas atividades de vida diária e inventários de depressão e ansiedade (Etapa 2);
- Após a caracterização dos participantes, os mesmos serão convidados para participar de um protocolo de tratamento farmacológico de 12 semanas com um de dois fármacos para Fibromialgia. Nesta etapa do projeto (Etapa 3), o objetivo será avaliar a eficácia do tratamento com estes medicamentos sobre os parâmetros analisados.

PRIVACIDADE

O nome dos pacientes será mantido em sigilo, fazendo uso da sua participação somente para avaliação científica deste trabalho e possíveis publicações em eventos, revistas e meios científicos, dentro dos princípios éticos que devem nortear a pesquisa e nossa profissão.

BENEFÍCIOS

As informações obtidas nessa pesquisa ajudarão aos profissionais da área da saúde a desenvolver programas preventivos e de intervenção que auxiliarão na ampliação da expectativa de vida ativa dessa população.

RISCOS

Não haverá nenhum risco para a integridade física, mental ou moral do participante da pesquisa. Para evitar o risco de constrangimento, todos os questionários serão aplicados em sala reservada. Os fármacos utilizados são liberados pela ANVISA e os pacientes receberão acompanhamento médico periódico durante o período de intervenção. Caso algum efeito deletério grave seja instalado, o tratamento será interrompido. Após a conclusão do ensaio clínico, caso um dos tratamentos apresente maior eficácia, será assegurado aos pacientes o acesso ao outro medicamento pelo mesmo período do tratamento da pesquisa.

DESISTÊNCIA

Você poderá desistir a qualquer momento do projeto, sem que lhe traga qualquer consequência. Além disso, em momento algum essa pesquisa irá gerar gastos financeiros para sua pessoa.

O (a) senhor (a) tem o direito de pedir outros esclarecimentos sobre a pesquisa que considerar necessário e de se recusar a participar ou interromper a sua participação a qualquer momento, sem que isso lhe traga qualquer prejuízo.

CONTATO COM OS PESQUISADORES:

Caso haja necessidade de esclarecimento de dúvidas ou reclamações ligue para 43 33738300

Declaro estar ciente das informações deste termo de consentimento livre e esclarecido e concordo em participar desta pesquisa.

Eu _____
_____, portador do RG N.º _____, livremente, concordo em participar da pesquisa citada acima” sob responsabilidade do Dr. Carlos Alexandre Martins Zicarelli.

Assinatura do entrevistado

Assinatura do (a) Pesquisador (a)

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Você está sendo convidado (a) como voluntário (a) a participar do estudo: AVALIAÇÃO DOS PARÂMETROS DO ESTRESSE OXIDATIVO E DO POLIMORFISMO DOS GENES COMT, 5HT2A, GSTM1, GSTP1, MnSOD e CAT E CARACTERIZAÇÃO FUNCIONAL EM INDIVÍDUOS COM E SEM FIBROMIALGIA.

1) OBJETIVO DA PESQUISA:

Este estudo pretende realizar uma caracterização clínico-funcional e genética dos pacientes com fibromialgia. Serão incluídos Indivíduos de ambos os sexos, maiores de 18 anos de idade, portadores de fibromialgia, diagnosticada clinicamente por um médico especialista na área, apresentando a sintomatologia típica, assim como também indivíduos sem fibromialgia para constituir o grupo controle.

2) PROCEDIMENTOS QUE SERÃO NECESSÁRIOS:

- Inicialmente será realizada uma explicação ao participante sobre o projeto de pesquisa;

-Em seguida, os participantes serão conduzidos a uma sala específica de coleta de sangue dentro da clínica de Neurologia N3 (Rua Júlio Estrela Moreira, 550; 86015-070 Londrina, Paraná PR) e será colhido uma pequena quantidade de sangue para realizar a obtenção de DNA das células do sangue (leucócitos) dos participantes com e sem fibromialgia para a avaliação genética.

3) PRIVACIDADE

O nome dos participantes será mantido em sigilo, fazendo uso da sua participação somente para avaliação científica deste trabalho e possíveis publicações em eventos, revistas e meios científicos, dentro dos princípios éticos que devem nortear a pesquisa e nossa profissão. As informações serão codificadas e mantidas num local reservado o tempo todo. Somente os pesquisadores envolvidos neste estudo terão acesso às informações. Os dados deste estudo poderão ser discutidos com outros pesquisadores, mas nenhuma identificação será fornecida.

4) BENEFÍCIOS

As informações obtidas nessa pesquisa ajudarão aos profissionais da área da saúde a desenvolver programas preventivos e de intervenção que auxiliarão na ampliação da expectativa de vida ativa dessa população.

5) RISCOS

Os riscos serão mínimos relacionados a própria coleta de sangue. Esclarecemos que o risco decorrente da sua participação na coleta de sangue é o mesmo de procedimentos rotineiros de coleta de sangue (dor local, formação de hematoma, infecção). As complicações são raras e serão minimizadas pela utilização de material descartável e treinamento adequado dos coletores de sangue. Caso o participante sentir algum desconforto decorrente da coleta de sangue, será orientado a procurar o pesquisador Dr. Carlos Zicarelli (3373-8300) ou mesmo comunicar a equipe de enfermagem da própria clínica onde serão realizadas as coletas de sangue.

6) DESISTÊNCIA/ RESSARCIMENTO E INDENIZAÇÃO

Você pode se recusar a participar do estudo, ou retirar seu consentimento a qualquer momento, sem precisar justificar; sem que lhe traga qualquer consequência em relação a sua participação.

Esclarecemos ainda, que você não pagará ou será remunerado(a) pela participação. Garantimos, no entanto, que todas as despesas decorrentes da pesquisa serão ressarcidas, quando devidas e decorrentes especificamente da participação (transporte e alimentação) e a forma de ressarcimento será em dinheiro. De igual maneira, caso ocorra algum dano decorrente de sua participação no estudo, você será devidamente indenizado, conforme determina a lei.

RÚBRICA DO PARTICIPANTE DE PESQUISA

RÚBRICA DO PESQUISADOR

CONTATO COM OS PESQUISADORES:

Caso haja necessidade de esclarecimento de dúvidas ou reclamações ligue para o telefone (43) 33717993 para falar com a Profa. Regina Poli-Frederico ou com o Dr. Carlos Alexandre Martins Zicarelli (3373-8300; Rua Júlio Estrela Moreira, 550; 86015-070 Londrina, Paraná PR). Além disso, você poderá fazer contato direto com o CEP/UNOPAR pelo telefone: 3371-9848 ou por e-mail (cep@unopar.br) para maiores esclarecimentos sobre o estudo ou pelo endereço: Rua Marselha 591, Centro de Pesquisa da UNOPAR, Londrina/Paraná.

Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos (CEP) é composto por um grupo de pessoas que estão trabalhando para garantir que seus direitos como participante de pesquisa sejam respeitados. Ele tem a obrigação de avaliar se a pesquisa foi planejada e se está sendo executada de forma ética. Se você achar que a pesquisa não está sendo realizada da forma como você imaginou ou que está sendo prejudicado de alguma forma, você pode entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa da UNOPAR (Rua Marselha 591, Centro de Pesquisa da UNOPAR, Londrina/Paraná).

DECLARAÇÃO

Declaro que li e entendi todas as informações presentes neste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e tive a oportunidade de discutir as informações deste termo. Todas as minhas perguntas foram respondidas e eu estou satisfeito com as respostas. Entendo que receberei uma via assinada e datada deste documento e que outra via assinada e datada será arquivada pelo pesquisador responsável do estudo. Como este termo apresenta-se em duas páginas, farei minha rubrica na primeira página deste documento.

Enfim, tendo sido orientado quanto ao teor de todo o aqui mencionado e compreendido a natureza e o objetivo do já referido estudo, manifesto meu livre consentimento em participar, estando totalmente ciente de que não há nenhum valor econômico, a receber ou a pagar, por minha participação.

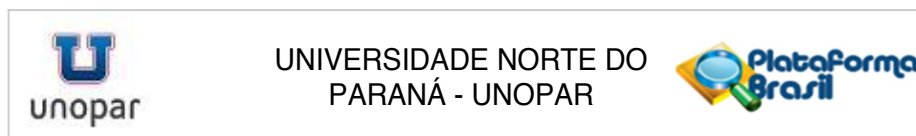
Declaro estar ciente das informações deste termo de consentimento livre e esclarecido e concordo em participar desta pesquisa.

Eu _____, portador do RG n.º _____, livremente, concordo em participar da pesquisa citada acima sob responsabilidade da Profa. Regina Célia Poli-Frederico (RG n. 4486365-0).

Assinatura do participante da pesquisa

Assinatura do (a) Pesquisador (a)

7.2 Parecer do Comitê de Ética e Pesquisa



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: AVALIAÇÃO DOS PARÂMETROS DO ESTRESSE OXIDATIVO E DO POLIMORFISMO DOS GENES COMT, 5HT2A, GSTM1, GSTP1, MnSOD e CAT E CARACTERIZAÇÃO FUNCIONAL EM INDIVÍDUOS COM E SEM FIBROMIALGIA.

Pesquisador: Regina Célia Poli-Frederico

Área Temática: Genética Humana:

(Trata-se de pesquisa envolvendo Genética Humana que não necessita de análise ética por parte da CONEP.);

Versão: 3

CAAE: 96900718.4.0000.0108

Instituição Proponente: EDITORA E DISTRIBUIDORA EDUCACIONAL S/A

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.057.780

Apresentação do Projeto:

A fibromialgia é uma síndrome complexa de origem desconhecida, caracterizada por dor difusa e crônica pelo corpo, presença de tender points e, frequentemente, associada à fadiga, ansiedade, depressão, distúrbios do sono e incapacidade funcional. Há evidências que pacientes com dor crônica musculoesquelética apresentam diferenças no padrão de anisotropia das fibras brancas quando comparados com indivíduos saudáveis, estando estas alterações diretamente relacionadas com a severidade dos sintomas. Embora os mecanismos fisiológicos que controlam a fibromialgia não têm sido elucidados precisamente, fatores neuroendócrinos são de grande importância. Além disso, alguns fatores genéticos ou mecanismos moleculares podem estar envolvidos na fibromialgia. A diminuição de serotonina e outros neurotransmissores provoca maior sensibilidade aos estímulos dolorosos e podem estar implicados na diminuição do fluxo de sangue que ocorre nos músculos e tecidos superficiais encontrados na fibromialgia. Recentes estudos têm mostrado uma associação entre fibromialgia e estresse oxidativo. Este estudo é uma complementação a outro anterior já realizado pela equipe de pesquisa e aprovado sob o parecer consubstanciado nº 1.579.152 (CAAE: 54901416.8.0000.0108). Este estudo será um estudo analítico observacional, do tipo transversal, com abordagem quantitativa, com o objetivo de comparar os polimorfismos genéticos em indivíduos com e sem fibromialgia, além das atividades antioxidantes em pacientes

Endereço: Rua Marselha, 591

Bairro: Jardim Piza

UF: PR

Município: LONDRINA

Telefone: (43)3371-9849

CEP: 86.041-140

E-mail: cep@unopar.br

7.3. QUESTIONÁRIOS E INVENTÁRIOS

7.3.1 QUESTIONÁRIO MCGILL DE DOR

McGill Pain Questionnaire – Português

Nome _____ Data _____ Hora _____

Analgésico(s) _____ Dosagem _____ Hora da Adm. _____

analgésico(s) _____ Dosagem _____ Hora da Adm. _____

Intervalo de Administração dos Analgésicos +4 +1 +2 +3

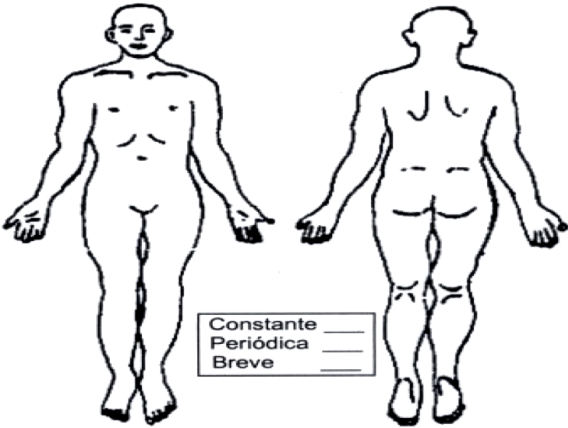
IAvD: S _____ Af _____ Av _____ M(S) _____ M(AfAv) _____ M(T) _____ PRI (T) _____

(1-10) (11-15) (16) (17-19) (20) (17-20) (1-20)

1	Espasmódica _____	11	Cansativa _____
	Tremor _____		Exaustiva _____
	Pulsátil _____	12	Enjoativa _____
	Latejante _____		Sufocante _____
	Martelante _____	13	Amedrontadora _____
2	Crescente _____		Apavorante _____
	Repentina _____		Aterrorizante _____
	Provocada _____	14	Castigante _____
3	Picada _____		Debilitante _____
	Agulhada _____		Cruel _____
	Perfurante _____		Perversa _____
	Punhalada _____		Mortal _____
	Lancinante _____	15	Desgraçada _____
4	Aguda _____		Enlouquecedora _____
	Cortante _____	16	Incômoda _____
	Dilacerante _____		Perturbadora _____
5	Beliscante _____		Desconforto _____
	Pressionante _____		Intensa _____
	Pinçante _____		Insuportável _____
	Cáibra _____	17	Difusa _____
	Esmagamento _____		Irradiante _____
6	Fisgada _____		Penetrante _____
	Puxão _____		Que transpassa _____
	Distensão _____	18	Aperto _____
7	Quente _____		Dormente _____
	Queimação _____		Estirante _____
	Escaldante _____		Esmagadora _____
	Queimadura _____		Demolidora _____
8	Formigamento _____	19	Fresca _____
	Coceira _____		Fria _____
	Ardência _____		Congelante _____
	Ferroada _____	20	Importunante _____
9	Insensibilidade _____		Nauseante _____
	Sensibilidade _____		Angustiante _____
	Que Machuca _____		Desagradável _____
	Dolorida _____		Torturante _____
	Forte _____		IAD _____
10	Suave _____	0	Sem dor _____
	Tensão _____	1	Leve _____
	Esfolante _____	2	Desconfortante _____
	Rompimento _____	3	Angustiante _____
		4	Horível _____
		5	Excruciante _____

Intensidade Atual de Dor (IAD) _____

Comentários: _____



Constante _____

Periódica _____

Breve _____

Sintomas que Acompanham: náusea _____	Sono: Bom _____	Ingestão de alimentos: Boa _____
Dor de cabeça _____	Descontínuo _____	Alguma _____
Tontura _____	Insônia _____	Pouca _____
Sonolência _____	Comentários: _____	Nenhuma _____
Constipação _____		Comentários: _____
Diarréia _____		
Comentários: _____	Atividades: Boa _____	Comentários: _____
	Alguma _____	
	Pouca _____	
	Nenhuma _____	

7.3.2 QUESTIONÁRIO SOBRE O IMPACTO DA FIBROMIALGIA (FIQ)

QUESTIONÁRIO SOBRE O IMPACTO DA FIBROMIALGIA (QIF)

ANOS DE ESTUDO:

1- Com que frequência você consegue:	Sempre	Quase sempre	De vez em quando	Nunca
a) Fazer compras	0	1	2	3
b) Lavar roupa	0	1	2	3
c) Cozinhar	0	1	2	3
d) Lavar louça	0	1	2	3
e) Limpar a casa (varrer, passar pano etc.)	0	1	2	3
f) Arrumar a cama	0	1	2	3
g) Andar vários quarteirões	0	1	2	3
h) Visitar parentes ou amigos	0	1	2	3
i) Cuidar do quintal ou jardim	0	1	2	3
j) Dirigir carro ou andar de ônibus	0	1	2	3

Nos últimos sete dias:

2- Nos últimos sete dias, em quantos dias você se sentiu bem?

0 1 2 3 4 5 6 7

3- Por causa da fibromialgia, quantos dias você faltou ao trabalho (ou deixou de trabalhar, se você trabalha em casa)?

0 1 2 3 4 5 6 7

4- Quanto a fibromialgia interferiu na capacidade de fazer seu serviço:



Não interferiu



Atrapalhou muito

5- Quanta dor você sentiu?



Nenhuma



Muita dor

6- Você sentiu cansaço?



Não



Sim, muito

7- Como você se sentiu ao se levantar de manhã?



Descansado/a



Muito cansado/a

8- Você sentiu rigidez (ou o corpo travado)?



Não



Sim, muita

9- Você se sentiu nervoso/a ou ansioso/a?



Não, nem um pouco



Sim, muito

10- Você se sentiu deprimido/a ou desanimado/a?



Não, nem um pouco



Sim, muito

7.3.3 INVENTÁRIO DE DEPRESSÃO DE BECK (BDI)

Nome: _____ Idade: _____ Data: _____
 / /

Este questionário consiste em 21 grupos de afirmações. Depois de ler cuidadosamente cada grupo, faça um círculo em torno do número (0, 1, 2 ou 3) próximo à afirmação, em cada grupo, que descreve **melhor** a maneira que você tem se sentido na **última semana, incluindo hoje**. Se várias afirmações num grupo parecerem se aplicar igualmente bem, faça um círculo em cada uma. **Tome cuidado de ler todas as afirmações, em cada grupo, antes de fazer sua escolha.**

1	0 Não me sinto triste 1 Eu me sinto triste 2 Estou sempre triste e não consigo sair disto 3 Estou tão triste ou infeliz que não consigo suportar	7	0 Não me sinto decepcionado comigo mesmo 1 Estou decepcionado comigo mesmo 2 Estou enojado de mim 3 Eu me odeio
2	0 Não estou especialmente desanimado quanto ao futuro 1 Eu me sinto desanimado quanto ao futuro 2 Acho que nada tenho a esperar 3 Acho o futuro sem esperanças e tenho a impressão de que as coisas não podem melhorar	8	0 Não me sinto de qualquer modo pior que os outros 1 Sou crítico em relação a mim por minhas fraquezas ou erros 2 Eu me culpo sempre por minhas falhas 3 Eu me culpo por tudo de mal que acontece
3	0 Não me sinto um fracasso 1 Acho que fracassei mais do que uma pessoa comum 2 Quando olho pra trás, na minha vida, tudo o que posso ver é um monte de fracassos 3 Acho que, como pessoa, sou um completo fracasso	9	0 Não tenho quaisquer idéias de me matar 1 Tenho idéias de me matar, mas não as executaria 2 Gostaria de me matar 3 Eu me mataria se tivesse oportunidade
4	0 Tenho tanto prazer em tudo como antes 1 Não sinto mais prazer nas coisas como antes 2 Não encontro um prazer real em mais nada 3 Estou insatisfeito ou aborrecido com tudo	10	0 Não choro mais que o habitual 1 Choro mais agora do que costumava 2 Agora, choro o tempo todo 3 Costumava ser capaz de chorar, mas agora não consigo, mesmo que o queria
5	0 Não me sinto especialmente culpado 1 Eu me sinto culpado grande parte do tempo 2 Eu me sinto culpado na maior parte do tempo 3 Eu me sinto sempre culpado	11	0 Não sou mais irritado agora do que já fui 1 Fico aborrecido ou irritado mais facilmente do que costumava 2 Agora, eu me sinto irritado o tempo todo 3 Não me irrito mais com coisas que costumavam me irritar
6	0 Não acho que esteja sendo punido 1 Acho que posso ser punido 2 Creio que vou ser punido 3 Acho que estou sendo punido	12	0 Não perdi o interesse pelas outras pessoas 1 Estou menos interessado pelas outras pessoas do que costumava estar 2 Perdi a maior parte do meu interesse pelas outras pessoas 3 Perdi todo o interesse pelas outras pessoas

13	0 Tomo decisões tão bem quanto antes 1 Adio as tomadas de decisões mais do que costumava 2 Tenho mais dificuldades de tomar decisões do que antes 3 Absolutamente não consigo mais tomar decisões	18	0 O meu apetite não está pior do que o habitual 1 Meu apetite não é tão bom como costumava ser 2 Meu apetite é muito pior agora 3 Absolutamente não tenho mais apetite
14	0 Não acho que de qualquer modo pareço pior do que antes 1 Estou preocupado em estar parecendo velho ou sem atrativo 2 Acho que há mudanças permanentes na minha aparência, que me fazem parecer sem atrativo 3 Acredito que pareço feio	19	0 Não tenho perdido muito peso se é que perdi algum recentemente 1 Perdi mais do que 2 quilos e meio 2 Perdi mais do que 5 quilos 3 Perdi mais do que 7 quilos Estou tentando perder peso de propósito, comendo menos: Sim _____ Não _____
15	0 Posso trabalhar tão bem quanto antes 1 É preciso algum esforço extra para fazer alguma coisa 2 Tenho que me esforçar muito para fazer alguma coisa 3 Não consigo mais fazer qualquer trabalho	20	0 Não estou mais preocupado com a minha saúde do que o habitual 1 Estou preocupado com problemas físicos, tais como dores, indisposição do estômago ou constipação 2 Estou muito preocupado com problemas físicos e é difícil pensar em outra coisa 3 Estou tão preocupado com meus problemas físicos que não consigo pensar em qualquer outra coisa
16	0 Consigo dormir tão bem como o habitual 1 Não durmo tão bem como costumava 2 Acordo 1 a 2 horas mais cedo do que habitualmente e acho difícil voltar a dormir 3 Acordo várias horas mais cedo do que costumava e não consigo voltar a dormir	21	0 Não notei qualquer mudança recente no meu interesse por sexo 1 Estou menos interessado por sexo do que costumava 2 Estou muito menos interessado por sexo agora 3 Perdi completamente o interesse por sexo
17	0 Não fico mais cansado do que o habitual 1 Fico cansado mais facilmente do que costumava 2 Fico cansado em fazer qualquer coisa 3 Estou cansado demais para fazer qualquer coisa		

7.3.4 INVENTÁRIO DE ANSIEDADE DE BECK (BAI)

Nome: _____ Idade: _____ Data: _____
 ____/____/____

Abaixo está uma lista de sintomas comuns de ansiedade. Por favor, leia cuidadosamente cada item da lista. Identifique o quanto você tem sido incomodado por cada sintoma durante a **última semana, incluindo hoje**, colocando um "x" no espaço correspondente, na mesma linha de cada sintoma.

	Absolutamente não	Levemente Não me incomodou muito	Moderadamente Foi muito desagradável mas pude suportar	Gravemente Difícilmente pude suportar
1. Dormência ou formigamento				
2. Sensação de calor				
3. Tremores nas pernas				
4. Incapaz de relaxar				
5. Medo que aconteça o pior				
6. Atordoado ou tonto				
7. Palpitação ou aceleração do coração				
8. Sem equilíbrio				
9. Aterrorizado				
10. Nervoso				
11. Sensação de sufocação				
12. Tremores nas mãos				
13. Trêmulo				
14. Medo de perder o controle				
15. Dificuldade de respirar				
16. Medo de morrer				
17. Assustado				
18. Indigestão ou desconforto no abdômen				
19. Sensação de desmaio				
20. Rosto afogueado				
21. Suor (não devido ao calor)				

