HELENA HIDEKO SEGUCHI KAZIYAMA

**Síndrome dolorosa disfuncional em doentes
com sensibilidade exteroceptiva assimétrica:
caracterização de uma entidade clínica**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina
da Universidade de São Paulo para obtenção
do título de Doutor em Ciências

Programa de Neurologia

Orientador: Prof. Dr. Daniel Ciampi Araújo de
Andrade

São Paulo

2014

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Kaziyama, Helena Hideko Seguchi

Síndrome dolorosa disfuncional em doentes com sensibilidade exteroceptiva
assimétrica : caracterização de uma entidade clínica / Helena Hideko Seguchi
Kaziyama. -- São Paulo, 2014.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de Neurologia.

Orientador: Daniel Campi Araújo de Andrade.

Descritores: 1.Fibromialgia 2.Distúrbios somatosensoriais 3.Estimulação
magnética transcraniana/métodos 4.Limiar sensorial/fisiologia 5.Hiperalgesia
6.Dor crônica 7.Mulheres 8.Adulto

USP/FM/DBD-191/14

DEDICATÓRIA

Aos meus pais Shigeo (in memorian) e Ayako
que lutaram com muita dificuldade para a minha formação médica

Ao meu esposo Hironobu
pelo inestimável apoio, estímulo e confiança

À minha filha Vivian
que sempre me trouxe alegria

a minha eterna gratidão.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Manoel Jacobsen Teixeira, co-orientador desta tese. Um excelente professor e profissional, líder e amigo em todas as horas, contribuiu marcadamente para minha formação profissional e apresentou numerosos conselhos essenciais, tanto para a minha vida pessoal como para a profissional.

Ao Prof. Daniel Ciampi de Andrade, grande companheiro, pela paciência, dedicação na orientação desta tese.

Ao Sr. Ricardo Galhardoni, gerontólogo e pesquisador, profissional persistente, competente, incansável, sempre alegre e disposto, especial agradecimento pelo auxílio a este trabalho.

Ao Prof. Ricardo Nitrini, coordenador do Programa de Pós-Graduação do Departamento de Neurologia pela oportunidade para a realização desta pesquisa.

Ao Dr. Marco Antonio Marcolin e Prof. Guilherme Alves Lepski, pelas críticas, comentários e sugestões durante o exame de qualificação.

À Prof^a. Silvia Regina Dowgan Tessadori de Siqueira e à gerontóloga Luciana Alvarenga, que despertou a ideia do uso do teste psicofísico para realizar este estudo.

À Dra. Irina Raicher, Sofia Cecilio, Ana Sofia Cueva e Lauro Figueira Pinto, pelas avaliações e apoio.

À Dra. Eda Zanetti Guertzenstein, pelas preciosas avaliações psiquiátricas.

Aos acadêmicos de Medicina Sr. Haniel Araújo e Sr. Guilherme Correa, pelo recrutamento dos doentes e pela coleta de dados dos voluntários saudáveis.

À Dra. Satiko Tomikawa Imamura, ex-Diretora da Divisão de Medicina Física do Instituto de Ortopedia e Traumatologia, pela receptividade, presença constante na assistência e no aprendizado na vida pessoal e profissional.

À Prof^a. Linamara Rizzo Battistella pelo apoio e imensurada contribuição para a divulgação e aprimoramento da Medicina Física e Reabilitação do Instituto Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

À Prof^a. Júlia Maria D'Andrea Greve, Dra. Pérola Plappler e Dra. Margarida Sales Carneiro M. de Oliveira, pelo apoio, incentivos e amizade.

À Dra. Lin Tchia Yeng, pelo companheirismo, generosidade e amizade.

Ao Prof. Wu Tu Hsing e Dra. Marta Imamura, pelos incentivos e oportunidades em participar no aprendizado da pesquisa e assistência na Divisão de Medicina Física e Reabilitação do Instituto de Ortopedia e Traumatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Aos Drs. Antonio Flávio Yunes Salles, Rosa Targino, Suely Matsubayashi e fisioterapeuta Janini Chen, pelo companheirismo, carinho, apoio e amizade.

Aos psicólogos Dra. Andrea Portnoi, Luiz Paulo de Souza, Gabriel Tortella, pela avaliação psicológica dos doentes.

À Sra. Thais Figueira, secretária do Programa de Pós-graduação do Departamento de Neurologia, pela atenção dispensada.

À Sra. Sandra Falcon, do Laboratório de Estimulação Magnética Transcraniana do Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, pela organização do atendimento dos doentes.

Às secretárias, funcionários e colaboradores do Centro Multidisciplinar de Dor e da Liga de Dor do Centro Acadêmico Oswaldo Cruz e XXXI de Outubro da Universidade de São Paulo do Departamento da Neurologia e das Divisões de Clínica Neurocirúrgica e de Clínica Neurológica do Instituto Central, da Divisão da Neurocirurgia Funcional do Instituto de Psiquiatria e da Divisão de Medicina Física do Instituto de Ortopedia e Traumatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo que participaram direta ou indiretamente desta pesquisa, pela amizade e apoio.

E, principalmente, às nossas doentes que padecem devido à síndrome fibromiálgica e que participaram voluntariamente desta pesquisa, o meu muito obrigado. Foram elas a maior das razões para a elaboração da presente tese; sem elas nada teria ocorrido.

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de International Committee of Medical Journals Editors (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com List of Journals Indexed in Index Medicus.

SUMÁRIO

Listas de abreviaturas, símbolos e siglas

Lista de figuras e quadros

Lista de tabelas

Resumo

Summary

1	INTRODUÇÃO.....	1
2	OBJETIVOS	7
3	REVISÃO DA LITERATURA.....	11
3.1	Síndrome fibromiálgica (SFM)	13
3.1.1	Histórico	13
3.1.2	Epidemiologia.....	15
3.1.3	Etiologia	17
3.1.4	Fisiopatologia	18
3.1.4.1	Anormalidades musculoesqueléticas.....	34
3.1.4.2	Anormalidades do sono	36
3.1.4.3	Mecanismos neurohumorais.....	39
3.1.4.4	Mecanismos psicocomportamentais.....	43
3.1.5	Quadro clínico	47
3.1.6	Diagnóstico.....	55
3.1.6.1	Diagnóstico clínico	56
3.1.6.2	Critérios da CAR-2010.....	58
3.1.6.3	Subgrupos.....	60
3.1.7	Diagnóstico diferencial	61
3.2	Síndrome dolorosa disfuncional com sensibilidade exteroceptiva assimétrica (SFM-SDDSEA)	65
3.3	Teste quantitativo de sensibilidade (TQS)	66
4	CASUÍSTICA E MÉTODOS	83
4.1	Casuística	85
4.1.1	Critérios para inclusão de doentes com síndrome fibromiálgica	86
4.1.2	Critérios para inclusão dos doentes com síndrome dolorosa disfuncional assimétrica com sensibilidade da exteroceptiva assimétrica (SFM-SDDSEA)	86
4.1.3	Critérios para inclusão de voluntárias saudáveis	87
4.1.4	Critérios de exclusão para todos os grupos	87

4.2 Métodos.....	88
4.2.1 Desenho e amostra do estudo	88
4.2.2 Avaliações clínica e sociodemográfica	88
4.2.3 Avaliação instrumentalizada.....	89
4.2.3.1 Escala visual analógica (EVA)	89
4.2.3.2 Inventário Breve de Dor (IBD).....	89
4.2.3.3 Versão Reduzida do Questionário de Dor McGill	90
4.2.3.4 Questionário de Impacto da Fibromialgia (QIF) validado para a língua portuguesa	90
4.2.3.5 Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão (HAD).....	90
4.2.3.6 Pontos dolorosos dos tecidos profundos	91
4.2.3.7 Avaliação da sensibilidade de acordo com o Teste Quantitativo da Sensibilidade (TQS).....	92
4.2.3.8 Avaliação da excitabilidade cortical (EC) com o equipamento de estimulação magnética transcraniana (EMT)	97
4.2.4 Análise estatística	106
5 RESULTADOS	107
5.1 Avaliação sociodemográfica	109
5.2 Avaliação instrumentalizada	116
6 DISCUSSÃO.....	135
7 CONCLUSÕES.....	165
8 ANEXOS.....	169
A - Avaliação clínica	171
B - Inventário Breve de Dor (IBD).....	172
C - Versão Reduzida do Questionário de Dor McGill.....	173
D - Questionário de Impacto da Fibromialgia (QIF)	174
E - Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão (HAD)	176
F- Pontos dolorosos mensurados com o algômetro	178
9 REFERÊNCIAS	181
10 APÊNDICES.....	233
Apêndice 1 - Termo de consentimento livre e esclarecido	
Apêndice 2 – Aprovação da Comissão de Ética para Análise de Projeto de Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo	

Abreviaturas, siglas e símbolos

ACTH	Hormônio adrenocorticotrófico
AD	Antidepressivos
Adr	Adrenalina
BDNF	Fator neurotrófico derivado do cérebro
CAR	Colégio Americano de Reumatologia
CDDCNHCFMUSP	Centro de Dor da Divisão de Clínica Neurológica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
CID-10	Código Internacional de Doenças
CPME	Corno posterior da substância cinzenta medula espinal
CPT	Tolerabilidade de dor ao frio
CRH	Fator liberador de corticotrofina
DCG	Dor crônica generalizada
DNIC	Controle inibitório difuso da nocicepção
DSM-IV	<i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders–IV Classification</i>
DSND	Déficit somatossensitivo não dermatomérico
EC	Excitabilidade cortical
EGG	Escala da gravidade geral
EGS	Escore da gravidade de sintomas
ELA	Esclerose lateral amiotrófica
EMT	Estimulação magnética transcraniana
EUA	Estados Unidos da América
EVA	Escala visual analógica
FAN	Fator anti-núcleo
FDG-PET	Tomografia com emissão de pósitrons com 18-fluorodeoxiglicose
FDOPA-PET	Tomografia com emissão de pósitrons com fluorodopa

FIC	Facilitação intracortical
fMRI	Imagem de ressonância magnética funcional
GABA	Ácido gama-aminobutírico
GH	Hormônio de crescimento
GHRH	Fator liberador do hormônio de crescimento
HAD	Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão
HAD_A	Escala Hospitalar de Depressão e Ansiedade, subescore de ansiedade
HAD_D	Escala Hospitalar de Depressão e Ansiedade, subescore de depressão
HCFMUSP	Hospital das Clinicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
HPA	Hipotálamo-pituitário-adrenal
HPT	Tolerabilidade de dor ao quente
IASP	Associação Internacional para o Estudo da Dor
IICIC	Inibição intracortical de intervalo curto
IBD	Inventário Breve de Dor
IDD	Índice de dor difusa
IgF-1	Somatomedina C
IIC	Inibição intracortical
IL-1	Interleucina 1
IL-6	Interleucina 6
IL-8	Interleucina 8
IOT	Instituto de Ortopedia e Traumatologia
IRPS	Diagrama do escore regional de dor
ISI	Intervalo interpulso
LDP	Limiar de dor à pressão
LDP_D	Limiar de dor à pressão no hemicorpo direito
LDP_E	Limiar de dor à pressão no hemicorpo esquerdo
LDF	Limiar de detecção do frio
LDQ	Limiar de detecção do quente
LDM	Limiar de detecção mecânica
LDoM	Limiar de dor ao estímulo mecânico
LDoF	Limiar de dor ao estímulo frio

LD _o F -2/-4°C:	Estímulos térmicos dolorosos abaixo (2 e 4°C) do limiar de dor ao frio (hiperalgesia térmica ao frio)
LD _o Q	Limiar de dor ao estímulo quente
LD _o Q +2/+4°C:	Estímulos térmicos dolorosos acima (2 e 4°C) do limiar de dor ao quente (hiperalgesia térmica ao quente)
LDV	Limiar de detecção de vibração
NA	Noradrenalina
NE	Nor-epinefrina
NMDA	N-metil-D-aspartato
NPY	Neuropeptídeo Y
NREM	<i>Non Rapid Eye Movement</i>
PCR	Proteína C reativa
PD	Pontos dolorosos
PD _D	Limiar de dor evocada com pressão do lado direito do corpo
PD _E	Limiar de dor evocada com pressão do lado esquerdo do corpo
PD _{total}	Limiar de dor evocada com pressão em ambos os lados do corpo
PCS	Escala de catastrofização da dor
PEM	Potencial evocado motor
PG	Pontos gatilho
PGRC	Peptídeo geneticamente relacionado à calcitonina
PGWB	Bem-estar psicológico geral
RFN	Reflexo de flexão nociceptiva espina
QDM	Questionário de dor McGill
QIF	Questionário de Impacto da Fibromialgia
REM	<i>Rapid Eye Movement</i>
SC	Sensibilização central
SCPM	Substância cinzenta periaquedutal mesencefálica
SDM	Síndrome dolorosa miofascial
SFC	Síndrome da fadiga crônica
SFM	Síndrome fibromiálgica
SFM-SDDSEA	Síndrome dolorosa disfuncional com sensibilidade exteroceptiva assimétrica

SF-36	<i>Short-form 36</i>
SNC	Sistema Nervoso Central
SNNV	Sistema Nervoso Neurovegetativo
SNP	Sistema Nervoso Periférico
SNS	Sistema Nervoso Simpático
sP	Substância P
SPI	Síndrome das pernas inquietas
SQM	Síndrome da sensibilidade química múltipla
SS	Sintomas somáticos
SSC	Síndrome da sensibilidade central
TCMC	Tempo de condução motora central
TNF	Fator de necrose tumoral
TQS	Teste quantitativo de sensibilidade
VHS	Velocidade de hemossedimentação
VS	Voluntário saudável
VSC	Volume de substância cinzenta
WDR	Neurônios amplamente dinâmicos
5HT	Serotonina
°C	Graus centígrados
mPa	MiliPascal
ms	Milissegundos
Hz	Hertz

Figuras e Quadros

Figura 1 -	Fotografia do algímetro de pressão Pain Diagnostic & Thermograph Inc®, (Great Neck, NY)	91
Figura 2 -	Gráfico ilustrando os limiares de detecção, limiar de dor e limiar de tolerabilidade aos estímulos.....	94
Figura 3 -	Monofilamentos de von Frey calibrados de 0,008 a 300 g NC17775®, (Bioseb, França)	95
Figura 4 -	Fotografia do aparelho VSA- 3000/TSA-2001® (Medoc, Ramat Yshai, Israel) utilizado para realizar os testes quantitativos de sensibilidade.....	96
Figura 5 -	Fotografia do estimulador magnético transcraniano Mag PROX100® (Magventure Tonika Elektronik, Farum, Denmark).....	99
Figura 6 -	Fotografia de bobina para realizar estimulação magnética transcraniana (EMT) circular.	99
Figura 7 -	Fotografia de voluntário durante a aplicação da EMT com bobina em forma de “8” no couro cabeludo sobre a região do córtex motor primário (M1).....	100
Figura 8 -	Representação artística do método de EMT do córtex motor e dos potenciais evocados motores no músculo primeiro interósseo dorsal da mão esquerda gerado por estímulos com intensidades diferentes emitidos com cabeçote aplicado no couro cabeludo que cobre a área do córtex motor primário.....	105
Quadro 1 -	Relação de artigos, autores e anos, número de casos, presença de quadro simétrico, resultados dos exames com TQS, questionários utilizados para avaliação, critérios diagnósticos utilizados (CAR-1990 ou CAR-2010), modelo dos equipamentos, presença de correlação clínica, achados principais dos estudos avaliando alterações ao TQS em doentes fibromiálgicos.....	73

Quadro 2 -	Resumo dos principais parâmetros de excitabilidade cortical	82
Quadro 3 -	Relação dos doentes com SFM de acordo com seu número de ordem (N), iniciais, número do registro no HCFMUSP (RGHC), idade, sexo, cor da pele, escolaridade, profissão, atividade atual e condição atual de trabalho.....	179
Quadro 4 -	Relação dos doentes com SFM-SDDSEA de acordo com seu número de ordem (N), com iniciais, número de registro no HCFMUSP (RGHC), idades, sexo, cor da pele, escolaridade, profissão, atividade atual e condição atual de trabalho.....	180

Tabelas

Tabela 1 -	Distribuição dos doentes com síndrome dolorosa disfuncional com sensibilidade exteroceptiva assimétrica (SFM-SDDSEA) ou síndrome fibromiálgica (SFM) e voluntários saudáveis (VS) em números absolutos (N) e percentagens (%), idades (em anos), lado principal da dor, cor da pele, escolaridade (duração do período de estudo em anos) e grau de significância ($p < 0,05$).....	110
Tabela 2 -	Distribuição das regiões do corpo acometidas de dor dos doentes com síndrome dolorosa disfuncional com sensibilidade exteroceptiva assimétrica (SFM-SDDSEA) ou síndrome fibromiálgica (SFM) em números absolutos (N) e percentagens (%) e graus de significância ($p > 0,05$).....	111
Tabela 3 -	Distribuição das atividades dos doentes com síndrome dolorosa disfuncional com sensibilidade exteroceptiva assimétrica (SFM-SDDSEA) ou síndrome fibromiálgica (SFM) em números absolutos (N) e percentagens (%)	112
Tabela 4 -	Distribuição das médias e medianas dos períodos da duração da dor (em anos) e valores mínimos e máximos das magnitudes da dor de acordo com a escala analógica verbal, modo de instalação insidioso ou súbito da dor, apresentação inicial da sintomatologia dolorosa, como localizada ou generalizada, desencadeantes físicos ou emocionais da dor e ocorrência de sintomatologia similar em familiares dos doentes com síndrome dolorosa disfuncional com sensibilidade exteroceptiva assimétrica (SFM-SDDSEA) ou síndrome fibromiálgica (SFM) e graus de significância ($p < 0,05$).....	113
Tabela 5 -	Distribuição de ocorrência de familiares dos doentes com síndrome dolorosa disfuncional com sensibilidade exteroceptiva assimétrica (SFM-SDDSEA) ou síndrome fibromiálgica (SFM) com sintomas dolorosos semelhantes aos acometidos em números absolutos (N) e graus de significância ($p < 0,05$).....	114

Tabela 6 -	Distribuição dos sintomas associados em números absolutos (N) e percentagens (%) dos doentes com síndrome dolorosa disfuncional com sensibilidade exteroceptiva assimétrica (SFM-SDDSEA) ou síndrome fibromiálgica (SFM) e graus de significância ($p < 0,05$).....	115
Tabela 7 -	Distribuição dos doentes com sensibilidade exteroceptiva assimétrica (SFM-SDDSEA) ou síndrome fibromiálgica (SFM) de acordo com as médias, os desvios padrões (DP) das idades (em anos), número de palavras dos subgrupos das expressões sensitivas, afetivas, avaliativas e valores totais do Questionário de Dor McGill (QDM), Inventário Breve de Dor (IBD), Inventário Breve da Dor com EVA incluída (IBD_EVA), Questionário de Impacto da Fibromialgia (QIF), Escala Hospitalar de Depressão (HAS_D), Escala Hospitalar de Ansiedade (HAS_A) e graus de significância ($p < 0,05$).....	116
Tabela 8 -	Distribuição dos valores médios, mínimos e máximos e desvios padrões dos limiares de dor à pressão (em miliPascal) sobre os pontos dolorosos no hemicorpo esquerdo (LDP_E) e no hemicorpo direito (LDP_D), dos doentes com SFM e graus de significância ($p < 0,05$).....	117
Tabela 9 -	Distribuição das médias, desvios padrões, valores máximos e mínimos das pressões (em miliPascal) dos limiares de evocação da dor com estímulos pressóricos aplicados nos pontos dolorosos do hemicorpo esquerdo (LDP_E) ou direito (LDP_D) dos doentes com síndrome dolorosa disfuncional com sensibilidade exteroceptiva assimétrica com dor predominante à esquerda (SFM-SDDSEA_E) ou à direita (SFM-SDDSEA_D) e graus de significância ($p < 0,05$).....	118
Tabela 10 -	Distribuição das médias, desvios padrões, valores mínimos e máximos dos limiares de dor evocada à pressão (LDP) em miliPascal (mPa) dos pontos dolorosos do hemicorpo onde a sintomatologia dolorosa era mais ou menos intensa dos doentes com síndrome dolorosa disfuncional com sensibilidade exteroceptiva assimétrica (SFM-SDDSEA) e graus de significância ($p < 0,05$)	119

Tabela 11 - Distribuição dos valores das médias, desvios padrões e valores mínimos e máximos dos limiares de dor evocada (LDP) com pressão em miliPascal (mPa) dos pontos dolorosos em ambos os hemisferos dos doentes com SFM e LDP e no hemisfero mais doloroso dos doentes com síndrome dolorosa disfuncional com sensibilidade exteroceptiva assimétrica (SFM-SDDSEA) e graus de significância ($p < 0,05$).....	120
Tabela 12 - Distribuição das médias, desvios padrões e valores mínimos e máximos dos limiares de evocação de dor com estímulos pressóricos (LDP) em miliPascal (mPa) dos pontos dolorosos de ambos os hemisferos de doentes com síndrome fibromiálgica (SFM) e no hemisfero menos doloroso dos doentes com síndrome dolorosa disfuncional com sensibilidade exteroceptiva assimétrica (SFM-SDDSEA) e graus de significância ($p < 0,05$)	121
Tabela 13 - Distribuição das médias, desvios padrões e valores mínimos e máximos dos limiares de dor à pressão (LDP) em miliPascal (mPa) em doentes com SFM (média dos 18 pontos dolorosos), doentes com síndrome dolorosa disfuncional com sensibilidade exteroceptiva assimétrica (SFM-SDDSEA) no hemisfero lado mais e menos doloroso, voluntários saudáveis (VS) e graus de significância ($p < 0,05$).....	122
Tabela 14 - Distribuição das médias e desvios padrões ($\pm$) dos valores dos limiares para detecção dos estímulos frios (LDF), quentes (LDQ), mecânicos (LDM) e vibratórios (LDV), de dor com estímulos frios (LDoF), quentes (LDoQ), mecânicos (LDoM) e supralimiais mecânicos (Supra_Mec), intensidade de dor a estímulos térmicos dolorosos a 2 e 4°C abaixo do limiar de dor ao frio (LDoF - 2/-4°C) (hiperalgesia térmica ao frio), ou intensidade de dor a estímulos térmicos dolorosos a 2 e 4°C acima do limiar de dor ao quente (LDoQ +2/+4°C) (hiperalgesia térmica ao quente) e da somas temporal à direita (D) ou à esquerda (E) em doentes com síndrome dolorosa disfuncional com sensibilidade exteroceptiva assimétrica e dor no hemisfero direito (SFM-SDDSEA_D) ou síndrome fibromiálgica (SFM) e graus de significância	124

Tabela 15 - Distribuição das médias e desvios padrões ($\pm$), dos valores dos limiares para detecção dos estímulos frios (LDF), quentes (LDQ), mecânicos (LDM) e vibratórios (LDV), de dor com estímulos frios (LDoF), quentes (LDoQ), mecânicos (LDoM) e supralimiais mecânicos (Supra_Mec), intensidade de dor a estímulos térmicos dolorosos a 2 e 4°C abaixo do limiar de dor ao frio (LDoF - 2/-4°C) (hiperalgesia térmica ao frio), ou intensidade de dor a estímulos térmicos dolorosos a 2 e 4°C acima do limiar de dor ao quente (LDoQ +2/+4°C) (hiperalgesia térmica ao quente) e da somações temporal à direita (D) ou à esquerda (E) em doentes com síndrome dolorosa disfuncional com sensibilidade exteroceptiva assimétrica e dor no hemicorpo esquerdo (SFM-SDDSEA_E) ou síndrome fibromiálgica (SFM) e graus de significância. 125

Tabela 16 - Distribuição das médias e desvios padrões ($\pm$) dos valores dos limiares da detecção dos estímulos frios (LDF), quentes (LDQ), mecânicos (LDM), vibratórios (LDV), limiares de evocações de dor com estímulos frios (LDoF), quentes (LDoQ), mecânicos (LDoM) e supralimiais mecânicos (Supra_Mec), intensidade de dor a estímulos térmicos dolorosos a 2 e 4°C abaixo do limiar de dor ao frio (LDoF -2/-4°C) (hiperalgesia térmica ao frio), ou intensidade de dor a estímulos térmicos dolorosos a 2 e 4°C acima do limiar de dor ao quente (LDoQ +2/+4°C) (hiperalgesia térmica ao quente) e somação temporal, no hemicorpo mais e menos doloroso dos doentes com síndrome dolorosa disfuncional com sensibilidade exteroceptiva assimétrica SFM-SDDSEA e graus de significância ($p < 0,05$)..... 126

Tabela 17 - Distribuição das médias, desvios padrões ($\pm$) dos valores dos limiares de detecção dos estímulos frios (LDF), quentes (LDQ), vibratórios (LDV), mecânicos (LDM), de dor evocada com estímulos frios (LDoF), quentes (LDoQ), mecânicos (LDoM) e supralimiais mecânicos (Supra_Mec), intensidade de dor a estímulos térmicos dolorosos a 2 e 4°C abaixo do limiar de dor ao frio (LDoF - 2/-4°C) (hiperalgesia térmica ao frio), ou intensidade de dor a estímulos térmicos dolorosos a 2 e 4°C acima do limiar de dor ao quente (LDoQ +2/+4°C) (hiperalgesia

térmica ao quente), somação temporal à direita (D) ou à esquerda (E), dos doentes com síndrome dolorosa disfuncional com sensibilidade exteroceptiva assimétrica com predomínio no hemisfério esquerdo (SFM-SDDSEA_E) e voluntários saudáveis (VS) e graus de significância ($p < 0,05$)..... 127

Tabela 18 - Distribuição das médias, desvios padrões ($\pm$) dos valores de detecção dos estímulos frios (LDF), quentes (LDQ), vibratórios (LDV), mecânicos (LDM) e dor evocada com estímulos frios (LDoF), quentes (LDoQ) e mecânicos (LDoM) e supralimiais mecânicos (Supra_Mec), intensidade de dor a estímulos térmicos dolorosos a 2 e 4°C abaixo do limiar de dor ao frio (LDoF -2/-4°C) (hiperalgesia térmica ao frio), ou intensidade de dor a estímulos térmicos dolorosos a 2 e 4°C acima do limiar de dor ao quente (LDoQ +2/+4°C) (hiperalgesia térmica ao quente) e somação temporal direita (D) e esquerda (E), dos doentes com síndrome dolorosa disfuncional com sensibilidade exteroceptiva assimétrica com predomínio no hemisfério direito (SFM-SDDSEA_D) e voluntários saudáveis (VS) e graus de significância ($p < 0,05$)..... 129

Tabela 19 - Distribuição das médias, desvios padrões ($\pm$) dos valores de detecção dos estímulos frios (LDF), quentes (LDQ), vibratórios (LDV), mecânicos (LDM) e dor evocada com estímulos frios (LDoF), quentes (LDoQ) e mecânicos (LDoM) e supralimiais mecânicos (Supra_Mec), intensidade de dor a estímulos térmicos dolorosos a 2 e 4°C abaixo do limiar de dor ao frio (LDoF -2/-4°C) (hiperalgesia térmica ao frio), ou intensidade de dor a estímulos térmicos dolorosos a 2 e 4°C acima do limiar de dor ao quente (LDoQ +2/+4°C) (hiperalgesia térmica ao quente) e somação temporal direita (D) e esquerda (E) dos doentes com síndrome fibromiálgica (SFM) e graus de significância ($p < 0,05$)..... 130

Tabela 20 - Distribuição das médias, desvios padrões ($\pm$) dos valores de detecção dos estímulos frios (LDF), quentes (LDQ), vibratórios (LDV), mecânicos (LDM) e dor evocada com estímulos frios (LDoF), quentes (LDoQ) e mecânicos (LDoM) e supralimiais mecânicos (Supra_Mec), intensidade de dor a estímulos térmicos dolorosos a 2 e 4°C abaixo do limiar de dor ao frio (LDoF -2/-4°C)

(hiperalgesia térmica ao frio), ou intensidade de dor a estímulos térmicos dolorosos a 2 e 4°C acima do limiar de dor ao quente (LDoQ +2/+4°C) (hiperalgesia térmica ao quente) e somação temporal direita (D) e esquerda (E) em voluntários saudáveis (VS). 131

Tabela 21 - Distribuição das médias e desvios padrões (DP) dos valores dos limiares motores de repouso (LMR), potenciais evocados motores com 120% (PEM120%) ou 140% (PEM140%) dos limiares motores, inibição intracortical (IIC), (IIC_2ms) e (IIC_4ms) e facilitação intracortical (FIC_10ms) dos doentes com síndrome dolorosa disfuncional com sensibilidade exteroceptiva assimétrica com predomínio de dor ipsilateral ou contralateral (SFM-SDDSEA) ou síndrome fibromiálgica (SFM) e voluntárias saudáveis (VS) e graus de significância ($p < 0.05$)..... 133

RESUMO

Kaziyama HHS. *Síndrome dolorosa disfuncional em doentes com sensibilidade exteroceptiva assimétrica: caracterização de uma entidade clínica* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2014.

Proporção significativa dos doentes que preenchem os critérios atuais que caracterizam a síndrome fibromiálgica apresenta dor assimétrica e alterações do exame da sensibilidade distintas dos doentes com a apresentação clássica, “simétrica”, de fibromialgia (SFM). Denomina-se esta entidade clínica como Síndrome Dolorosa Disfuncional com Sensibilidade Exteroceptiva Assimétrica (SFM-SDDSEA). Este grupo de doentes apresenta particularidades quanto ao resultado do tratamento e impactos negativos na qualidade de vida significativamente distintos daqueles com o quadro de fibromialgia “clássica”. O presente estudo objetivou analisar aspectos clínicos, psicofísicos e neurofisiológicos de amostra de doentes que preenchem os novos critérios diagnósticos da SFM e que apresentam SFM-SDDSEA comparando-os aos dos doentes com SFM “clássica” e aos voluntários saudáveis. **Método.** Foram incluídas 32 doentes ($45,9 \pm 8,5$ anos) do sexo feminino que preencheram os Critérios para o Diagnóstico de Fibromialgia do Colégio Americano de Reumatologia (CAR) de 2010 e 31 voluntárias saudáveis (43 ± 2 anos). Dezenove doentes apresentavam quadro clínico “clássica” da SFM e 13, SFM-SDDSEA (dor assimétrica e definida como EVA com diferença maior que 40% entre os dois dimídios). Foram utilizados para a avaliação: a Escala Visual Analógica (EVA), a Versão Resumida do Questionário de Dor McGill, a Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão (HAD), o Questionário de Impacto de Fibromialgia (QIF), o Inventário Breve de Dor (IBD), os valores dos limiares de dor à pressão nos pontos dolorosos mensurados com o algômetro de Fischer (PD), o teste quantitativo de sensibilidade (TQS) e a excitabilidade cortical aferida com estimulação magnética transcraniana (EMT). **Resultados.** Os doentes com SFM-SDDSEA apresentaram maior escores de interferência da dor nas atividades diárias em relação aos com SFM ($54,7 \pm 8,9$ e $37,6 \pm 13,5$; respectivamente, $p < 0,0001$) e maior impacto da dor na qualidade de vida em relação a SFM de acordo com o QIF ($73,6 \pm 13,9$ e $58,3 \pm 13,9$; respectivamente, $p < 0,004$). Doentes com SFM-SDDSEA apresentaram limiares de dor à pressão assimétrica, sendo mais baixos no hemisfério onde a dor era mais intensa ($27,74 \pm 7,90$ e $35,86 \pm 8,37$; respectivamente, $p = 0,007$). Nos doentes do grupo SFM-SDDSEA, os limiares de dor à pressão do lado mais doloroso foram semelhantes aos dos doentes com SFM ($27,77 \pm 1,25$ e $27,74 \pm 2,20$; respectivamente, $p = 0,472$), ao passo que os limiares no hemisfério menos doloroso foram significativamente mais elevados do que os de doentes com SFM ($35,86 \pm 2,32$ e $27,77 \pm 1,25$; respectivamente, $p < 0,031$). Os doentes com SFM-SDDSEA apresentaram valores maiores de facilitação intracortical no hemisfério contralateral ao hemisfério em que a dor era mais intensa ($1,64 \pm 1,06$ e $3,35 \pm 2,31$;

respectivamente, $p=0,008$) e maior amplitude de potencial evocado motor (PEM) à 140% do limiar motor (827 ± 996 e 2134 ± 1495 ; respectivamente, $p=0,005$). **Conclusões.** Doentes com SFM-SDDSEA apresentaram maior impacto dos sintomas dolorosos na qualidade de vida e maior interferência nas atividades diárias, alterações da excitabilidade cortical e limiares de evocação de dor frente aos estímulos pressóricos diferentes daqueles com SFM. Estes resultados indicam que a SFM-SDDSEA constitui entidade clínica à parte, com mecanismos de ocorrência de doença, resposta ao tratamento e prognósticos diferentes da SFM “clássica”.

Descritores: Fibromialgia; Distúrbios somatosensoriais; Estimulação magnética transcraniana; Limiar sensorial/fisiologia; Hiperalgisia; Dor crônica; Mulheres; Adulto.

SUMMARY

Kaziyama HHS. *Dysfunctional pain syndrome in patients with asymmetric exteroceptive sensitivity: characterization of a clinical entity* [thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo", 2014.

Aim of Investigation: A significant proportion of patients fulfilling the diagnostic criteria of fibromyalgia syndrome (FMS) present asymmetrical ongoing pain and abnormalities on the physical examination that are not present in patients with "classical" symmetric FMS. From the clinical perspective, this condition has been named FMS-Dysfunctional Pain Syndrome with Asymmetrical Exteroceptive Sensibility (DPSAES). Patients with DPSAES usually present higher negative impact in quality of life when compared to the more "classic" FMS patients. The present study aimed at characterizing the clinical, psychophysical and neurophysiological aspects of the FMS-DPSAES patients and compared them to those of "classic" FMS patients and healthy controls. **Methods:** Thirty-two patients (45.9 ± 8.5 yo) fulfilling the 2010 American College of Rheumatology FMS Diagnostic Criteria and 31 age-matched healthy controls (HC) (43.0 ± 2.1 yo) were included. Nineteen patients had "classical" FMS and 13 had FMS-DPSAES (defined as asymmetrical pain with a more than 40% pain intensity difference between body sides). The following tools were used: The Visual Analogic Scale (VAS), the Short Version of the McGill Pain Questionnaire (MPQ), the Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ), and the Brief Pain Inventory (BPI). The quantitative sensory test battery was performed and included pressure, thermal and mechanical detection and pain thresholds in both hands and suprathreshold stimulations. Cortical excitability measurements were performed in all participants with the transcranial magnetic stimulation. **Results:** When compared to patients with "classical" FMS patients with DPSAES presented higher scores in pain interference in daily activities (54.73 ± 8.90 and 37.66 ± 13.56 ; respectively; $p < 0.0001$); higher negative impact in quality of life (73.67 ± 13.90 and 58.38 ± 13.97 ; respectively, $p < 0.004$), and lower pressure pain thresholds on the most painful body side (27.74 ± 7.96 and 35.86 ± 8.37 ; respectively, $p = 0.007$). Cortical excitability parameters were asymmetrical in FMS-DPSAES patients and showed higher intracortical facilitation (3.35 ± 2.31 and 1.64 ± 1.06 ; respectively, $p = 0.008$) and higher amplitude of motor evoked potentials in the brain hemisphere contralateral to the more painful body side in FMS-DPSAES (2134 ± 1495 and 827 ± 996 ; respectively; $p = 0.005$). **Conclusions:** Patients with FMS-DPSAES had higher negative impact in quality of life, distinct cortical excitability profile changes and different pressure pain thresholds compared to patients with "classical" FMS. The current evidence suggests that FMS-DPSAES may be a clinical entity distinct from FMS with its own mechanisms, response to treatment and prognosis.

Descriptors: Fibromyalgia; Somatosensory disorders; Transcranial magnetic stimulation; Sensory thresholds/physiology; Hyperalgesia; Chronic pain, Women; Adult.

1 INTRODUÇÃO

A síndrome fibromiálgica (SFM) caracteriza-se como dor difusa espontânea, limiar reduzido para percepção dolorosa evocada frente à pressão, alterações da qualidade do sono, fadiga, rigidez matinal de curta duração e estresse psicológico em meio à ampla constelação de sintomas associados (Wolfe et al., 1990; Mease, 2005; Yunus, 2007; Clauw, 2009). No passado, numerosos foram termos utilizados para cognominá-la, assim como várias foram às classificações propostas para melhor interpretá-la. Apesar de descrita há mais de um século, ganhou notoriedade dentre as condições dolorosas crônicas do ser humano na sociedade moderna apenas nos últimos anos, quando se evidenciou que constituía razão comum de sofrimento e incapacidade (Hoffman et al., 2008; Arnold et al., 2008a).

Os sintomas de SFM podem ser desencadeados ou exacerbados por grande variedade de estressores biológicos ou psicossociais como, infecções, insatisfações pessoais, doenças autoimunes, traumatismos físicos e anormalidades psicológicas que, dentre outros, contribuem para a percepção e o agravamento da dor (Wolfe et al., 1995; Mease, 2005; Fietta et al., 2007; Abeles et al., 2007). Há evidências de que a SFM constitui processo contínuo da assim denominada “síndrome somática funcional”, isto é, de sintomas sem justificativa médica clara e sem justificativas concretas sobre sua razão de instalar-se e de manter-se (Teixeira, 2009; de Andrade, 2012). Seria, entretanto, pouco provável que, em vista de sua apresentação, constituísse sob a óptica sensitiva, entidade com apresentação

sintomatológica simétrica e uniformemente distribuída no corpo, como foi proposto por alguns autores (Wolfe et al., 1990; Yunus, 1994a).

A ocorrência de dor não depende apenas da apresentação de estímulos nociceptivos, mas principalmente da sua modulação e, portanto, da integridade das unidades neuronais que processam os estímulos sensitivos, e interage a fenomenologia sensitiva com as numerosas funções exercidas pelo sistema nervoso central (SNC) e pelo sistema nervoso periférico (SNP) (Yunus et al., 1992b; Woolf, 1996). O que determina se a dor será fisiológica, nociceptiva, neuropática ou disfuncional, são os fatores que regem essas unidades. Interferem nesse processo a reorganização funcional e estrutural e a sensibilização dos neurônios sensitivos do SNP e do SNC em decorrência de doenças estruturais ou disfuncionais (Woolf, 2011).

A disfunção dos mecanismos modulatórios excitatórios ou inibitórios ao longo de todo o percurso da transdução, condução e transmissão dos estímulos sensitivos até ocorrer sua interpretação e geração das reações psicocomportamentais (Philips, 1987; Turk et al., 1996), motoras (Bennet et al., 1989), neurovegetativas (Pillemer et al., 1997), neuroimunitárias (Atzeni et al., 2011) e neuroendócrinas (Adler et al., 2002), dentre outras, determina as propriedades adaptativas ou disadaptativas da sensibilidade (Teixeira, 2009; Woolf, 2011). A heterogeneidade dos sintomas pode ser explicada pelas características individuais de cada indivíduo e pelas disfunções do SNC. Há alguns anos, alguns autores de acordo com sintomas clínicos, fatores biológicos, psicológicos e cognitivos, os doentes com SFM,

classificaram os doentes em subgrupos, para adaptar o tratamento à gravidade dos sintomas (Turk et al. 1996; Hurtig et al., 2001; Giesecke et al., 2003; Müller et al., 2007; de Souza et al., 2009).

Há mais de quinze anos, observou-se que aproximadamente um terço dos doentes que procuravam a Unidade de Triage do Centro de Dor da Divisão de Clínica Neurológica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo apresentava dor predominantemente em um hemicorpo; geralmente, a dor era mais intensa onde a sensibilidade nociceptiva evocada à picada da agulha revelava hipoalgesia. Essa observação foi documentada e apresentada no Congresso da International Association for the Study of Pain (IASP) realizado em Viena, Áustria, em 1999 (Kaziyama et al., 1999). Este achado endossou o conceito de que a dor em doentes com SFM pode decorrer de anormalidades funcionais documentáveis do sistema nervoso.

Com a incorporação de métodos não invasivos para a avaliação quantitativa da sensibilidade e da função do córtex cerebral ao arsenal dos instrumentos de pesquisa, tornou-se possível avaliar de modo mais preciso questões formuladas a respeito das anormalidades do sistema nervoso na gênese e na manutenção dos sintomas em doentes com SFM. A diferença em relação às sensibilidades entre os hemicorpos, aliada à possibilidade da avaliação instrumentalizada dos parâmetros neurológicos funcionais e estruturais, dentre outras razões, motivaram a elaboração da presente pesquisa, em que se procurou caracterizar clínica e psicofisicamente questões pertinentes às peculiaridades da SFM e da SFM-SDDSEA.

O propósito foi analisar não apenas questões sintomáticas, mas especialmente, a simultaneidade dos achados sensitivos quantitativos e da atividade do córtex cerebral em doentes com SFM ou com SFM-SDDSEA, comparando-se os achados com os de voluntários normais, de modo a acrescentar mais conhecimentos sobre sua fisiopatologia e fundamentar ou não a existência da SFM-SDDSEA como entidade distinta da SFM, ou, talvez, como subgrupo particular da SFM.

2 OBJETIVOS

Analisar a ocorrência de dor, suas repercussões, características clínicas mais relevantes, limiares de percepção das sensibilidades térmica e mecânica com o uso de instrumentos quantitativos e a excitabilidade do córtex cerebral com a técnica da estimulação magnética transcraniana em doentes com SFM-SDDSEA e comparar os achados instrumentalizados com os observados em doentes com SFM “clássica” e voluntários saudáveis.

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 SÍNDROME FIBROMIÁLGICA (SFM)

3.1.1 Histórico

A síndrome fibromiálgica (SFM) é condição dolorosa caracterizada como dor musculoesquelética difusa e crônica e presença de numerosos pontos dolorosos detectados ao exame físico, fadiga, rigidez matinal e anormalidades do sono, queixas cognitivas e do humor (Wolfe et al., 1990). Descrições clínicas da condição que atualmente denomina-se como SFM foram realizadas desde meados do século XIX. Gowers (1904) criou o termo *fibrositis*, amplamente empregado até a década de 1970, quando, então, a síndrome passou a ser amplamente reconhecida e sua etiologia progressivamente associada a anormalidades presentes no SNC. Diversos termos, incluindo-se, *neurastenia* e *reumatismo muscular*, haviam também sido originalmente aplicados para cognominá-la.

Moldofsky et al. (1975) baseando-se nos achados do eletroencefalograma observaram que a indução de alterações específicas do estágio IV do sono em indivíduos normais gerava sintomas e dor muscular coincidentes com os da SFM. Smythe e Moldofsky (1977) reconheceram a condição caracterizada como dor generalizada e presença de numerosos pontos dolorosos palpáveis em várias regiões do corpo, fadiga e anormalidades do estágio IV do sono. Hench (1976) sugeriu o termo fibromialgia em um editorial para seção de “Reumatismo Não Articular” na

Associação Americana de Reumatismo (Wolfe et al., 1990; Raspe; Croft, 1995). No entanto, Yunus et al. (1981) foram os primeiros a advogar o termo fibromialgia como substituição a *fibrositis*, pois nesta entidade não há inflamação tecidual e, sim, dor muscular difusa, relacionada a outras anormalidades do sistema nervoso (Raspe; Croft, 1995).

A palavra fibromialgia deriva do latim *fibro* (tecido fibroso, ligamentos, tendões e fáscias) e dos termos gregos *mio* (tecido muscular), *algos* (dor) e *ia* (condição), ou seja, condição de dor que emana dos tendões, ligamentos e músculos. Como é um conjunto de sintomas e sinais, a denominação mais adequada é “Síndrome Fibromiálgica”. Em estudo multicêntrico realizado pelos membros do Colégio Americano de Reumatologia (CAR) em 1990, em que 293 doentes com SFM e 265 indivíduos do grupo controle com afecções reumáticas facilmente confundíveis com SFM, como artrite reumatoide, cervicalgia ou lombalgia foram entrevistados e examinados por pesquisadores treinados e encobertos, evidenciou-se que a combinação de dor difusa, bilateral, rostral e caudalmente à cintura, nas extremidades e no esqueleto axial com, pelo menos, identificação de 11 de 18 pontos dolorosos específicos apresentava sensibilidade de 88,4% e especificidade de 81,1% em doentes com SFM (Wolfe et al., 1990). A Organização Mundial de Saúde incorporou a SFM na décima revisão da Classificação Internacional de Doença (CID-10) com o número M79.0 (Raspe; Croft, 1995). Em 2010 uma nova proposta de diagnóstico deixou de lado a contagem de pontos dolorosos e ampliou o leque de sintomas integrantes da síndrome fibromiálgica, dando ênfase às anomalias do sono, como sono não

reparador, queixas cognitivas acometendo a matrix atencional e sintomas de dor difusa, independentemente da presença de maior dolorimento sobre os pontos dolorosos.

3.1.2 Epidemiologia

As prevalências da SFM na população geral varia de 1,5% (Perrot et al., 2011), 2% (Wolfe et al., 1995a), 2,5% (Senna et al., 2004) a 4,4% (Assumpção et al., 2009). A SFM ocorre em até 40% dos doentes avaliados em centros terciários especializados no tratamento da dor (Brill et al., 2012). Predomina nas mulheres; acomete nove mulheres para cada homem (Wolfe et al., 1995) e é mais prevalente nas idades de 35 a 54 anos (Teixeira et al., 2001b; Senna et al., 2004; Bartels et al., 2009). A prevalência da dor crônica na cidade de São Paulo (SP) é de 28,1% (Ferreira et al., 2009). De acordo com Teixeira et al. (2001b), a prevalência de dor generalizada no setor de Triagem da Dor do Centro de Dor da Divisão de Clínica Neurológica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (CDDCNHCFMUSP) foi de 21,9% no ano de 2000. Havia queixas predominantes de afecções dolorosas do aparelho locomotor em 42,8% dos doentes que procuraram o CDDCNHCFMUSP, de síndrome dolorosa miofascial de 31,2% e de síndrome fibromiálgica em 6% (Teixeira et al., 2001b). De acordo com Yunus (1994a), a prevalência da SFM independe da situação socioeconômica e cultural dos indivíduos. Porém, no Brasil, predomina nos doentes com condição socioeconômica baixa (Assumpção et al., 2009).

Os doentes com SFM apresentaram maior escore no estado global da saúde avaliado com o questionário short form-36 (SF-36), comparado a outras condições dolorosas, incluindo artrite reumatóide, osteoartrose, lúpus eritematoso sistêmico, síndrome de Sjögren, síndrome dolorosa miofascial, que são consideradas incapacitantes (Hoffman et al., 2008). Aproximadamente 15% dos americanos recebe auxílio doença devido à SFM (Russell, 2001). De acordo com Martinez et al. (1995), no Brasil, a SFM causa decréscimo de 75% da renda familiar e 55% dos doentes com SFM recebe auxílio da previdência social. Doentes com SFM utilizam mais analgésicos e procuram mais os serviços médicos e de diagnóstico que o resto da população. Os sintomas da SFM são de duração prolongada, podem debilitar grande contingente dos doentes, causam impacto negativo na qualidade de vida (Arnold et al., 2008a) e incapacidade funcional comparável à da artrite reumatoide, a ponto de 30% desses doentes aceitarem reduzir suas horas de trabalho ou realizar tarefas que demandem menos esforço físico (Russell, 2001).

O custo anual do tratamento da SFM nos Estados Unidos da América (EUA) foi de US\$ 9,753,00 por doente, valor três vezes maior do que na população geral (Berger et al., 2007).

3.1.3 Etiologia

A etiologia da SFM não é ainda bem compreendida. Associam-se ao desenvolvimento da SFM, dentre outros, fatores genéticos, aglomerações familiares (Pellegrino et al., 1989; Buskila, 2005), fatores ambientais, traumatismos físicos (especialmente ao esqueleto axial), intervenções cirúrgicas ou infecções (*Borrelia Burgdorferi*, Parvovirus, vírus Coxsackie, vírus da imunodeficiência humana adquirida, vírus da hepatite C) (Fietta, 2007; Abeles et al., 2007) e estressores emocionais crônicos (estresses no trabalho, na vida familiar, modificação das atividades cotidianas, eventos traumático na infância, violências psicofísicas, abuso sexual, divórcio, abandono) (Mease, 2005; Fietta, 2007).

Parentes de primeiro grau de doentes com SFM têm risco até oito vezes maior de apresentar SFM quando comparados a familiares com artrite reumatoide (Raphael et al., 2004). A agregação familiar em SFM está cada vez mais reconhecida. Em estudo coorte, Arnold et al. (2013) observaram que famílias com doentes com SFM apresentavam risco de recorrência de 27,5% entre irmãos de uma mesma família (sexos feminino e masculino) e risco de recorrência entre irmãs do sexo feminino de 43,8%. Um loco de susceptibilidade foi identificado no cromossomo 17p11.2-q11.2 em familiares de doentes com SFM, sugerindo forte componente genético na sua predisposição (Arnold et al., 2013).

Verificou-se que doentes com SFM e depressão maior compartilham fatores de risco familiar (Raphael et al., 2004). Um subgrupo de doentes com SFM deprimidos e genótipo S/S do transportador de serotonina (5-HTT)

(codificado pelo gene SLC6A4 do cromossomo 17q12) apresentou sintomas depressivos mais intensos e maior número de anormalidades no metabolismo da serotonina que indivíduos sem SFM (Offenbaecher et al., 1999).

Identificaram-se polimorfismos genéticos específicos que influenciam o metabolismo ou o transporte de monoaminas, compostos que desempenham papel crítico como reação ao estresse, em doentes com SFM. O polimorfismo da enzima catecol-o-metiltransferase (COMT) que inativa as catecolaminas, justificaria as diferenças individuais relacionadas ao metabolismo das drogas e estaria relacionado à patogênese e às dificuldades para tratar doentes com SFM (Gursoy et al., 2003). De acordo com o estudo de Zubieta et al. (2003), o polimorfismo da COMT val158met influenciou a experiência dolorosa e pode ser uma das razões das diferenças interindividuais para a adaptação e reação à dor e a outros estressores. É possível que o estudo molecular do gene SNP rs4680 da COMT possibilite a identificação de indivíduos suscetíveis à SFM (Matsuda et al., 2010). Os estudos genéticos possivelmente possibilitarão definir os genótipos que tornam variada a resposta aos tratamentos analgésicos (Armero et al., 2004).

3.1.4 Fisiopatologia

O comitê de taxonomia da Associação Internacional para o Estudo da Dor (IASP) conceituou dor como "experiência sensitiva e emocional

desagradável decorrente ou descrita em termos de lesões teciduais” (Merskey; Bogduk, 1994).

Enquanto a dor é considerada uma experiência com componentes sensitivos, cognitivos e emocionais, a nocicepção é processo em que os estímulos que evocam dor são detectados pelas estruturas do SNP e transferidos para o SNC. A percepção da dor é processo complexo que envolve várias vias bioquímicas, incluindo-se os desconhecidos processos de integração cortical (Armero et al., 2004).

Os nociceptores são representados por terminações nervosas livres presentes nas fibras mielinizadas finas A δ e amielínicas C do SNP. São ativados por estímulos mecânicos e térmicos intensos e sensibilizados por substâncias químicas como a bradicinina, histamina, prostaglandina E₂, serotonina, fator de crescimento nervoso (NGF), interleucinas, bradicinina, substância P (sP) e neurocinina-A que induzem vasodilatação e aumento da permeabilidade vascular e contribuem para manter o processo inflamatório (Teixeira, 2001a). Os estímulos mecânicos e térmicos de alta magnitude e químicos dão origem ao potencial de receptores, que por sua vez, originam os potenciais de ação transmitidos pelas fibras aferentes A δ e C ao SNC, onde liberam ácidos glutâmico e aspártico, substância P (sP), peptídeo geneticamente relacionado à calcitonina (PGRC), somatostatina, neurocinina-A na primeira sinapse das vias nociceptivas. Assim, há ativação, sensibilização e alterações plásticas dos neurônios sensitivos localizados no corno posterior da substância cinzenta da medula espinal (CPME) (Piotrowski; Foreman, 1986; Campbell et al., 1989). A estimulação

persistente dos nociceptores evoca dor espontânea, reduz o limiar sensitivo e causa hiperalgesia e alodínea termomecânica primária. A sensibilização dos neurônios periféricos gera hiperalgesia e alodínea termomecânica primária e, a dos neurônios centrais, hiperalgesia e alodínea mecânica secundária (Treede et al., 1992; Teixeira, 2001a). A sensibilização periférica não é o único fenômeno responsável pela dor prolongada, pois há envolvimento do SNC nesse processo. Os estímulos repetidos nas fibras C do SNP amplificam os sinais sensitivos nos neurônios do CPME que, por sua vez, enviam estímulos ao encéfalo e sensibilizam os neurônios centrais que integram estímulos dolorosos (Staud; Domingo, 2001).

Ocorre sensibilização nociceptiva representada pelo aumento da atividade dos neurônios excitatórios e inadequação da modulação da sensibilidade dolorosa, normalmente processada pela ação da serotonina (5HT), norepinefrina (NE), GABA e encefalinas, dentre outros neurotransmissores que inibem as unidades nociceptivas no SNC (Teixeira, 2009). Em doentes com SFM anormalidades evidenciadas no SNP também parecem participar da patogênese da SFM (Staud et al., 2003; Staud, 2009). Os nociceptores são ativados por estímulos mecânicos, térmicos e ou químicos teciduais intensos (Mense, 1993a; Mense; Hoheisel, 2004; Staud et al., 2012). Neurotransmissores liberados retrogradamente pelas terminações nervosas das fibras finas (sP, neurocininas, PGRC) causam a inflamação neurogênica. Os aferentes primários liberam neurotransmissores excitatórios e ativam e sensibilizam os neurônios sensitivos do CPME (Mense; Hoheisel, 2004). O aumento da liberação da sP no CPME reduz o limiar de

excitabilidade sináptica, resultando na ativação de sinapses habitualmente silenciosas (Russell et al., 1994) e na sensibilização dos neurônios de segunda ordem na medula espinal (Chu et al., 2008).

A hiperalgesia observada em doentes com SFM pode decorrer da sensibilização central e, em parte, da ativação dos receptores NMDA e da liberação de sP pelos aferentes nociceptivos primários no CPME (Woolf; Thompson, 1991; Price et al., 1994; Staud et al., 2001; Staud et al., 2005a; Arendt-Nielsen; Henriksoon, 2007). Observou-se que a cetamina, bloqueador não competitivo do receptor NMDA, administrada por via intravenosa, reduziu a intensidade da dor em oito de 13 doentes com SFM, o que sugere que a ativação dos receptores de NMDA é relevante no processo de sensibilização neuronal nestes casos. O estímulo dos receptores NMDA resulta em padrão de comportamento doloroso em animais e em hiperalgesia em tecidos profundos nos doentes com SFM (Mense; Hoheisel, 2004).

Experimentos realizados em animais revelaram que após a sensibilização neuronal, qualquer estímulo externo, proprio ou viscerossensitivo, mesmo com baixa magnitude, é suficiente para manter o estado de sensibilização dos neurônios do CPME (Staud et al., 2001, Price et al., 2002). Denomina-se de *wind-up*, a somação temporal de estímulos em que, após a estimulação dolorosa inicial, estímulos dolorosos adicionais iguais são sentidos como mais intensidade. Doentes com SFM apresentam resposta de somação temporal anômala exagerada (Staud et al., 2001; Price et al., 2002). Em modelos animais, demonstrou-se que o *wind-up* pode estar

associado ao aumento da concentração da substância P no SNC (Woolf; Thompson, 1991; Woolf, 1996). Demonstrou-se que em doentes com SFM há concentração de três vezes maior de substância P (sP) no LCR em comparação com os controles normais (Vaeroy et al., 1988; Russell et al., 1994), além de concentrações elevadas de dinorfina (Vaeroy et al., 1991) e concentração quatro vezes mais elevada de fator de crescimento nervoso (Giovengo et al., 1999).

O glutamato, neurotransmissor excitatório, também parece desempenhar papel na fisiopatologia da SFM. Observou-se que a concentração de glutamato torna-se duas vezes mais elevada no LCR dos doentes com SFM (Sarchelli et al., 2007). Em estudo em que se utilizou a espectroscopia com prótons demonstrou-se redução das concentrações de glutamato na ínsula de doentes com SFM quando tratados com acupuntura (Harris; Clauw, 2006). É possível estudar vias interneuronais glutamatérgicas corticais de forma não invasiva através da mensuração de parâmetros de excitabilidade cortical pela estimulação magnética transcraniana. O parâmetro denominado facilitação intracortical é derivado do potencial evocado motor e depende predominantemente de vias glutamatérgicas para ocorrer. Demonstrou-se que doentes com SFM possuem facilitação intracortical defeituosa, e que a alteração deste parâmetro se correlaciona com seu quadro clínico, em particular, com a intensidade da fadiga (Mhalla et al., 2009). Em estudos subsequentes, demonstrou-se que a melhora da dor e de sintomas associados em doentes com SFM se correlacionam fortemente com restauração da facilitação cortical inicialmente reduzida

destes doentes (Mhalla, 2011). Observou-se a associação do estímulo doloroso por pressão e a elevação das concentrações de glutamato na ínsula posterior na ressonância magnética funcional múltipla (Harris et al., 2009), estrutura que desempenha papel proeminente no processamento da dor e da sensibilidade interoceptiva (Craig et al., 2000; Craig, 2002; Petzke et al., 2003), fenômeno que pode atuar de modo importante na fisiopatologia da SFM e no agravamento da dor em outras condições (Harris et al., 2009).

De acordo com os estudos sobre a dolorimetria, os limiares da dor correlacionam-se com o estresse em doentes com SFM (Wolfe et al., 1995b; Wolfe, 1997; Gracely et al., 2003). Outros fatores psicológicos, tais como hipervigilância, catastrofização e loco externo de controle da dor podem também desempenhar papel importante na expressão dos sintomas da SFM. A fim de se minimizar o potencial viés psicológico dos achados experimentais em que os sujeitos previamente antecipam o aumento de estímulos sensitivos, realizaram-se estudos usando paradigmas mais sofisticados que envolvem aleatoriamente a distribuição das pressões aplicadas no tegumento para avaliar-se a sensibilização tecidual em doentes com SFM (Jensen et al., 1986; Petzke et al., 1999; 2001; 2003). Esses estudos revelaram que os limiares de dor à pressão mensurada aleatoriamente não são influenciados pela magnitude da angústia, ou seja, doentes com SFM são mais sensíveis à pressão, mesmo quando ela é distribuída ao acaso. Além disso, doentes com SFM não são mais vigilantes do que os controles e os limiares de dor à pressão em quaisquer quatro

quadrantes do corpo correlacionam-se altamente com a sensibilidade média de todos os 18 pontos dolorosos e dos quatro "pontos-controle".

As medidas aleatórias da resposta à dor exercida com pressão baseadas na contagem dos pontos dolorosos e à dolorimetria revelaram-se altamente sensíveis em doentes com SFM (Harris et al., 2006; Geisser et al., 2007). Além da elevada sensibilidade à pressão, os doentes com SFM comportam-se de modo similar aos controles frente a outros tipos de estímulos, tais como calor (Gibson et al., 1994; Kosek et al., 1996; Petzke et al., 2003), frio (Kosek et al., 1996; Geisser et al., 2003) e eletricidade (Arroyo; Cohen, 1993). Gerster e Hadj-Djilani (1993) demonstraram que os doentes com SFM também apresentam baixos limiares para os tons auditivos nocivos, achados replicados ulteriormente por Geisser et al. (2007).

Nos seres humanos saudáveis e em animais de laboratório, a aplicação de um estímulo intensamente doloroso entre dois e cinco minutos produz analgesia generalizada em todo o corpo. Demonstrou-se que o efeito analgésico denominado de "sistema difuso de controle inibitório de dor" (DNIC) é menos atuante ou ausente em doentes com SFM em comparação com os doentes dos grupos controle saudáveis (Kosek; Hansson, 1997; Lautenbacher; Rollman, 1997; Leffler et al., 2002; Julien et al., 2005).

Havia sido postulado que, em seres humanos, a DNIC é mediada, em parte, por vias opioidérgicas e, em parte, por vias serotoninérgicas e noradrenérgicas rostrocaudais (Clauw, 2009). Dados bioquímicos e de neuroimagem sugerem que a atividade opioidérgica é normal ou aumentada em doentes com SFM, o que é consistente com a experiência clínica de que

os opioides geralmente são ineficazes em doentes com SFM e nas condições a ela relacionadas (Baraniuk et al., 2004; Harris et al., 2007).

Outros estudos demonstraram que a atividade serotoninérgica e noradrenérgica são atenuadas em doentes com SFM (Russell et al., 1992). Observou-se que, em doentes com SFM, as concentrações séricas de serotonina (5HT) os do seu precursor, o L-triptofano e principal metabólito, o ácido 5-hidroxi-indolacético, são reduzidas no LCR (Russell et al., 1992; Yunus et al., 1992a). Consistentemente com esses resultados, evidenciou-se que substâncias que aumentam simultaneamente a atividade da 5-HT e da noradrenalina (NA) como os antidepressivos tricíclicos, a duloxetina, o milnacipran e o tramadol são eficazes no tratamento da SFM e em condições a ela relacionadas (Arnold et al., 2000, 2004b, 2005; Bennett et al., 2003; Gendreau et al., 2005; Clauw et al., 2008; Russell et al., 2008; Mease et al., 2009).

Ocorre também redução da atividade dopaminérgica pré-sináptica que, por sua vez, exerce atividade analgésica importante em regiões específicas da neuromatriz das unidades nociceptivas, incluindo-se o mesencéfalo, o tálamo e várias áreas do córtex cerebral (Wood et al., 2007), além de alterações nas concentrações de glicina (neurotransmissor inibitório e modulador do receptor do NMDA) e taurina no SNC (Staud; Smitherman, 2002). A intensidade da dor nesses indivíduos relaciona-se positivamente com as concentrações de metabólitos do glutamato e do aspartato, aminoácidos neurotransmissores excitatórios (Staud; Domingo, 2001), redução da concentração dos metabólitos primários da NA e da 5-HT no

LCR e das concentrações séricas de 5-HT (Gebhart, 2004), fenômeno que pode associar-se à depressão, à ansiedade, à regulação do sono e à percepção da dor (Ressler; Nemeroff, 2000).

De acordo com estudos psicofísicos, evidenciou-se que os doentes com SFM não sofrem elevação da somação temporal das sensações térmicas cutâneas (Staud et al., 2001) e pressóricas musculares (Staud et al., 2003a) assim como, da magnitude do potencial somatossensitivo, correspondendo à ocorrência das sensibilizações central e periférica (pontos sensíveis) como resposta aos estímulos cutâneos (Granot et al., 2001).

A hiperalgesia generalizada e localizada sugere que há interação entre as disfunções moduladoras centrais e periféricas. O aumento da reação à dor evocada pela pressão pode refletir tanto anormalidades periféricas, isto é, sensibilização dos nociceptores musculares, como anormalidades nos mecanismos centrais, ou seja, nos mecanismos que afetam o limiar da dor frente ao calor.

De acordo com Yunus (1992), há déficit de inibição ou facilitação aumentada no processamento dos estímulos dolorosos em doentes com SFM. De acordo com Granges e Littlejohn (1993a), os fatores psicológicos amplificam a dor muscular. De acordo com Lautenbacher e Rollman (1993), instalou-se um padrão de percepção de hipervigilância para eventos adversos nos doentes com SFM. Ursin et al. (1993) organizaram um modelo neurobiológico de dor muscular, que incorpora tanto a sensibilização periférica como a central, as questões psicológicas e os mecanismos

fisiopatológicos. De acordo com Henriksson e Bengtsson (1991), ocorre alteração no limiar da dor nos nociceptores.

A sensibilização cutânea decorre parcialmente da liberação de histamina proveniente dos mastócitos e da liberação antidrômica da sP, da neurocinina A e do peptídeo relacionado ao gene da calcitonina pelas terminações nervosas periféricas. Salemi et al. (2003) evidenciaram nas biópsias de pele de doentes com SFM, aumento de 30% da quantidade de RNA mensageiro para IL-1 β , IL-6 e TNF- α em doentes com SFM, mas não em controles saudáveis. Esse fenômeno contribui para a inflamação neurogênica e é reforçado pela descoberta de depósitos dérmicos de IgG e aumento do número de mastócitos em doentes com SFM em relação aos indivíduos do grupo controle (Enestrom et al., 1997; Bennett, 2009). Esses achados justificam a dermatografia e o edema decorrentes do aumento do fluxo sanguíneo localizado que ocorrem com a estimulação mecânica ou química da pele em doentes com SFM (Sann; Pierau, 1998). Dermatografia foi uma das seis características utilizadas para o diagnóstico da SFM (Yunus, 1981). Littlejohn et al. (1987) observaram reação exagerada da pele frente aos estímulos mecânicos e químicos (capsaicina) e correlação positiva entre a intensidade da dor e o número de pontos dolorosos. Isso sugere que a resposta exagerada da pele reflete a atividade elevada dos nociceptores polimodais dos nervos aferentes e a dor cutânea em doentes com SFM (Bennett, 2009).

Üçeyler et al. (2013) constataram redução de fibras nervosas não mielinizadas na biópsia da epiderme, aumento dos limiares de detecção ao

frio e ao quente no teste quantitativo de sensibilidade (TQS), aumento das latências N1 e redução das amplitudes do potencial evocado em doentes com SFM em relação aos indivíduos do grupo controle, achados que sugerem componente neuropático periférico envolvendo fibras finas nesses casos.

Observou-se também ampliação da área de desconforto e duração prolongada da dor nos músculos estimulados com solução salina, bem como redução do limiar à dor evocada por estímulos mecânicos ou elétricos, isolados ou repetidos aplicados no tegumento e nos músculos (Arendt-Nielsen et al., 1997), redução da dor após a infusão de cetamina, antagonista do receptor NMDA (Graven-Nielsen et al., 2000) e déficit da atividade do sistema supressor da nocicepção em doentes com SFM (Kosek; Hansson, 1997; Staud et al., 2003b).

É provável que haja anormalidade no processamento sensitivo em doentes com SFM, pois neles há hipersensibilidade aos estímulos pressórico, quente (Gibson et al., 1994; Kosek; Hanssen, 1997; Petzke et al., 2003; Geisser et al., 2003), frio (Kosek et al., 1996; Kosek; Hansen, 1997), auditivos (Gerster; Hadj-Djilani, 1984; McDermid et al., 1996) e elétrico (Arroyo; Cohen, 1993).

Lautenbacher et al. (1994) demonstraram reações mais expressivas à dor evocada pela pressão, quente ou corrente elétrica em doentes com SFM. Portanto, a SFM não deve ser considerada apenas uma condição em que há mais sensibilidade à estimulação mecânica nociva, mas sim, hiper-

reatividade à dor generalizada (Lautenbacher; Rollman, 1993). Em estudos de neuroimagem, evidenciaram-se alterações funcionais do SNC caracterizada como redução do fluxo sanguíneo cerebral regional no tálamo e no núcleo caudado, estruturas importantes para a integração dos estímulos nociceptivos, percepção da dor e regulação do eixo hipotálamo-hipofisário-adrenal (Mountz et al., 1995). Inicialmente, os estímulos nociceptivos periféricos desencadeiam aumento do fluxo sanguíneo no tálamo e no núcleo caudado, mas, após a estimulação prolongada, ocorre decréscimo do fluxo, achado que sugere haver percepção anormal da dor em doentes com SFM e que pode relacionar-se à disfunção dessas estruturas ou das projeções dos neurônios inibitórios dessas estruturas. De acordo com um estudo, servindo-se de ressonância magnética funcional (fMRI), há ativação cerebral semelhantemente nas regiões envolvidas no processamento da dor em doentes com SFM e nos indivíduos saudáveis, porém há aumento da sensibilidade à dor e ativação do cérebro com estímulos mais fracos em comparação com controles saudáveis (Gracely et al., 2002).

Em doentes com SFM, a catastrofização, caracterizada como dor percebida como horrível e insuportável associa-se a aumentada atividade das áreas encefálicas relacionadas à antecipação da dor (córtex cerebral frontal medial, cerebelo), atenção à dor (córtex do cíngulo anterior dorsal, córtex pré-frontal dorsolateral), controle da motricidade e das emoções frente à dor (claustró) (Gracely et al., 2004). A ativação da amígdala durante a aplicação de estímulos dolorosos desencadeados pela pressão restringe-se

a subgrupo de doentes com SFM e depressão (Giesecke et al., 2005). De acordo com os achados da fMRI, evidenciaram-se nos doentes com SFM modificação da ativação temporal do córtex frontal, cíngulo, substância periquedutal mesencefálica e tálamo, estruturas envolvidas no processamento da dor e no córtex do cíngulo frontal, hipotálamo e amígdala, estrutura relacionadas à modulação da dor, no momento da antecipação da dor, sem a aplicação de estímulos dolorosas e podem desempenhar papel importante na transição entre a ocorrência de dor aguda e crônica e justificar porquê doentes com SFM beneficiam-se mais com tratamento na esfera cognitiva como as terapias cognitivo-comportamentais (TCC) do que com fármacos (Burgmer et al., 2009).

Baseando-se nas imagens da RM, Salerno et al. (2000) demonstraram disfunção motora cortical envolvendo redução da atividade dos centros excitatórios e inibitórios nos doentes com SFM em relação aos indivíduos do grupo controle. Isso indica que há envolvimento das anormalidades do córtex motor nos doentes com SFM e sustenta a hipótese de haver aberrações no mecanismo de processamento central da dor. A alteração do circuito inibitório sugere haver disfunção do metabolismo do GABA, o principal neurotransmissor inibitório do córtex cerebral (Krnjević et al., 1966a, 1966b; McCormick, 1989). A redução da inibição pode ter diferentes origens, incluindo-se, o comprometimento do metabolismo das células GABAérgicas, sinalizando déficit do GABA, redução da atividade da SP, encefalinas, glutamato, dopamina, serotonina e somatostatina e de outros neurotransmissores dos gânglios da base (Houvenagel et al., 1990;

Russel et al., 1992; Yunus et al., 1992; Salerno et al., 2000). É provável, que haja também disfunção dos interneurônios no córtex motor, o que não implica necessariamente que a disfunção inibitória do córtex motor seja primária, pois é influenciada pelos gânglios da base e pelo cerebelo. De acordo com Salerno et al. (2000), as anormalidades dos gânglios de base demonstrados por Mountz et al. (1995) com a técnica de análise do fluxo sanguíneo encefálico regional (rCBF) em doentes com SFM reforçam a importante atuação dessas estruturas no desempenho dos circuitos corticais motores de doentes com SFM.

Kuchinad et al. (2007) observaram com a análise das imagens de ressonância magnética do encéfalo, que havia redução de 3,3 vezes do volume na massa cinzenta nos doentes com SFM que nos indivíduos saudáveis dos grupos controles e que quanto maior a duração da SFM maior foi a redução achado equivalente a 9,5 vezes ao observado durante o envelhecimento normal. As alterações neuroanatômicas encontradas em doentes com SFM evidenciam o envolvimento do SNC em doentes com SFM. As regiões acometidas podem ser funcionalmente relacionadas às principais características da SFM, incluindo-se as anormalidades afetivas e a dor crônica generalizada. A modificação do volume encefálico e dos tratos de fibras presentes na substância branca (Nebel; Gracely, 2009; Gracely; Ambrose, 2011), incluindo-se a redução acelerada do volume da substância cinzenta, sugere haver “envelhecimento precoce” do encéfalo em doentes com SFM (Kuchinad et al., 2007). A redução dos receptores opioides μ na amígdala, cíngulo e núcleo *acumbens* observada em doentes com SFM

podem justificar a eficácia analgésica reduzida dos opioides exógenos nesses doentes (Harris et al., 2007).

Observou-se redução da captura de fluor-dopa (F-DOPA) em doentes com SFM em regiões específicas da neuromatriz da dor, incluindo-se o tronco encefálico, tálamo e córtex límbico, onde a dopamina desempenha papel putativo para a analgesia natural; o bloqueio pressináptico da atividade dopaminérgica pode relacionar-se à fisiopatologia da SFM (Wood et al., 2007). Hsu e colegas (2009) observaram redução do volume cortical na ínsula anterior esquerda de doentes com SFM e transtorno afetivo, diferença que parece estar relacionada às anormalidades afetivas.

O decréscimo da atividade talâmica (Mountz et al., 1995; Kwiatek et al., 2000), as anormalidades na microestrutura da substância branca e cinzenta de várias regiões encefálicas relacionadas ao processamento sensitivo discriminativo e afetivo-emocional frente ao estresse (Lutz et al., 2008), a alteração da morfologia de áreas específicas do encefálo que interferem nas funções somatossensitivas e motoras (Schmidt-Wilcke et al., 2007) e a redução do volume da substância cinzenta da ínsula anterior esquerda são observadas associadamente a transtornos afetivos em doentes com SFM. A ativação de áreas corticais e subcorticais nas imagens da ressonância funcional evocada com estímulos dolorosos de baixa intensidade sugere que ocorre aumento do processamento neuronal cortical e subcortical nos doentes com SFM (Gracely et al., 2002).

Após a estimulação cutânea com laser, observou-se aumento da amplitude da onda N 170 e P 930 dos potenciais evocados

somatossensitivos em ambos os hemisférios cerebrais de doentes com SFM e apenas em um hemisfério nos indivíduos do grupo controle (Lorenz et al., 1996).

Com o uso da técnica de estimulação magnética transcraniana (EMT), evidenciou-se menor excitabilidade cortical em doentes com SFM, achado correlacionado com a fadiga, catastrofização e depressão e que resulta em déficit na modulação intracortical que envolve mecanismos GABAérgicos. É provável que em doentes com SFM haja déficit da modulação intracortical que envolva mecanismos GABAérgicos e glutamatérgicos, possivelmente relacionados à fisiopatologia da síndrome dolorosa crônica (Mhalla et al., 2010).

Em doentes com SFM, parece ocorrer hiperatividade simpática. Demonstrou-se que a concentração de NA plasmática basal é mais elevada nesses doentes que nos indivíduos do grupo controle (Pillemer et al., 1997). A liberação exagerada de NA resulta da desregulação do sistema nervoso neurovegetativo simpático (SNNVS), achado que reforça o conceito de que a SFM decorre da disfunção primária do SNC, incluindo-se dos mecanismos do estresse (Torpy et al., 2000). Após a administração de interleucina-6 (IL-6), a liberação de NA estimula a secreção de fator de liberação do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) no hipotálamo. Este se torna mais elevado em doentes com SFM, o que justifica a relação entre as anormalidades existentes no SNC e no SNNVS em doentes com SFM. O eixo hipotálamo-hipofisário parece interagir com o processo doloroso em vários estágios (Rocha et al., 2007). A ausência de glicocorticoide pode reduzir a conversão

do Glu, neurotransmissor excitatório, em glutamina e aumentar a neurotoxicidade do Glu no SNC, e a produção de fator de crescimento nervoso (NGF), sP, citocinas e em decorrência, de NGF (Dessein et al., 2000; Rocha et al., 2007).

3.1.4.1 Anormalidades musculoesqueléticas

Muitas investigações concentraram-se no estudo das possíveis anormalidades musculares como causa da SFM. O descondicionamento físico é característica dos doentes com SFM e parece exercer papel importante na expressão dos sintomas, pois os predispõem a microtraumatismos musculares, à dor e à fadiga crônica (Bennet et al., 1989). Em alguns doentes, a dor aguda que acompanha os traumatismos diretos (acidentes) ou indiretos (lesões por esforços repetitivos, adoção de posturas inadequadas) pode ceder lugar à dor generalizada e gerar vários pontos dolorosos (Helfenstein, 1997).

Simons et al. (1999) observaram que 68% doentes com SFM apresentam pontos gatilhos (PGs) miofasciais. A sensibilização dos nociceptores é responsável pela dor localizada à digitopressão e contribui para o mecanismo da dor referida. A dor referida, em grande parte, é devida à sensibilização dos neurônios sensitivos da substância cinzenta do CPME que sofrem ampliação de seus campos receptivos e tornam-se reativos aos estímulos nociceptivos e não nociceptivos. Os padrões de dor espontânea e de dor referida em doentes com SFM podem ser reproduzidos com a estimulação mecânica dos PGs miofasciais ativos localizados em diferentes

músculos, sugerindo que estes são geradores periféricos dos estímulos nociceptivos que conduzem à sensibilização das vias neuronais espinais e supraespinais (Ge et al., 2010; Alonso-Blanco et al., 2011). Observou-se que os PGs miofasciais latentes estão associados à ocorrência precoce da hiperalgesia mecânica, ou seja, associam-se à sensibilização central (Wang et al., 2012). Há necessidade de se tratar os PGs com diversas técnicas de inativação em cerca de 40% dos doentes com SFM para haver melhora da sintomatologia (Friction et al., 1985; Gal et al., 1991; Hong, 1993). Além disso, a eliminação dos PGs miofasciais latentes e a inativação dos PGs ativos podem reduzir a fadiga muscular e evitar a sobrecarga muscular (Ge et al., 2012). Shah et al. (2005) observaram elevada concentração de citocinas pro-inflamatórias e pH ácido em PGs miofasciais ativos no músculo trapézio em relação ao PG miofascial latente e controle, por meio de microdiálise. Nielsen e Henriksson (2007) observaram que a SFM pode ser o extremo de um *continuum* que se inicia como dor crônica músculo-esquelética localizada ou regional e termina como dor crônica generalizada e incapacitante.

A SFM pode associar-se a afecções do tecido conectivo como a artrite reumatoide (25%), lúpus eritematoso sistêmico (30%), síndrome de Sjogren (50%), artropatias soronegativas e outras condições inflamatórias em que há aumento da produção de citocinas pelas células T (Atzeni et al., 2011). A administração de algumas citocinas pode causar fadiga intensa, mialgia, sintomas gripais e outras anormalidades similares às dos doentes com SFM. Em doentes com SFM, o aumento da concentração sérica de

interleucina 8 (IL-8) gera dor (Wallace et al., 2001; Gur et al., 2002) e, o da IL-6, gera hiperalgesia, fadiga e depressão. As citocinas atuam também na regulação do sono e do sistema endócrino. A IL-1 induz liberação hipotalâmica do hormônio liberador de corticotrofina (CRH) e os glucocorticoides inibem a liberação de IL-1. A IL-1 e o fator de necrose tumoral (TNF) estimulam a glândula hipófise a liberar o ACTH, hormônio de crescimento (GH) e tireotrofina. O fator liberador do hormônio de crescimento (GHRH), o TNF e a IL-1 induzem o sono. Entretanto, as concentrações séricas das citocinas em doentes com SFM não são consistentemente elevadas (Wallace et al., 2001).

3.1.4.2 Anormalidades do sono

Doentes com SFM frequentemente referem sono não reparador. Neles há aumento da duração do estágio I do sono, redução da duração do sono delta e aumento do número de despertares. Esses transtornos intrínsecos primários do sono incluem os movimentos periódicos involuntários dos membros (pernas inquietas), apneia obstrutiva do sono e o padrão cíclico alternante de alta frequência no eletroencefalografia (Rizzi et al., 2004). A elevada frequência de despertares periódicos observados no eletroencefalograma indica instabilidade acompanhada de sono pouco eficiente e não restaurador e relaciona-se à gravidade dos sintomas clínicos em doentes com SFM (Rizzi et al., 2004). Observou-se também elevada prevalência de apneia do sono obstrutiva e da síndrome das pernas inquietas em doentes com doenças reumáticas (Moldofsky, 2009).

Há evidências de que haja relação entre o mecanismo encefálico relacionado ao balanço sono-vigília e promoção da hiperalgesia, hipersensibilidade e fadiga. Indivíduos saudáveis submetidos à privação do estágio IV do sono não REM e que apresentam intrusão de ondas α no sono δ podem apresentar sintomas musculoesqueléticos, fadiga e alterações do humor similares aos da SFM (Moldofsky et al., 1975). Esses achados sugerem que as alterações do sono podem desempenhar papel importante na etiologia da SFM (Moldofsky, 2009). A privação total do sono, ou especificamente das suas ondas lentas do sono ou, do movimento rápido dos olhos (sono REM) em indivíduos saudáveis reduz o limiar de dor que retorna aos valores basais após a restauração do sono (Onen et al., 2001). A privação do sono induz hiperalgesia, porém sem alterar a função somatossensitiva (Kundermann et al., 2004).

Os estudos neurofisiológicos sobre o sono demonstraram que os doentes com SFM estão predispostos à hipersensibilidade do SNC (Staud et al., 2005). Esta pode decorrer da redução da atividade inibitória sensitiva do SNC, como ocorre quando há fragmentação das ondas lentas do sono em indivíduos saudáveis, condição em que se observa aumento da sensibilidade a diversos estímulos não dolorosos como a luz, o som alto ou os odores intensos (Smith et al., 2007). Essa experiência sensitiva desagradável é relevante em doentes com SFM que relatam não somente dor difusa, mas também hipersensibilidade somática ou incapacidade de se aclimatar prontamente frente a vários estímulos ambientais (Moldofsky, 2009). O surgimento das ondas α no sono δ ocorre também de modo similar em

outros doentes com dor crônica. Entretanto, indivíduos com bom condicionamento físico submetido à privação do estágio IV do sono não REM apresentam queixa de fadiga, mas não dor no corpo, fenômeno que sugere que a atividade física protege os indivíduos contra a dor crônica (Moldofsky et al., 1975).

Harding (1998) observou em um estudo longitudinal que ocorre cronificação das anormalidades α - δ do sono em doentes com SFM. Há, entretanto, relação distinta entre a má qualidade do sono e a intensidade da dor. Os achados polissonográficos dos doentes com SFM que incluem o sono α - δ anormal também são observados em indivíduos sem SFM, mas privados do estágio IV do sono, ou com dor durante o sono profundo.

Os doentes com SFM apresentam redução do GH (Landis et al., 2001; Paiva et al., 2002; Bennett, 2002) e dos seus metabólitos (Bennett et al., 1992), e alteração no eixo hipotálamo-adrenocortical (Demitrak et al., 1998; Adler et al., 1999) muitas anormalidades neuroendócrinas e das funções metabólicas em doentes com SFM podem decorrer da diminuição da produção do GH que ocorre logo após o adormecer e estão associadas ao surgimento das ondas δ do sono profundo.

Martinez-Lavin et al. (1998) observaram com o uso do eletrocardiograma aumento da atividade simpática durante a noite e disfunção metabólica neurovegetativa circadiana associada a alterações dos despertares durante o sono em doentes com SFM. Além das anomalias cronobiológicas, existem também variações comportamentais diurnas em doentes com SFM. O sono torna-se superficial e não restaurador, e os

doentes comumente relatam sonolência diurna, fadiga, humor depressivo e comprometimento diurno na velocidade de desempenho para realizar tarefas cognitivamente complexas (Cotè; Moldofsky, 1997). Tais anormalidades comportamentais podem ser responsáveis pelas incapacidades funcionais para a execução das atividades de trabalho ou nos ambientes sociais (Moldofsky, 2009).

3.1.4.3 Mecanismos neurohumorais

A principal ação ao estresse decorre da atividade do eixo hipotálamo-pituitário-adrenal (HPA), *loco* cerúleo e SNNVS. O hipotálamo é o principal centro regulador do eixo HPA. Sua ativação aumenta a secreção do ACTH, que, por sua vez, estimula a secreção do cortisol pelo córtex adrenal. O cortisol, por mecanismo de *feedback* negativo, inativa a liberação do fator de liberação da corticotrofina (CRH) pelo hipotálamo e de ACTH pela hipófise. O sistema SNNVS produz NA, enquanto que a medula adrenal produz adrenalina (Adr) e NA. Essa atividade é regulada por mecanismo de *feedback* que envolve as projeções caudais dos neurônios hipotalâmicos e do núcleo simpático catecolaminérgico, sujeitos à ação de vários neurotransmissores e neuropeptídios (Adler; Geenen, 2005). Alguns neurotransmissores, como o 5-HT e a acetilcolina ativam tanto o eixo HPA como o SNNVS, enquanto que outros, como o GABA e os peptídeos opioides como a pró-opiomelanocortina e a β -endorfina os inibem. A sP, potente inibidor do GH, estimula o SNNVS (Pillemer et al., 1997). O eixo HPA participa do controle da atividade do GH (Crofford; Demitrack, 1996)

durante a reação do estresse; o eixo HPA interage com a NA do *loco* cerúleo e do SNNVS assim como de outros sistemas encefálicos.

Identificaram-se anormalidades neuroendócrinas no eixo HPA em doentes com SFM (Adler et al., 2002). Crofford (2002) demonstrou que havia desregulação significativa do eixo HPA em doentes com SFM com a utilização de vários geradores de estresse fisiológico, incluindo-se a hipoglicemia induzida com a insulina (Adler et al., 1999) e a administração da interleucina-6 (Torpy et al., 2000). Evidenciaram-se resposta exagerada ou normal do ACTH quando o cortisol esteve relativamente atenuado após a injeção de doses suprafisiológicas de CRH, ou reação adrenal normal ou baixa frente ao ACTH exógeno (Di Franco et al., 2010). Nos doentes com SFM há reação exagerada frente ao ACTH na adrenal (Griep et al., 1993).

Estudos sobre a função do eixo HPA em doentes com SFM não sustentaram a hipótese de haver aumento da atividade do eixo HPA. Os resultados sugerem que estresse causa alteração na atividade do eixo hipotálamo-hipófise-corticotrófico. Este comprometimento não gera alterações nas concentrações do cortisol sérico em condições basais controladas. Entretanto, pode ocorrer redução do cortisol como resposta ao estresse aplicado ou nas atividades da vida diária (Adler et al., 2002). Os mesmos estudos identificaram grupos de doentes com secreção subnormal de GH em SFM, embora seja rara a deficiência evidente de GH. Isso parece resultar das alterações no SNC ou do controle hipotalâmico do fator regulador do eixo GH-somatomedina C. Apesar de doentes apresentarem

sintomas semelhantes à do hipotireoidismo, as concentrações de hormônios tireoideanos são geralmente normais (Adler et al., 2002).

Atribui-se à dor e à fadiga presentes em doentes com SFM à ativação do eixo HPA frente à reação ao estresse, resultando na liberação do ACTH e da NA e na ativação do SNNV, do loco cerúleo e do SNP. Há redução da concentração plasmática do neuropeptídeo Y (NPY) localizado nos neurônios do SNS juntamente com a NA, em doentes com SFM. O NPY e seus receptores Y1 e Y2 parecem exercer papel complexo na modulação da dor. O estresse persistente ocasiona anormalidades prolongadas no sistema neuroendócrino, serotoninérgico e SNNVS. Há evidências de que nos doentes com SFM o sistema neuroimunoendócrino não reage adequadamente a vários estressores (Di Franco et al., 2010). É possível que muitas das anormalidades neuroendócrinas observadas em alguns doentes com SFM acompanhem apenas a reação ao estresse e constituam epifenômenos secundário a ela (Bennett, 1999; 2009).

O eixo GH-somatomedina C é importante para a homeostase muscular. Bennett et al. (1992) demonstraram que doentes com SFM apresentam menor concentração sérica de somatomedina C, mas reagem ao fator de crescimento à insulina semelhantemente aos indivíduos do grupo controle, o que justifica nele haver menor concentração de GH (Bennett et al., 1992; 1997). De acordo com Bennett et al. (1992), a alteração na secreção do GH contribui para a menor possibilidade de os doentes com SFM recuperarem-se de microtraumatismos musculares e para a maior ocorrência de dor musculoesquelética.

A fadiga relaciona-se ao sono não reparador, ao descondicionamento físico, à escassez de estratégias de enfrentamento e às disfunções endócrinas envolvendo o eixo HPA, incluindo-se a deficiência do GH (Crofford et al., 1994; Pillemer et al., 1997; Bennett et al., 1997). O padrão das diferenças da arquitetura circadiana basal dos hormônios do eixo HPA nos doentes com SFM e síndrome da fadiga crônica (SFC) parece ter origem predominantemente central. As anormalidades presentes em doentes com SFM são consistentes com o déficit de resiliência do eixo HPA (Crofford et al., 2004). Verificou-se que a concentração do GH foi maior em doentes SFM que nos indivíduos do grupo controle submetidos à execução de exercício exaustivo, as concentrações normalizaram-se após a administração de piridostigmina, possivelmente porque havia desregulação do eixo GH-somatomedina C (Paiva et al., 2002). Adultos com deficiência de GH apresentam vários sintomas similares aos da SFM. A deficiência da produção de 5-HT também pode resultar do comprometimento da duração do sono não REM (Helfenstein, 1997). A secreção inadequada do GH pode relacionar-se à disfunção do sono não REM em doentes com SFM, pois a liberação do GH ocorre principalmente nos estágios III e IV desta fase do sono (Bennett et al., 1992).

A anormalidade do eixo HPA pode influenciar a ocorrência de dor musculoesquelética. Disdier et al. (1991) identificaram síndrome de abstinência após a hipofisectomia em doentes com SFM e doença de Cushing. Os sintomas da SFM são influenciados pela disfunção do HPA como reação ao sistema imune. Os sintomas predominantes da SFM como,

dor generalizada, fadiga, alteração na qualidade do sono, depressão, rigidez e intolerância ao exercício relacionam-se a concentrações anormais do GH e são reminiscentes da doença do comportamento, síndrome gerada pela produção de citocinas pró-inflamatórias como reação a vários fatores estressantes. Observou-se aumento da intensidade da dor (aumento dos escores de dor do Questionário de Impacto da Fibromialgia, maior número de pontos dolorosos, maior pontuação no índice miálgico) e concentrações séricas elevadas de citocinas inflamatórias (IL-1 α , IL-6 e IL-8) em doentes com SFM, o que sugere que ocorre disfunção do GH como reação ao exercício exaustivo (Ross et al., 2010).

3.1.4.4 Mecanismos psicocomportamentais

A SFM relaciona-se ao transtorno do estresse, caracterizado como funcionamento anormal do eixo hipotalâmico-pituitário adrenal, representado como déficit de supressão ao cortisol, anormalidade neuroendócrina encontrada nesta última condição (Bradley, 2009). De acordo com McCain e Tilbe (1989), os doentes com SFM apresentam pico e níveis mais elevados de cortisol no plasma em relação aos com artrite reumatoide, o que revela haver anormalidade do eixo hipotálamo-hipofisário talvez como consequência da dor crônica. A SFM pode relacionar-se a anormalidades nos receptores neuro-hormonais que sofrem a influência de fatores genéticos, ambientais e hormonais (Helfenstein et al., 2012). Os doentes com dor crônica reagiriam com inabilidade de aumentar a secreção dos hormônios do eixo HHA ou amplificar reação simpática frente aos estresses

físicos e emocionais, que resultam em hipoatividade do sistema de defesa baseada na secreção do cortisol, da Adr, de NA, do GH e dos hormônios tireoidianos e gonadais. Essas anormalidades justificariam a ocorrência de SFM ou da dor miofascial, pois nessas síndromes, é possível que ocorra aumento da secreção hipotalâmica de CRH, regulação descendente dos receptores na hipófise, aumento da liberação de ACTH, redução do cortisol e resistência periférica à ação do cortisol (Neeck, 2002).

Um terço dos doentes com SFM atendidos em clínicas reumatológicas apresenta anormalidades psicológicas significativas. Alguns estudos revelam haver anormalidades psicocomportamentais em doentes com SFM. É possível que o estresse desempenhe papel relevante na mediação e na perpetuação dos sintomas da SFM. Turk et al. (1996) notaram haver relação entre dor e anormalidades psicossociais e comportamentais; identificaram déficit da habilidade para lidar com ela e para o funcionamento físico em 87% dos doentes com dor. De acordo com Atra et al. (1993), na maioria dos doentes com SFM há transtorno psicossomático, o que significa que constitui sintoma reacional às tensões emocionais. Os doentes referem que desconfiança e falta de credibilidade de seus familiares, colegas e profissionais de saúde, justificadas porque suas queixas são, muitas vezes, polimorfos e subjetivos, os exames complementares são normais e há recorrência da sintomatologia e melhora não significativa com as terapias utilizadas.

O estresse mental e a ansiedade são significativamente mais elevados em doentes com SFM do que em indivíduos dos grupos controles

(Creed; Gureje, 2012). Muitos doentes referem que os primeiros sintomas da síndrome surgiram após período de estresse crônico ou após algum traumatismo. Outros relatam agravamento dos sintomas após estresses físicos e emocionais de curta duração. A experiência dos doentes com SFM é dissociativa, uma vez que, apesar de a dor ser contínua, a afecção não é progressiva ou degenerativa e não ameaça a vida do indivíduo, mas causa danos e prejuízos físicos concretos.

Como ocorrem modificações da funcionalidade sem alterações orgânicas específicas nos doentes com SFM, atribuiu-se a fatores psicológicos a sua origem. A dor crônica é uma condição estressante que interfere na atenção, concentração e memória, ou seja, no funcionamento cognitivo e no processamento das informações dos indivíduos. A ambiguidade ou inexistência de informações, a limitação dos tratamentos disponíveis e, principalmente, a manutenção dos sintomas, perturbam o processo de avaliação e produzem distorções cognitivas (Portnoi, 1999).

A SFM, sendo doença de origem não determinada e de cura incerta, gera sentimentos de vulnerabilidade e de desamparo. Talvez essa seja a razão pela qual muitos doentes com SFM interpretam sua condição como muito mais grave do que realmente é. Como em outras condições crônicas, é elevada a prevalência de anormalidades psicológicas, sem predominância de nenhum transtorno psiquiátrico nos doentes com SFM (Yunus, 1994). Fatores psicológicos que influenciam os sistemas de percepção e modulação da dor também parecem relacionar-se à SFM. Apesar de a natureza desta relação ainda não ter sido elucidada, admite-se que a

condição psicossocial dos doentes influencie não apenas a magnitude dos sintomas como também suas incapacidades funcionais (Giesecke et al., 2003; Thieme et al., 2004).

O comportamento visando ao controle da dor crônica fundamentado em estratégias inadequadas de enfrentamento pode resultar, em decorrência do descondicionamento físico, não apenas no agravamento da incapacidade funcional como também na magnificação da dor (Philips, 1987). Wolfe et al. (1995) identificaram antecedentes de traumatismos físicos previamente à instalação dos sintomas da SFM em 24% dos doentes avaliados; 14% deles atribuiu a instalação da SFM a fatores psicológicos como o estresse, emoções e mudanças na situação da família.

O estresse psicológico em doentes com SFM pode ser causa dos transtornos psiquiátricos definidos no DSM-IV e CID-10 e criticados por sua complexidade e utilidade clínica limitada. Os transtornos não são definidos de acordo com as anormalidades psicológicas e comportamentais e há poucas evidências que suporta sua categorização. Utilizando-se técnicas e testes variados, observou-se existência de alterações psiquiátricas incluindo-se a depressão em mais de 80% dos doentes com SFM. Entretanto, a depressão não é significativamente mais prevalente em doentes com SFM em relação aos doentes com dor crônica em geral e a SFM não é comum em doentes com depressão maior; muitos indivíduos deprimidos que se queixam de dor difusa não apresentam numerosos pontos dolorosos pelo corpo (Fassbender et al., 1997).

Há coexistência de ansiedade e depressão 8,7% (Thieme et al., 2004) e a 7% (Fietta et al., 2007) nos doentes com SFM. Ambas, respectivamente, influenciam negativamente os sintomas e a funcionalidade desses doentes. Entretanto, essa associação é bastante variável (Giesecke et al., 2003; Bennett, 2009). É provável que as anormalidades psicológicas sejam consequências da condição de dor crônica e que o achado de uma condição psicológica anormal não seja requisito para o desenvolvimento da SFM (Helfenstein, 1997). Yunus (1984) propôs o termo “síndrome de sensibilidade central” (SSC), como condição crônica multissintomática, para doentes que apresentam síndrome da fadiga crônica, síndrome do intestino irritável, anormalidade temporomandibular, lombalgia idiopática, dismenorrea primária, cefaleia primária, cistite intersticial, dor pélvica crônica, endometriose, SFM, síndrome dolorosa miofascial e ou síndrome dolorosa dos tecidos moles. Há evidências de que a SFM constitua processo contínuo da assim denominada “síndrome somática funcional”, isto é, de sintomas sem justificativa médica.

3.1.5 Quadro clínico

Dor difusa persistente, extenuante e incômoda é característica da SFM. A dor é predominantemente axial. Entretanto, não é incomum a ocorrência de dor nas mãos e nos pés, o que pode conduzir a diagnóstico errôneo de artrite reumatoide (Reilly; Littlejohn, 1992). Os fatores periféricos são responsáveis pela maior parte das variações na ocorrência de dor em doentes com SFM e o que enfatiza a relevância dos estímulos dos tecidos

periféricos na sua gênese e manutenção (Staud, 2009). Muitos dos sintomas relacionados principalmente às modificações da sensibilidade cutânea são semelhantes aos observados em doentes com dor neuropática (Martinez-Lavin et al., 2003).

Vários fatores modulam a dor, incluindo-se o estresse psicológico, a atividade física excessiva, a fadiga ou as mudanças climáticas (Hagglund et al., 1994). Muitos doentes queixam-se também de sensação de edema nos tecidos moles e frequentemente nas regiões periarticulares, achado que induz o autodiagnóstico de artrite e à procura de reumatologistas. Ocorre rigidez articular em cerca de 80% dos casos. A rigidez articular e a artralgia simulam condições artríticas, apresentam magnitude variada, costumam ser mais intensas pela manhã e ao anoitecer e podem agravar-se com as atividades físicas excessivas (Yunus, 1994a; Russell, 2001).

Além da dor, os sintomas como fadiga, anormalidade do sono, disfunções cognitivas, alterações de humor e outros sintomas somáticos contribuem para a complexidade da SFM (Mease, 2005). Ocorre fadiga crônica generalizada em 85% dos doentes com SFM, traduzida como sensação de falta de energia, exaustão, fatigabilidade durante a execução de exercícios físicos triviais e do esforço mental e frente aos estressores psicológicos. Essa tendência à fadiga manifesta-se durante todo o dia, pode melhorar durante a manhã e apresenta-se como cansaço extenuante com o passar das horas durante o dia (Bennett, 1999; Mease, 2005).

Dois dos principais contribuintes para a fadiga são depressão e o sono não reparador em doentes com SFM. Arnold (2008) relatou ampla

gama de sintomas que podem mascarar a fadiga e os dividiu em três domínios: o físico (atividade reduzida, baixa energia, cansaço, resistência física diminuída, necessidade de muito esforço para executar tarefas físicas, fraqueza geral, peso, lentidão, sono não reparador, insônia); o cognitivo (atenção, concentração, capacidade mental diminuída, pensamento lento); e o emocional (desmotivação, a falta de iniciativa e de interesse, sentimento de defesa, tédio, aversão ao esforço).

A disfunção cognitiva é comum em doentes com SFM e afeta adversamente a capacidade competitiva para a execução das tarefas e gera dificuldade para recordar eventos e processar informações (Glass, 2008). Estima-se que a diminuição no desempenho cognitivo em doentes com SFM equivalha a 20 anos de envelhecimento (Park et al., 2001). Os problemas de memória de curto prazo observados nos doentes com SFM podem sofrer a intervenção desproporcionada da distração (Leavitt; Katz, 2006). Sugeriu-se que as anormalidades cognitivas dos doentes com SFM resultem da associação de fadiga com a dor e a depressão (Grisart et al., 2002). Entretanto, há quem não tenha identificado alterações significativas neuropsicológicas utilizando tecnologias de imagem automatizada (Walit, 2008).

De acordo com o estudo de Emad et al. (2008), há concentrações reduzidas de N-acetil-aspartato no hipocampo em doentes com SFM documentadas com a técnica de RM com espectroscopia de prótons. O hipocampo é importante na formação de novas memórias e sua disfunção pode ser implicada no déficit de memória de curto prazo (Parkin, 1996). Em

alguns estudos, observou-se redução do volume do hipocampo em doentes estressados cronicamente (McEwen, 2001; Kim et al., 2002; Tischler et al., 2006). Lutz et al. (2008) utilizaram a técnica de imagem de difusão de tensão da RM e de morfometria com RM e observaram anormalidades nos circuitos neuronais, juntamente com a redução do volume do córtex dos giros pós-central e frontal superior, amígdala, hipocampo e cíngulo anterior em doentes com SFM. De acordo com Luerding et al. (2008), os déficits de memória não verbal correlacionaram-se positivamente com a massa do córtex pré-frontal dorsolateral esquerdo, enquanto que a memória funcional correlacionou-se positivamente com a massa do córtex motor suplementar.

Ocorrem dificuldades para a instalação e retomada do sono, sono agitado e superficial, despertar frequente durante a noite e despertar precoce em aproximadamente 65% dos doentes com SFM (Yunus; Inanic, 2001). É também comum a queixa de sono não reparador; o doente acorda cansado e com dor no corpo. Apesar de não específico, há padrão anormal das ondas α durante os estágios II, III e IV do sono não REM de polissonografia nos doentes com SFM (Moldofsky et al., 1975). Quando esse padrão de polissonografia é induzido em indivíduos saudáveis, são reproduzidos sintomas semelhantes aos dos doentes com SFM. Ainda não se estabeleceu se essa anormalidade do sono é primária ou consequência da dor crônica (Moldofsky et al., 1975).

A síndrome das pernas inquietas (SPI), fenômeno associado a anormalidades dos movimentos dos membros (Mahowald, 2003) ocorreu em 64% de 3.302 mulheres com SFM e foi associada à maior frequência de

transtornos do sono e à insônia (Stehlik et al., 2008). Apesar de os doentes com SPI apresentarem baixas concentrações de ferritina sérica, não há relação entre a SPI e a deficiência de ferro (Allen; Earley, 2001); essa deficiência é semelhante à deficiência de ferro que ocorre em doenças crônicas, sendo, muitas vezes, indiferente à suplementação de ferro administrada por via oral. Doentes com SPI apresentam concentrações baixas de ferro na substância negra e putâme (Allen; Earley, 2001), o que sugere que se trate de anormalidade funcional decorrente da aquisição prejudicada de ferro pelas células de neuromelanina (Connor et al., 2003). Não existem muitos estudos de qualidade sobre a prevalência da apneia do sono em doentes com a SFM. Em um estudo envolvendo 50 doentes atendidos em uma clínica do sono, evidenciou-se que havia dez vezes mais apneia/hipopneia nos doentes com SFM que na população.

Baseando-se nos critérios da Sociedade Internacional de Cefaleia (Headache Classification Committee of the International Headache Society, 2004) observou-se que havia migrânea sem aura em 20%, migrânea com aura em 23% dos doentes com SFM, cefaleia tipo tensão isoladamente em 24%, cefaleia tipo tensão combinada com migrânea em 22%, cefaleia pós-traumática em 5% e provável síndrome de uso excessivo de analgésicos em 8% (Marcus et al., 2005). Doentes com SFM e migrânea apresentam cefaleia mais incapacitante e concentrações mais elevadas de Glu no LCR do que aqueles apenas com migrânea (Peres et al., 2004). Alguns investigadores afirmaram que a migrânea, a cefaleia crônica diária e a SFM

são produtos do processamento anormal da dor (Censtonze et al., 2004; Bennett, 2009).

Em um estudo envolvendo 67 doentes com SFM, evidenciou-se elevada prevalência de sintomas orais incluindo-se a xerostomia (70,9%), a glossodínia (32,8%), a disfagia (37,3%) e a disgeusia (34,2%) (Rhodus et al., 2003). Em alguns casos, estas anormalidades decorrem dos efeitos adversos dos antidepressivos tricíclicos (Keene et al., 2003) ou coexistem com a hepatite C (Ramos-Casals et al., 2008). Entretanto, na maioria dos casos, nenhuma causa óbvia é evidenciada (Gunaydin et al., 1999). Evidenciou-se associação de SFM com síndrome de Sjögren em 22% dos casos (Ostuni et al., 2002). Essa é frequentemente o diagnóstico em doentes que apresentam ceratoconjuntivite *sicca* (Price; Venbles, 2002). A xerostomia ocorre em 18% a 71% dos doentes com SFM (Dinerman et al., 1986; Gunaydin et al., 1999). Entretanto, em um estudo, o diagnóstico da síndrome de Sjögren foi comprovado em amostras de biópsia em somente 7% de 72 doentes com SFM (Bonafede et al., 1995).

As limitações físicas e os comportamentos de evitação são os principais componentes da incapacidade funcional em doentes com SFM (Wolfe et al., 1997). O funcionamento físico refere-se ao potencial orgânico de um indivíduo executar movimentos ou outras funções. A capacitação funcional é essencial para o processo de adaptação à dor crônica e refere-se ao desempenho de tarefas cotidianas que, embora dependam do funcionamento físico, estão sujeitas às estratégias cognitivo-comportamentais de enfrentamento para sua realização. A incapacitação

funcional dos doentes com SFM reflete-se adversamente no desempenho ocupacional e dificulta a realização de uma série de tarefas motoras e cognitivas. Doentes com SFM assemelham-se em relação a alguns sintomas e sinais, mas diferem entre si quanto à relação entre a gravidade da dor e a incapacidade funcional.

Aproximadamente 67% dos doentes de Aaron et al. (2000) que apresentavam lombalgia crônica “idiopática” apresentavam também SFM. Doentes com lombalgia crônica ou cervicalgia apresentam evidências de sensibilização central (Aaron et al., 2000; Yunus, 2008; Kindler et al., 2011) e, muitas vezes desenvolvem dor generalizada e SFM ulteriormente (Yunus, 2008; Cakit et al., 2010).

A SFM e a síndrome dolorosa miofascial (SDM) geralmente estão presentes nos mesmos doentes (Yunus, 2007). Há fortes evidências de haver sensibilização central (SC) em doentes com SDM, incluindo-se a diminuição do limiar doloroso evocado com vários estímulos nociceptivos em locais remotos da área dolorosa, a acentuação do reflexo espinal de flexão nociceptivo (Yunus, 2007) e aumento da atividade cortical evidenciada com a técnica de fMRI (Yunus, 2007; Niddan et al., 2008). Na maioria dos casos, a SFM instala-se como dor regionalizada semelhantemente ao que ocorre em casos da SDM. Tanto os pontos-gatilho (PGs) como pontos dolorosos (PDs) são identificados em doentes com SFM (Ge, 2010). Sugeriu-se que a perpetuação contínua dos estímulos dos PGs miofasciais mantém a sensibilização central tanto em casos de SDM quanto de SFM (Ge, 2010). As causas dos PGs miofasciais são especulativas, mas incluem o

traumatismo localizado (incluindo-se acidentes automotivos, traumatismos repetitivos), estresses vertebrais (escoliose, má postura) e fatores sistêmicos (estresses mentais). Os PGs provavelmente mantêm-se devido à sensibilização central (Niddan et al., 2008).

Alguns doentes com SFM apresentam outras síndromes clínicas associadas como intestino irritável, bexiga hiperativa, pernas inquietas, sensibilidade química múltipla, síndrome da fadiga crônica, vulvodinia etc. A síndrome do intestino irritável é observada em cerca de 20% dos indivíduos da população geral e em 32% a 60% dos doentes com SFM (Veale et al., 1991; Sivri et al., 1996; Sperber et al., 1999). Caracteriza-se como dor, distensão abdominal, alteração do hábito intestinal (obstipação, diarreia ou alternância de ambas) que melhora com a exoneração fecal. A síndrome de bexiga irritável é referida por 40% a 60% dos doentes com SFM e caracteriza-se como desconforto suprapúbico, urgência para esvaziamento vesical e, frequentemente, disúria (Clauw et al., 1997). A associação dessas anormalidades com a SFM é considerada manifestação da sensibilização central generalizada, descrita como “síndrome da sensibilização central” (SSC) (Yunus, 2008b).

A síndrome de sensibilidade química múltipla (SQM) ou síndrome da hipocondria e intolerância medicamentosa é produto da anormalidade do processamento sensitivo que resulta em ampliação de muitas das sensações (Bennett, 1999; Yunus, 2012). De acordo com Buchwald et al. (1994), há simultaneidade entre SFM, fadiga crônica e SQM.

As características clínicas entre homens e as mulheres são similares em SFM, exceto pelo fato de que os homens apresentam menos sintomas, menos locais dolorosos, menos fadiga, menos síndrome do intestino irritável e menos PDs. A ocorrência de SFM em homens varia de 5% a 7% (Yunus et al., 2000).

3.1.6 Diagnóstico

As síndromes disfuncionais, as “dores funcionais” ou as “dores psicogênicas” congregam grande grupo de doenças ou síndromes que têm como denominador comum a presença de dor na ausência de doenças ou lesões identificáveis no sistema nervoso ou sistema osteomuscular e que incluem as cefaleias primárias, a SFM, as síndromes do intestino ou da bexiga irritável ou da ardência bucal, alguns casos de lombalgia primária crônica, etc. (Yunus, 1994a; Raspe; Croft, 1995).

Uma característica das síndromes disfuncionais é a repercussão negativa da dor no afeto, nas emoções e na qualidade de vida. Devido à ausência de lesões que justifiquem sua existência, ocorre estigmatização, e atraso para o diagnóstico, o que pode prejudicar o tratamento em muitos doentes. Caracterizam-se também pela inexistência dos marcadores biológicos, métodos diagnósticos e prognósticos. Ou seja, os grandes componentes da avaliação, do delineamento das condutas e da manutenção do tratamento dependem muito da interação entre o médico e doente (de Andrade, 2012). O diagnóstico equivocado das SFM primária ou secundária é prejudicial para os doentes e para a sociedade (Atzeni et al., 2011).

3.1.6.1 Diagnóstico clínico

O diagnóstico da SFM é essencialmente clínico. Foram estabelecidos consensualmente critérios diagnósticos por um comitê que elaborou os Critérios de Classificação do Colégio Americano de Reumatologia em 1990 (CAR-1990). De acordo com o CAR o diagnóstico deve ser fundamentado no histórico de queixa de dor musculoesquelética crônica e difusa, ou seja, no lado esquerdo e direito do corpo, rostral e caudalmente à linha da cintura, incluindo-se a face anterior do tórax e a região do esqueleto axial com duração superior a três meses. O exame físico deve revelar a presença de dor evocada com a digitopressão de 4 kg/cm² bilateralmente em áreas denominadas pontos dolorosos em 11 ou mais dos seguintes pontos: inserção dos músculos (mm) suboccipitais na nuca; ligamentos dos processos transversos da quinta à sétima vértebra cervical; borda rostral do músculo trapézio; músculo supraespinhal, origem acima da borda medial da espinha da escápula; junção do músculo peitoral com a articulação costocondral da segunda costela; dois centímetros distalmente do epicôndilo lateral do cotovelo; quadrante látero-superior da região glútea, distalmente a espinha ilíaca; inserção muscular posterior à proeminência trocantérica e coxim gorduroso rostral e medial da interlinha articular do joelho. Os pontos controle utilizados foram: a fronte, o terço distal do antebraço direito e a unha do polegar esquerdo (Wolfe et al., 1990).

Smythe et al. (1992) observaram correlação entre o limiar de dor à pressão mensurado em PDs e pontos controle em doentes com SFM, reforçando a presença de hiperalgesia generalizada. Por outro lado, em

estudos com *cut-off*, os limiares de dor à pressão nos PDs estavam abaixo e nos pontos controle estavam acima de 4 kg/cm² com a utilização de algímetro (Tunks et al., 1988; Wolfe et al., 1990).

Em estudos epidemiológicos sobre dor crônica generalizada (DCG) evidenciou-se SFM como definida pelo CAR na maioria dos doentes pesquisados (Rohrbeck et al., 2007). Os doentes com DCG e SFM geralmente são mais sintomáticos, disfuncionais e deprimidos do que os com DCG e sem SFM (Pamuk et al., 2006; Cöster et al., 2008). Alguns estudos indicam que a presença de alodínia generalizada prediz a instalação de DCG (Gupta et al., 2007; Harden et al., 2007). A SFM não é uma entidade clínica monotônica (Müller et al., 2007). Apesar do preenchimento dos Critérios do CAR-1990 para SFM permitir diferenciá-la da dor difusa, o quadro clínico é muito heterogêneo. Em geral, existe relação entre o número de pontos sensíveis e alterações no processamento nociceptivo em indivíduos com DCG que não preenchem os critérios diagnósticos de SFM (Carli et al., 2002; Laursen et al., 2005), o que originou o conceito de que a SFM de acordo com o CAR situa-se em uma extremidade de um espectro contínuo de queixas dolorosas (Croft et al., 1996; Bennett, 2009).

Os Critérios de Classificação do CAR-1990 são e foram utilizados para fins de pesquisa epidemiológica, mas há poucos trabalhos sobre sua validação, apesar de, nos mais de 20 anos que se seguiram à sua divulgação, ter ocorrido aumento expressivo do número de publicações sobre SFM. Esses critérios, muito utilizados nos ensaios clínicos e nos estudos observacionais, não são práticos para o diagnóstico na clínica

diária. Quando o número de PDs é inferior a 11, mas há concomitância de outros sintomas e sinais, o diagnóstico pode também ser de SFM (Wolfe et al., 1990). Wolfe et al. (1995) constataram 11 ou mais PDs em 25,2% dos seus doentes do sexo feminino e em 6,8% dos do masculino.

Há também controvérsias relacionadas aos Critérios Diagnósticos do CAR-2010. Estima-se que, com o seu uso, o diagnóstico da SFM na população geral aumente de 2% para 10% (Russell, 2011). A eliminação do número de PDs dificulta a análise das informações relacionadas às escalas de gravidade dos sintomas. Os escores elevados dos PDs dos indivíduos dos grupos controlos demonstraram que pode ocorrer limiar menor dos sintomas que reforçam a gravidade da doença (Wilson et al., 2009). Além disso, na ausência do exame físico, muitos doentes com outras doenças podem ser consideradas como tendo SFM tornando o diagnóstico de exclusão e doentes com outras doenças passam a não poder usufruir do diagnóstico concomitante de SFM (Vanderschueren et al., 2010).

3.1.6.2 Critérios da CAR-2010

De acordo com os novos critérios do CAR-2010, a pesquisa e a quantificação de PDs propostos pela classificação do CAR-1990 não é mais essencial. De acordo com estes novos critérios, devem-se considerar as medidas quantitativas de dor difusa com o Índice de Dor Difusa (IDD) e os sintomas principais da SFM quantificados com as escalas de gravidade para se mensurar os sintomas de SFM. De acordo com os novos critérios do CAR-2010, os escores do IDD variam de 0 a 19 e se aplicam aos ombros

(direito e esquerdo), braços (direito e esquerdo), antebraços (direito e esquerdo), faces laterais do quadril (direito e esquerdo), coxas (direita e esquerda), pernas (direita e esquerda), mandíbula (à direita e à esquerda), tórax, abdome e regiões das colunas cervical, dorsal e lombar.

Os escores de gravidade dos sintomas (EGS) variam de 0 a 3 sendo, 0, ausente, 1, fraca, 2, moderada e 3, grave. Estes se aplicam aos sintomas: fadiga, sono superficial não reparador; cognição (memória e concentração), sintomas somáticos (dor muscular, síndrome do intestino irritável, fadiga/cansaço, pensamento ou esquecimento, fraqueza muscular, cefaleia, dor/cãibra no abdome rostral, adormecimento/formigamento, tontura, insônia, depressão, obstipação, dor no abdome superior, náusea, nervosismo, dor torácica, visão turva, febre, diarreia, boca seca, prurido, chiado, fenômeno de Raynaud, urticária/vergão, zumbido nos ouvidos, vômitos, azia, úlcera oral, perda/alteração da gustação, olhos secos, falta de ar, perda de apetite, erupção cutânea, sensibilidade ao sol, dificuldade para a audição, queda de cabelo, micção frequente, micção dolorosa, espasmo da bexiga) (Wolfe et al., 2010).

De acordo com o CAR-2010, para o diagnóstico de SFM são necessárias três condições: 1) $IDD \geq 7$ e $EGS \geq 5$ ou $IDD = 3-6$ e $EGS \geq 9$; 2) sintomas apresentando valores similares durante, pelo menos, três meses; 3) ausência de anormalidades identificáveis que justifiquem a ocorrência da dor (Wolfe et al., 2010). Apesar de simples aplicação, esses critérios não são úteis para o autodiagnóstico (Wolfe et al., 2011).

3.1.6.3 Subgrupos

A disfunção do SNC explica a heterogeneidade dos sintomas nos doentes com SFM. De acordo com aspectos clínicos, fatores biológicos, psicológicos e cognitivos, os doentes com SFM foram classificados em diferentes subgrupos para adaptar o tratamento à gravidade dos sintomas (Turk et al., 1996; Hurtig et al., 2001; Giesecke et al., 2003; Müller et al., 2007; de Souza et al., 2009) e evitar a execução de exames complementares desnecessários e uso de medicamentos inúteis para o tratamento (Annemans et al., 2008).

Baseando-se na análise dos conjuntos de achados do *Multidimensional Pain Inventory*, Turk et al. (1996; 1998) identificaram subgrupos de doentes com SFM e observaram que cada um deles respondia de modo diferente ao tratamento. Classificaram empiricamente os doentes em três subgrupos: os disfuncionais, os com angústias interpessoais e os com enfrentamento adaptativo. Após submetê-los a programa terapêutico padronizado, concluíram que, fundamentando-se nas necessidades psicossociais, o tratamento personalizado foi mais eficaz.

Outros autores também observaram diferenças na apresentação dos sintomas clínicos e presença de fatores biológicos, psicológicos e cognitivos comuns em grupos de doentes (Giesecke et al., 2003; Müller et al., 2007), o que indica que há subgrupos com perfis clínicos e sintomáticos e respostas aos tratamentos diferentes entre si de modo a possibilitar classificá-los em três grupos: doentes com pouco ou nenhum fator psicológico ou cognitivo alterado, doentes com sensibilidade moderada e humor normal e doentes

com humor e fatores cognitivos intensamente alterados (Giesecke et al., 2003). Essa subdivisão permitiu adequar o tratamento ao quadro clínico de cada doente. Doentes pertencentes aos dois primeiros grupos apresentaram melhor resultado terapêutico com o uso de fármacos, enquanto que os do terceiro grupo, com o uso de fármacos e métodos não farmacológicos como os programas multidisciplinares de tratamento.

Em alguns estudos, doentes com SFM foram agrupados de acordo com o limiar doloroso térmico com o uso da técnica do Teste Quantitativo das Sensibilidades (TQS) e características clínicas (intensidade da dor, número de PDs e qualidade do sono), tratados com quatro medicamentos e, ulteriormente, subdivididos em respondedores e não respondedores. Concluiu-se que o limiar de dor evocada com os estímulos frios relacionou-se à SFM, o que sugeriu que diferentes mecanismos de processamento de dor parecem estar envolvidos na sua gênese (Sorensen et al., 1997; Hurtig et al., 2001).

3.1.7 Diagnóstico diferencial

O diagnóstico da SFM é clínico, não há exames complementares que a confirmem. Os exames complementares como os laboratoriais ou de imagem são úteis quando ha suspeita de outra condição concomitante. A presença de sintomas de gravidade clínica como dor difusa fadiga e alterações na qualidade do sono devem sugerir o diagnóstico de SFM. Porém, a queixa de dores localizadas em grandes articulações pode confundir-se com a dor difusa dos doentes com SFM. A história clínica e o

exame físico podem auxiliar no diagnóstico diferencial e confirmar o diagnóstico da SFM nesses casos (Yunus, 2008a; Arnold et al., 2011). Os testes laboratoriais de rotina devem incluir o hemograma completo, a velocidade de hemossedimentação (VHS), a dosagem de proteína C reativa (PCR), avaliação metabólica ampla, testes funcionais da função tireoidiana, dosagem de fator reumatoide e do fator antinúcleo (Yunus, 2008b).

Os doentes com SFM não apresentam predisposição para doenças autoimunes. Não há diferença significativa na frequência de ocorrência do fator antinúcleo (FAN) ou anticorpos antitireoidianos entre doentes com SFM e os indivíduos do grupo controle (Kötter et al., 2007). De acordo com as queixas, sinais e sintomas, outros testes podem ser úteis, como a dosagem da ferritina, vitaminas B12 e vitamina D e capacidade e percentagem de saturação de ligação do ferro (Arnold et al., 2011; Yunus, 2012;). Cumpre salientar que as estatinas podem causar mialgia ou polineuropatia periférica, opioides podem causar hiperalgesia e, a deficiência grave da vitamina D, a síndrome da hiper mobilidade articular, as neoplasias metastáticas e a distrofia miotônica tipo 2 podem estar associadas e gerar ou agravar sintomas semelhantes aos da SFM (Bennett, 2009).

Doenças reumáticas inflamatórias como a artrite reumatoide (12%), lúpus eritematoso sistêmico (22%), doença de Sjögren (20% a 35%), osteoartrite (7%), polimialgia reumática, hipotireoidismo, estenose do canal raquidiano, neuropatias, anormalidades do sono e do humor e ansiedade podem associar-se à SFM (Yunus, 2012). A espondilite anquilosante (30%) apresenta comprometimento axial, redução da flexibilidade à movimentação

da coluna toracolombossacral e alterações radiológicas típicas. A ocorrência de sinovite associada a alterações sistêmicas do tecido conectivo auxilia o diagnóstico dessas afecções específicas (Aloush et al., 2007; Almodóvar et al., 2010).

A miosite inflamatória e as miopatias metabólicas podem ocasionar fraqueza e fadiga muscular, mas geralmente não causam dor difusa. Além disso, há fraqueza muscular significativa nos doentes com SFM. Esta, quando presente, deve-se à dor e ao desuso (Bennett, 1989). As enzimas musculares são normais e o exame histopatológico das biópsias musculares de doentes com SFM também é normal ou inespecífico (Simms, 1998). Afecções metabólicas ou inflamatórias podem ocorrer em doentes com SFM, incluindo-se o *diabetes mellitus* (17,5%) e o hipotireoidismo (31%) (Soy et al., 2007). O tratamento com a suplementação do hormônio da tireoide raramente melhora os sintomas de SFM, especialmente em doentes com SFM com um pouco acima do corte para as anormalidades tireoidianas (hipotireoidismo subclínico) (Soy et al., 2007). A síndrome da fadiga crônica (SFC) apresenta similaridade com a SFM. Os sintomas instalam-se agudamente após doenças infecciosas e caracterizam-se como persistência debilitante de fadiga e desconforto após a execução de exercícios. Aproximadamente 70% dos doentes com SFM apresenta SFC (Buchwald; Garrity, 1994).

A SDM e a SFM são duas afecções distintas, mas com alguns aspectos fisiopatológicos similares. Apesar de a dor muscular ser comum às duas síndromes, a SDM caracteriza-se pela presença dos PGs, enquanto

que a SFM, pelos PDs. Com o uso de algômetro, Fischer (1987) demonstrou que a sensibilidade dos PGs em casos de SDM e a dos PDs em doentes com SFM era distinta. A SDM pode resultar de afecções musculoesqueléticas agudas e instaladas após traumatismos, posturas inadequadas ou estresses emocionais (Kadi; Thornell, 1998; Simons et al., 1999). Alguns doentes com SDM desenvolvem SFM à medida que a dor se cronifica. A SFM pode iniciar-se após a instalação de afecções álgicas localizadas, como ocorre em casos de tendinite ou de distúrbios osteomusculares relacionados ao trabalho (DORT). No Centro de Dor do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, 25% a 32% dos doentes com DORT apresenta SFM (Lin et al., 1997).

As anormalidades do humor e do afeto podem preceder o desenvolvimento da SFM. O transtorno de ansiedade manifesta-se em 35% a 62% dos doentes com SFM, a depressão maior em 58% a 86% e o transtorno bipolar em até 11% (Thieme et al., 2004; Arnold et al., 2006). A elevada frequência da associação de SFM com as anormalidades do humor e com a ansiedade provavelmente decorre dos fenômenos fisiopatológicos comuns a ambas as condições ou de a SFM causar transtornos psiquiátricos e vice-versa (Hudson et al., 1996). Embora frequentemente associados à SFM, os transtornos psiquiátricos podem confundir-se com ela (Thieme et al., 2004). Quando presentes devem ser tratados conjuntamente, muitas vezes com intervenções (Williams; Clauw, 2009).

Dentre outras afecções associadas à SFM, destacam-se a síndrome do intestino irritável, a cefaleia tipo tensão/migrânea, a cistite intersticial ou a

síndrome da bexiga irritável, a prostatite crônica ou a prostaticite, as anormalidades temporomandibulares, a dor pélvica crônica e a vulvodínea (Ablin; Clauw, 2009; Yunus, 2012).

3.2 SÍNDROME DOLOROSA DISFUNCIONAL COM SENSIBILIDADE EXTEROCEPTIVA ASSIMÉTRICA (SFM-SDDSEA)

O termo “déficit somatossensitivo não-dermatomérico” (DSND) aplica-se a doentes com dor crônica no território de distribuição dos nervos periféricos ou com apresentação dermatomérica associada a déficit parcial ou total da sensibilidade distribuída em um quadrante do corpo ou hemicorpo (Mailis et al., 2001). A DSND manifesta-se em 25% a 50% dos doentes com dor crônica (Fishbain et al., 1991; Mailis et al., 2001), em 40,4% dos doentes com SDM crônica (Fishbain et al., 1991) e em 38,2% dos doentes com SFM (Kaziyama et al., 1999). Na maioria das vezes, desenvolve-se após algum evento emocional ou traumatismo físico que gere aumento progressivo na extensão corporal e intensidade da dor; muito raramente, instala-se abruptamente.

A lesão física desencadeante geralmente é de pequena magnitude, mas frequentemente associa-se a traumatismo emocional grave (por exemplo, estresse pós-traumático) ou a dor extremamente intensa e desproporcional à gravidade de lesão. Pode também coexistir com doenças neuropáticas ou musculoesqueléticas. Entretanto, o tratamento da condição identificável não necessariamente resulta em melhora da DNSD ou da

percepção da dor. Ocasionalmente, não se identifica o evento físico causal e a dor desenvolve-se gradual e espontaneamente. Esses déficits sensitivos foram associados ao “transtorno de conversão” (Mailis et al., 2003), definida de acordo com o *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders–IV (Classification)* como “presença de sintomas ou déficits que alteram a função motora ou sensitiva e que sugerem presença de anormalidades neurológicas ou outras doenças”. Muitos doentes estressados que apresentam transtornos psicológicos são propensos a desenvolver essas alterações (*American Psychiatry Association*, 2000). Apesar do déficit ou abolição sensitiva generalizada, os doentes com DNSD não toleram a palpação leve das regiões acometidas ou, ao contrário, bastante insensíveis à pressão intensa aplicada com o algômetro (Mailis-Gagnon; Nicholson, 2010).

Observou-se com a tomografia com emissão de pósitrons (FDG-PET) com 18-fluorodeoxiglicose ou com fluor-dopa (FDOPA-PET) que ocorria hipometabolismo significativo nas regiões corticais e subcorticais em doentes com sintomas depressivos leves a moderados, com antecedentes de angústia grave e prolongada e hipostesia no hemicorpo ipsilateral (DNDS). Essas alterações foram relacionadas à DNDS, mas não aos escores de dor e de depressão (Egloff et al., 2009).

3.3 O TESTE QUANTITATIVO DA SENSIBILIDADE

O TQS inclui diferentes procedimentos psicofísicos que utilizam diferentes qualidades de estímulos físicos e permitem realizar a estimativa

do funcionamento do sistema aferente, desde os receptores cutâneos até as conexões centrais, de forma objetiva. É um teste multimodal e multitecidual utilizado para mensurar diferentes modalidades de estímulos noceptivos (térmico, mecânico, elétrico ou químico) em diferentes tecidos (tegumento, mucosas, músculos, vísceras), sendo as respostas avaliadas com metodologia psicofísica. Avalia a função das fibras nervosas sensitivas de grande e pequeno calibre. Os déficits sensitivos podem ser quantificados e os dados colhidos utilizados para análise estatística paramétrica. É instrumento importante do arsenal neurofisiológico, pois a mensuração da velocidade de condução nervosa sensitiva convencional possibilita avaliar apenas as fibras calibrosas do SNP. Os estímulos empregados podem ser quantificados, sendo o limiar de detecção, o valor que traduz a menor intensidade de um estímulo que é percebido pelo indivíduo. O exame neurológico da sensibilidade de rotina não exclui a possibilidade de disfunção somatossensitiva. O TQS permite documentar a hiperalgesia, fenômeno sensitivo que implica em fisiopatologia, como a sensibilização dos receptores, hiperexcitabilidade central, desinibição ou, eventualmente, de descarga de impulsos nervosos ectópica.

O TQS testa a integridade de todo o neuroeixo sensitivo e os achados não tem valor localizatório. Disfunções ou lesões dos nervos periféricos ou do SNC podem alterar o TQS. Como em outros testes, os resultados do TQS devem sempre ser interpretados à luz do quadro clínico (Siao; Cros, 2003). O TQS é razoavelmente reproduzível ao longo dos dias ou semanas em indivíduos normais. Em estudos longitudinais o TQS pode ser realizado

durante períodos de vários meses a alguns anos. A reprodutibilidade do limiar térmico pode não ser tão satisfatória como a do limiar dos estímulos vibratórios (Siao; Cros, 2003).

Como em todos os testes psicofísicos, os resultados sujeitam-se a alterações devidas à distração, tédio, sonolência, confusão ou fadiga mental e não apresentam a objetividade da condução nervosa sensitiva (Siao; Cros, 2003). Entretanto, nenhum teste psicofísico distingue com segurança os doentes com ou sem doença estrutural (Dyck et al., 1998).

Pavlakovic e Petzke (2010) destacaram a importância do TQS nas avaliações de condições dolorosas musculoesqueléticas. Arendt-Nielsen e Yarnitsky (2009) avaliaram vários testes invasivos para quantificar a detecção da dor muscular com o uso de estímulos elétricos ou injeção intramuscular de solução salina hipertônica. O TQS forneceu informações sobre o estado de percepção sensitiva e da dor periférica, bem como da sensibilização central. Sorensen et al. (1998) observaram que havia hiperexcitabilidade do tecido muscular em doentes com SFM. Arroyo e Cohen (1993) observaram que o limiar de tolerabilidade à dor com a estimulação elétrica dos membros superiores em doentes com SFM e identificaram sensações disestésicas persistentes semelhantes à hiperalgesia secundária sugestivos das alterações no mecanismo de processamento nociceptivo central.

Lautenbacher et al. (1994) ; Kosek et al. (1995) observaram que havia aumento da resposta à dor frente aos estímulos mecânicos em doentes com SFM. Lautenbacher e Rollman (1997) observaram que doentes com SFM

apresentavam deficiência da modulação da dor evocada com estímulos tônicos intensos. Kosek et al. (1996) constataram alterações no limiar de sensibilidade em doentes com SFM em quatro locais do corpo, sendo o local de dor máxima, local homólogo contralateral e outros dois com pouca ou ausência de dor. Relataram aumento da sensibilidade da dor à pressão, ao frio e ao quente no local de mais dor, quando comparado ao grupo controle. Esses achados foram interpretados como sensibilização das vias aferentes primárias ou como disfunção do sistema modulatório endógeno. O aumento generalizado da sensibilidade nos doentes com SFM não se relacionou à dor espontânea, provavelmente devido à disfunção do SNC; o fenômeno que justifica a dor espontânea provavelmente depende do mecanismo de inibição/facilitação dos estímulos nociceptivos aferentes oriundos dos músculos normais ou isquêmicos.

Várias estruturas corticais e subcorticais estão envolvidas no processamento da experiência dolorosa. Gibson et al. (1994) demonstraram redução significativa no limiar de dor ao estímulo quente com o potencial evocado a laser de CO₂ em doentes com SFM. O limiar de dor frente aos estímulos mecânicos estava reduzido nos PDs pré-determinados pelo CAR achado correlacionado significativamente com o limiar de dor térmica, embora fossem estimulados diferentes pontos anatômicos. O aumento da amplitude pico a pico do potencial evocado com a estimulação a laser de CO₂ em doentes com SFM em relação aos controles correspondeu a aumento de 1,5 vezes da intensidade do limiar de dor. Os autores concluíram que a alteração da sensibilidade dolorosa multimodal é

generalizada e não restrita anatomicamente. Os achados sugerem que há mais ativação dos mecanismos de sensibilização dos nociceptores periféricos, alteração da função do SNC e grande influência dos fatores psicológicos.

Petzke et al. (2003) observaram que havia redução do limiar de detecção da dor ao quente em doentes com SFM e Carli et al. (2002), redução dos limiares de tolerância ao frio e à isquemia com pressão com torniquete; e Arendt-Nielsen et al. (1997) redução do limiar à dor frente aos estímulos quentes, frios e mecânicos aplicados no tegumento e nos músculos, dor com duração prolongada e aumento da área de dor referida quando os músculos são estimulados com solução salina. Estes estudos indicam que o processamento sensitivo é anormal nos doentes com SFM.

Staud et al. (2001) e de Carli et al. (2002) observaram que havia a hiperalgesia generalizada em doentes com SFM e que os múltiplos domínios sensitivos não eram limitados aos pontos sensíveis à estimulação mecânica. De acordo com Petzke et al. (2003) e Staud (2002) a sensibilização central contribui para a fisiopatologia da SFM.

Berglund et al. (2002) observaram que o limiar de detecção para os estímulos frios e quentes e a tolerabilidade ao frio e ao quente foram similares entre os doentes com SFM e os indivíduos dos grupos controles. A intensidade da dor foi significativamente maior com estímulos táteis e frios e para os estímulos quentes, significativamente menores nas áreas afetadas dos doentes com SFM. Observaram que houve aberração para a detecção do frio em todos os doentes; a maioria dos estímulos na faixa de 30-10°C foi

notificada como quente ou como outras percepções parestésicas ou disestésicas que não diferiram nos controles. A combinação de hiperestesia e disestesia ao frio e hiperalgesia multimodal sugere haver fisiopatologia particularmente seletiva em nível de integração, possivelmente no córtex insular.

Desmeules et al. (2003) verificaram redução significativa do limiar de dor induzida com estímulos frios ou quentes e da tolerabilidade da dor ao frio em doentes com SFM. A mediana dos limiares do reflexo espinal nociceptivo de flexão (NFR), que se correlaciona com a função das vias nociceptivas medulares segmentares, estava reduzida significativamente em doentes com SFM. Embora indireto, esse achado revela a existência de estado de hiper-excitabilidade central (medular) do sistema nociceptivo em doentes com SFM.

De acordo com Petzke et al. (2003), a hiperalgesia foi independente do paradigma dos estímulos (ascendente *versus* aleatório) e os limiares para reproduzir o reflexo espinal nociceptivo de flexão estavam diminuídos em doentes com SFM. Esses resultados indicam que ocorre hiperalgesia e, portanto, a sensibilização central em doentes com SFM, não resultante essencialmente de fatores psicológicos, mas sim da hiper-excitabilidade nociceptiva ambiental (Geisser et al., 2003).

Vários mecanismos foram implicados no desenvolvimento desse fenômeno. Graven-Nielsen et al. (2000) observaram que havia participação do receptor de N-metil-D-aspartato no mecanismo de sensibilização central em doentes com SFM; induzida com a injeção de solução hipertônica salina

intramuscular; constataram com o uso da cetamina (antagonista do receptor NMDA) que havia redução da dor muscular, da somação temporal e da dor referida em doentes com SFM, o que sugere nexos entre hiper-excitabilidade central e os mecanismos de facilitação de dor referida e somação temporal em subgrupos de doentes com SFM.

A relevância dos estímulos periféricos contínuos que mantêm a sensibilização generalizada foi demonstrada por Staud (2009). A aferência do controle inibitório nociceptivo descendente, também denominado como estimulação heterotópica nociceptiva condicionada, está suprimida em doentes com SFM. Essa redução da resposta ao DNIC foi documentada em vários padrões indutores de DNIC, estimulação nociceptiva com gelo, água quente ou corrente elétrica (Kosek; Hansson, 1997). Esses achados foram confirmados em estudos de imagens funcionais (Jensen et al., 2009).

De acordo com Cruccu et al. (2010), a estimulação das fibras aferentes A- δ e C por meio do potencial evocado a laser sem contato tegumentar, testa a percepção da dor local ou referida, e o mecanismo de analgesia endógena (DNIC) (Yarnitsky, 2010).

Quadro 1 - Relação de artigos, autores e anos, número de casos, presença de quadro simétrico, resultados dos exames com TQS, questionários utilizados para avaliação, critérios diagnósticos utilizados (CAR-1990 ou CAR-2010), modelo dos equipamentos, presença de correlação clínica, achados principais dos estudos avaliando alterações ao TQS em doentes fibromiálgicos.

	Da Silva et al., 2011	Smith et al., 2008
Número de casos	SFM = 13 S.Hemissensitiva = 12 VS= 25	SFM= 33 VS= 44
Quadro simétrico	SFM Sim S.Hemissensitiva Não	Sim
Resultado do exame com TQS	Elevado limiar de detecção aos estímulos frios, quentes, táteis e vibratórios e elevado limiar de detecção elétrica dentária em doentes com SFM. Limiares sensitivos não dolorosas normais em doentes com S. Hemissensitiva em relação aos VS. Elevados limiares de dor mecânica superficial bilateralmente em doentes com SFM comparado a VS.	Redução do limiar de dor ao estímulo doloroso frio e quente em doentes com SFM comparado ao VS. Maior sensibilização à dor com o estímulo frio repetitivo em doentes com SFM e habituação em VS.
Questionário utilizado para avaliação	EVA	EVA Escala de gravidade da fadiga Inventário da saúde mental (ansiedade e depressão)
CAR 1990	Sim	Sim
CAR 2010	Não	Não
Marca dos equipamentos	<i>Thermo test device (Somedic, Sweden)</i> <i>Von Frey filaments and superficial algometry electronic device (IITC, Woodl and Hills, USA)</i> <i>Eletronic Vibrometer device (Somedic, Sweden)</i> <i>Pulpotest electric device (Sobronendo, USA)</i> <i>Eletronic pressure algometer (Somedic Sweden)</i>	<i>Contact Heat-Evocad Potential Stimulator (CHEPS; Medoc, Ramat-Yishai, Israel)</i>
Correlação clínica	Ausente	A dor em doentes com SFM correlacionou positivamente com a fadiga, ansiedade e depressão.
Achados principais	Hipoalgesia em ambos os lados da síndrome hemissensitiva, porém sem assimetria. As análises não levaram em conta o lado mais doloroso e o menos. Analisaram-se os limiares de ambos os lados juntos.	As diferenças entre mulheres com SFM e mulheres saudáveis na habituação e sensibilização pode ter implicações importante na etiologia, diagnóstico e tratamento da SFM e outras condições de dor crônica.

continua

Quadro 1 - Relação de artigos, autores e anos, número de casos, presença de quadro simétrico, resultados dos exames com TQS, questionários utilizados para avaliação, critérios diagnósticos utilizados (CAR-1990 ou CAR-2010), modelo dos equipamentos, presença de correlação clínica, achados principais dos estudos avaliando alterações ao TQS em doentes fibromiálgicos. (continuação)

	Klauenberg et al., 2008	Petzke et al., 2003
Número de casos	SFM= 35 Doentes com depressão = 25 (5 sem dor) VS =25 (15 mulheres e 10 homens)	SFM= 43 VS= 28
Quadro simétrico	Sim	Sim
Resultado do exame com TQS	Redução do limiar de dor ao frio e aumento da somação temporal no transtorno depressivo e em doentes com SFM. Limiares de dor mecânica e sensibilidade à dor foram comparáveis aos VS. Todos os limiares de detecção estavam dentro de valores normais em todos os grupos. No transtorno depressivo, não houve diferenças significativas entre os lados do corpo no limiar de detecção e limiar da dor.	Redução do limiar de dor à pressão mecânica e ao estímulo quente e hiperalgesia térmica ao estímulo quente em doentes com SFM comparado ao VS.
Questionário utilizado para avaliação	EVA <i>Hospital Anxiety and Depression Scale</i> (HADS) IBD <i>Symptom Check List</i> (SCL-90R) Escala de gravidade global Lateralidade e dominância	EVA Algiômetro QDM Escala de dor regional (RPS)
CAR 1990	Sim SFM sem depressão	Sim
CAR 2010	Não	Não
Marca dos equipamentos	TQS com Peltier (TSA II; <i>Medoc Inc., Ramat Ishai, Israel</i>) Monofilamento de Von Frey (<i>Marstock-Nervtest Ltd., Marburg, Germany</i>) Vibrador (<i>Rydel-Seiffer tuning fork</i> (64 Hz) Algiômetro de pressão (FDK20, <i>Wagner Instruments, Greenwich, CT, USA</i>) Cotonete e escova	Algiômetro de pressão ativado com sistema hidráulico <i>Contact Thermode system</i>
Correlação clínica S/N	As relações da somação temporal elevada com a sensibilidade e o limiar de dor mecânica normal sugerem disfunção da inibição central.	Houve deslocamento da curva para a esquerda em sua capacidade de resposta aos estímulos pressóricos e térmicos na SFM. Isto sugere aumento do processamento central da dor.
Achados principais	Em doentes com DFM houve aumento da relação do <i>wind-up</i> , mas em menor grau em relação à depressão maior e redução no limiar de dor à pressão. Na depressão maior houve elevada relação de <i>windup</i> em combinação com a sensibilidade e de dor mecânica normal.	Este estudo comparou as respostas ao TQS quando os estímulos eram apresentados em intensidade crescente e ou de forma aleatorizada. Tanto doentes com SFM quanto os VS, relataram maior intensidade de dor quando os estímulos eram apresentados de forma aleatorizada. O número de doentes e voluntários "expectantes" foi semelhante.

continua

Quadro 1 - Relação de artigos, autores e anos, número de casos, presença de quadro simétrico, resultados dos exames com TQS, questionários utilizados para avaliação, critérios diagnósticos utilizados (CAR-1990 ou CAR-2010), modelo dos equipamentos, presença de correlação clínica, achados principais dos estudos avaliando alterações ao TQS em doentes fibromiálgicos. (continuação)

	Desmeules et al. 2003	Geisser et al. 2003
Número de casos	SFM=85 VS =40	SFM= 20 VS= 20
Quadro simétrico	Sim	Sim
Resultado do exame com TQS	Redução do limiar de dor com estímulos frios e quentes em doentes com SFM Redução do limiar de dor evocada ao frio em SFM Redução do limiar do reflexo de flexão nociceptivo espinal (RFN) e redução do limiar da dor evocada ao estímulo elétrico em SFM O limiar de detecção de dor mecânica e térmica foi semelhante aos do VS	Redução do limiar de dor evocada à pressão sobre 18 PD e 5 pontos controles e tolerabilidade aos estímulos quente em casos de SFM Sensação dolorosa com estímulo quentes não nociva
Questionário utilizado para avaliação	EVA Impressão global do médico Índice miálgico a digito pressão <i>Regional Pain Scale</i> Índice de Bem-Estar Psicológico Geral SF-36 Questionário do Impacto Fibromialgia Teste de dor ao frio expresso em período de latência de retirada	EVA Questionário Modificado da Percepção Somática Escala de catastrofização da dor (PCS) Escala de depressão (CES-D) QDM Algiometria TQS
CAR 1990	Sim	Sim
CAR 2010	Não	Não
Marca dos equipamentos	TQS (<i>Medoc Advanced Medical Systems, Ramt-Yishai, Israel</i>) Estimulador de corrente elétrica contínua (<i>Nicolet Viking IV; Nicolet, Madison, WI</i>) Eletroneuromiógrafo Algiômetro de pressão	Algiômetro (<i>Somedic Production AB, Sollentuna, Sweden</i>) Estimulador térmico (TSA)-2001 System (<i>Medoc Advanced Medical Systems, Ramat Yishay, Israel</i>)
Correlação clínica S/N	Relação entre a amplitude do RFN e a intensidade dos estímulos Hiperexcitabilidade central do sistema nociceptivo	Em doentes com SFM há aumento dos escores de depressão, pensamentos negativos, catastrofização e sintomas somáticos. A catastrofização impacta nas regiões do encéfalo moduladora do afeto frente a dor.
Achados principais	RFN instrumento confiável para avaliar o efeito antinociceptivo dos analgésicos e outras terapêuticas.	Pensamentos catastróficos sobre a dor desempenham papel importante no aumento da percepção da dor.

continua

Quadro 1 - Relação de artigos, autores e anos, número de casos, presença de quadro simétrico, resultados dos exames com TQS, questionários utilizados para avaliação, critérios diagnósticos utilizados (CAR-1990 ou CAR-2010), modelo dos equipamentos, presença de correlação clínica, achados principais dos estudos avaliando alterações ao TQS em doentes fibromiálgicos. (continuação)

	Berglund et al. 2002	Carli et al. 2002
Número de casos	SFM= 20 VS= 20	SFM= 145 VS= 22
Quadro simétrico	Sim	Sim
Resultado do exame com TQS	Redução do limiar de dor a estímulos térmicos frios e quentes e redução dos limiares de tolerância térmicos.	Avaliação de doentes com cinco apresentações clínicas: 1) SFM; 2) SFM + doença reumatóide; 3) dor multiregional com 11 PDs; 4) dor difusa generalizada e 5) dor multiregional sem 11 PDs comparados a indivíduos normais. Correlação entre maior número de pontos dolorosos e maior intensidade da dor espontânea. Redução dos limiares de dor a pressão e a estímulos quentes e frios em doentes com SFM e SFM+doença reumatóide em relação a voluntários normais e doentes com dor difusa generalizada (não SFM) e dores regionais. Em todos os grupos: redução do limiar de dor evocada a pressão superficial e da tolerabilidade no teste do torniquete.
Questionário utilizado para avaliação	EVA Qualidade do estímulo térmico ou tátil.	EVA Fadiga e rigidez (EVA) Algiometria Escala de sensação para o teste de pressão evocada com o frio Esforço submáximo com torniquete
CAR 1990	Sim	Sim
CAR 2010	Não	Não
Marca dos equipamentos	Algiômetro (<i>Somedic Sales, Hörby, Sweden</i>) Thermotest (<i>Somedic Sales AB, Sweden</i>) Monofilamento de Von Frey (<i>Aesthesiometer; Stoehing Co, Wood Dale, IL, USA</i>)	Monofilamentos de Von Frey (<i>Aesthesiometer, Stolting Co.</i>) Algiômetro de Pressão TQS (TSA 2001, <i>Thermal Sensory Analyzer, Medoc Ltd, Advanced Medical System, Ramat Yishai, Israel</i>) Teste de Tolerabilidade ao frio Torniquete com dinamômetro base hidráulico (<i>Fabrication Enterprises, Inc., Irvington, NY 10533, EUA</i>)
Correlação clínica S/N	Combinação de hiperestesia com estímulos frios e disestesia com frio e hiperalgesia multimodal sugere seletividade de determinado nível de integração, talvez no córtex insular.	A disfunção do sistema nociceptivo em doentes com dor multirregional com menos PDs. SFM= final de um <i>continuum</i> da disfunção do sistema nociceptivo.
Achados principais	A redução do limiar da evocação da dor com estímulos frios em doentes com SFM sugere como critério para o diagnóstico de SFM	O diagnóstico de SFM implicaria na presença alodínea a pressão e térmica tanto na forma primária como secundária.

continua

Quadro 1 - Relação de artigos, autores e anos, número de casos, presença de quadro simétrico, resultados dos exames com TQS, questionários utilizados para avaliação, critérios diagnósticos utilizados (CAR-1990 ou CAR-2010), modelo dos equipamentos, presença de correlação clínica, achados principais dos estudos avaliando alterações ao TQS em doentes fibromiálgicos. (continuação)

	Hurtig et al. 2001	Sorensen et al., 1998
Número de casos	SFM= 29 VS= 21	SFM =12 VS=12
Quadro simétrico	Sim	Sim
Resultado do exame com TQS	Redução dos limiares térmicos dolorosos em SFM comparados a VS. Houve diferenças na intensidade da dor; número de PDs e qualidade do sono entre SFM de acordo com o perfil de anomalias térmicas.	Redução do limiar de dor à pressão Redução do limiar de dor evocada pela estimulação intramuscular repetida Aumento na duração da dor e da área de dor referida após infusão de solução salina hipertônica no músculo.
Questionário utilizado para avaliação	EVA Sono (EVA) Número de PDs	EVA Diagrama de sintomas
CAR 1990	Sim	Sim
CAR 2010	Não	Não
Marca dos equipamentos	<i>Thermotest instrument (Somedic, Hörby, Sweden)</i> Método Marstock <i>thermostimulator</i> Monofilamento de Von Frey Algiômetro	Algiômetro eletrônico (<i>Somedic AB, Farsta, Sweden</i>) <i>Stimulation probe (Dantec 13L35, Skovlunde, Denmark)</i> <i>Needle electrodes (Dantec 13R25)</i> <i>Computer controlled constant current stimulator (Aalborg, Universitu, Denmark)</i> <i>Computer controlled syringe pump (IVAC, model 770, San Diego, USA)</i>
Correlação clínica S/N	Diferenças nas intensidades da dor, número de PDs e qualidade do sono em dois subgrupos de SFM de acordo com o perfil psicofísico.	Ocorreu hiperexcitabilidade central do sistema nociceptivo em doentes com SFM.
Achados principais	Redução dos limiares de dor principalmente evocado com estímulos frios em casos da SFM comparados a VS.	A hiperexcitabilidade pode ser revelada, em doentes com SFM, pela excitação dos nociceptores intramuscular em um músculo sem dor espontânea.

continua

Quadro 1 - Relação de artigos, autores e anos, número de casos, presença de quadro simétrico, resultados dos exames com TQS, questionários utilizados para avaliação, critérios diagnósticos utilizados (CAR-1990 ou CAR-2010), modelo dos equipamentos, presença de correlação clínica, achados principais dos estudos avaliando alterações ao TQS em doentes fibromiálgicos. (continuação)

	Lautenbacher e Rollman, 1997	Kosek e Hansson, 1997
Número de casos	SFM =25 VS= 26	SFM =10 VS=10
Quadro simétrico	Sim	Sim
Resultado do exame com TQS	Em SFM encontrou-se Redução nos limiares de dor ao quente, Limiar de detecção e de dor a estímulo elétrico semelhante a VS. Estímulos elétricos tônicos levaram a adaptação da percepção de dor em VS, mas não em SFM.	Em relação ao VS houve aumento no limiar de detecção ao frio, mas não houve diferenças entre os grupos nos limiares de detecção ao quente; aumento do limiar de dor à pressão, ao quente e ao frio; deslocamento da curva estímulo-resposta para a esquerda da intensidade da dor em função da estimulação nociceptiva gradual ao estímulo quente; elevação do limiar de dor à pressão durante a vibração e elevação do limiar de dor ao quente após a vibração comparada a doentes com s. fibromiálgica. Houve redução do limiar de detecção ao frio e ao quente durante e após o teste do torniquete em ambos os grupos. Não houve diferença na resposta a estímulo vibratório entre os doentes com s. fibromiálgica e voluntário saudável. Não houve alteração do limiar de dor ao quente e da hiperalgesia térmica ao quente em ambos os grupos.
Questionário utilizado para avaliação	Intensidade da dor mensurada com escala de 6 pontos: 1= nenhuma sensação; 2=leve sensação; 3= moderada sensação; 4= forte sensação; 5= dor leve; 6=dor moderada.	EVA Pontos dolorosos Teste do torniquete pressão sanguínea sistólica submáxima produzindo isquemia Curva estímulo-resposta
CAR 1990	Sim	Sim
CAR 2010	Não	Não
Marca dos equipamentos	Estimulador de corrente direta (CCS-1, <i>Frederic Haer and Company, Bowdoinham, ME, U.S.A.</i>) Peltier Thermode PATH Tester MPI 100 (PHYWE, <i>Göttingen, Germany</i>) Estimulador tônico (<i>Tonic Heat Pain Model</i>)	Esfigmomanômetro convencional (7,5 cm) Eletromecânica vibrador (<i>Brüel and Kjaer 4809</i>), gerador (<i>Hewlett and Packard 200CD</i>) amplificador (<i>Brüel and Kjaer 2706</i>) Algiometro (<i>Somedic Sales AB, Farsta, Sweden</i>) Estimulador térmico Peltier (<i>Termotest®, Somedic Sales AB, Farsta, Sweden</i>) Termômetro cutânea (<i>Exacon® MC 8700, Scientific Instruments os, Roskilde, Denmark</i>)
Correlação clínica S/N	A modulação da dor ocorreu com os estímulos tônicos em voluntário saudável, mas não em doentes com SFM. Os doentes com SFM ou tiveram deficiência na modulação da dor ou não foram capazes de tolerar um estímulo tônico intenso o suficiente para envolver um processo modulatório.	A diminuição da sensibilidade a estímulos térmicos inócuos durante e após o teste de torniquete, em ambos os grupos da mesma forma, mas o déficit na modulação de dor à pressão foi observado em doentes com SFM durante o teste, em oposição aos controles saudáveis, sugerindo disfunção do controle inibitório difuso da nociceção (DNIC).
Achados principais	O padrão de hiper responsividade parece envolver tanto os fatores periféricos (na sensibilização dos nociceptores musculares) e centrais (hipervigilância ou falta de inibição nociceptiva).	Nenhuma anormalidade foi encontrada na modulação endógena na percepção somatossensorial pelo condicionamento estímulo de grandes fibras mielinizadas em doentes com SFM.

continua

Quadro 1 - Relação de artigos, autores e anos, número de casos, presença de quadro simétrico, resultados dos exames com TQS, questionários utilizados para avaliação, critérios diagnósticos utilizados (CAR-1990 ou CAR-2010), modelo dos equipamentos, presença de correlação clínica, achados principais dos estudos avaliando alterações ao TQS em doentes fibromiálgicos. (continuação)

	Kosek et al., 1996	Lorenz et al., 1996
Número de casos	SFM=10 VS=10	SFM= 10 VS= 10
Quadro simétrico	Sim	Sim
Resultado do exame com TQS	Houve aumento da sensibilidade a dor generalizada nas modalidades de estímulos inócuos em relação ao VS. Houve o deslocamento da curva de estímulo-resposta da intensidade da dor em função da estimulação nociceptiva gradual para esquerda em doentes com SFM.	Houve hiperalgesia ao estímulo quente nos estágios do processamento nociceptivo sensitivo-perceptuais e cognitivos (indicado pelo aumento de amplitude dos componentes LEP N170 e P390, respectivamente) em doentes com SFM em relação ao VS.
Questionário utilizado para avaliação	EVA	EVA
CAR 1990	Sim	Sim
CAR 2010	Não	Não
Marca dos equipamentos	Monofilamento de <i>von Frey</i> (<i>Aesthesiometer; Stoehing Co, Wood Dale, IL, USA</i>) Estimulador térmico <i>Peltier</i> (<i>Termotest®, Somedic Sales AB, Farsta, Sweden</i>) Termômetro cutânea (<i>Exacon®MC 8700; Scientific instruments ApS, Roskilde, Denmark</i>) Algiômetro (<i>SomedicSales AB, Farsta, Sweden</i>)	Potenciais evocados a <i>laser</i> (LEPs) LEPs foram induzidos por estímulo quente na pele, conduzido por um estimulador de Laser CO ₂ - (comprimento de onda de 10,6 µm, diâmetro do feixe 5 mm, duração 20 ms) Potenciais evocados auditivos (PEA)
Correlação clínica S/N	O hiperfenômeno adicional relacionado com dor espontânea depende provavelmente da desinibição/ facilitação do estímulo aferente nociceptivo do músculo normal (ou isquêmico).	Efeitos sobre N170 apontam para fatores exógenos, como a sensibilização periférica e espinal ou redução da inibição nociceptiva cortical ou subcortical.
Achados principais	A disfunção sensitiva tem implicações nos mecanismos patogênicos em doentes com SFM.	Observaram os potenciais evocados somatossensitivos com estimulação dolorosa a Laser nos estágios de média e longa latência, em doentes com SFM.

continua

Quadro 1 - Relação de artigos, autores e anos, número de casos, presença de quadro simétrico, resultados dos exames com TQS, questionários utilizados para avaliação, critérios diagnósticos utilizados (CAR-1990 ou CAR-2010), modelo dos equipamentos, presença de correlação clínica, achados principais dos estudos avaliando alterações ao TQS em doentes fibromiálgicos. (continuação)

	Lautenbacher et al., 1994
Número de casos	SFM =26 VS =26
Quadro simétrico	Sim
Resultado do exame com TQS	Houve um aumento da resposta a estímulos nódicos em PDs e pontos controle, não somente a estímulo pressórico, mas igualmente ao quente e aplicação de corrente elétrica em doentes com SFM em relação ao VS.
Questionário utilizado para avaliação	EVA Índice de classificação da dor Índice de dor localizada QDM Algiômetro
CAR 1990	Sim
CAR 2010	Não
Marca dos equipamentos	Estimulador térmico (PATH <i>Tester MPI 100</i>) Eletródio <i>Dantec 1 - way (13L20)</i> com superfície de 0,3 cm ² . Estimulador de corrente constante (CCS-1, <i>Frederic Haer and Company</i>) Algiômetro de Fischer (<i>Pain Diagnosis Thermography</i>) kg/cm ²
Correlação clínica S/N	Houve correlação entre os limiares de dor a pressão, ao quente e corrente elétrica, os quais estavam reduzidos, nos PDs e nos pontos não dolorosos, em doentes com SFM comparado a VS. Houve um aumento significativo na amplitude do potencial evocado cerebral por estimulação a Laser em doentes com SFM.
Achados principais	Análises foram realizadas nos PDs do músculo trapézio e em ponto controle no antebraço do mesmo lado. Interessante que se escolheu o trapézio do lado mais doloroso, e de fato, os próprios autores confirmam que 18 doentes tinham o lado direito mais doloroso, e 8 tinham o lado esquerdo mais doloroso, ou seja, assumem que há assimetria nos doentes com "SFM" clássica. Ainda, o ponto doloroso escolhido se situa acima do ponto gatilho do mesmo músculo. Eles encontraram modesta e discreta correlação entre dor evocada sobre o ponto e a dor clínica. Esta correlação não permanece significativa e realizam-se correções para múltiplas análises.

continua

Quadro 1 - Relação de artigos, autores e anos, número de casos, presença de quadro simétrico, resultados dos exames com TQS, questionários utilizados para avaliação, critérios diagnósticos utilizados (CAR-1990 ou CAR-2010), modelo dos equipamentos, presença de correlação clínica, achados principais dos estudos avaliando alterações ao TQS em doentes fibromiálgicos. (conclusão)

	Gibson et al, 1994	Arroyo e Cohen, 1993
Número de casos	SFM=11 VS=11	SFM= 10 VS=10
Quadro simétrico	Sim	Sim
Resultado do exame com TQS	Houve redução significativa nos limiares de dor ao quente ao laser em doentes com SFM comparado ao VS. Redução dos limiares de dor mecânica e de tolerância a estímulo doloroso mecânico em doentes com SFM comparados a VS, além de maior reação neurogênica cutânea ao dermografismo. Amplitudes dos potenciais evocados a laser estavam aumentadas em SFM comparados a VS	Houve redução no limiar de tolerância à dor ao estímulo elétrico em doentes com SFM Não houve diferença no limiar de detecção de dor entre os grupos, mas houve uma redução acentuada do limiar de tolerância a dor em doentes com SFM acompanhada de disestesia difusa e persistente após o estímulo.
Questionário utilizado para avaliação	EVA de dor EVA de fadiga Algiometria dos pontos dolorosos (<4 kg/cm ²) Índice miálgico total= média aritmética dos valores dos pontos dolorosos Índice miálgico controle = média aritmética dos valores dos pontos controle Valores do esfigmomanômetro para mensurar a força de preensão. Pregueamento da pele na região dorsal e membros superior e inferior Arranhar o tegumento na região dorsal (dinâmico) com cotonete Medida da amplitude de potencial evocado	Nenhum
CAR 1990	Sim	Sim
CAR 2010	Não	Não
Marca dos equipamentos	Algiômetro (<i>Pain Diagnosis Thermography</i> - kg/cm ²). <i>Laser</i> CO ₂ com pulso quente radiante (comprimento de onda 10,6 µm). Segmentos de EEG com 1000 ms de duração registrados a partir de eletrodos de Ag / AgCl. Esfigmomanômetro < 300mm Hg	Estimulador elétrico
Correlação clínica S/N	As medidas dos PDs estavam altamente correlacionados ao limiar de dor térmica, embora diferentes pontos anatômicos tenham sido estimulados. Os doentes com SFM apresentaram uma mudança multimodal na sensibilidade à dor, que é generalizada e não anatomicamente restrita.	Os membros superiores de doentes com SFM se assemelhava a regiões de hiperalgesia secundária, o que pode implicar na perturbação dos mecanismos nociceptivos centrais.
Achados principais	O aumento da resposta ao SNC sugerem mecanismos de sensibilização dos nociceptores periféricos, função alterada do SNC e influência de fatores psicológicos.	Respostas anormais à estimulação eletrocutânea em doentes com SFM

Legenda: SFM: síndrome fibromiálgica; VS: voluntário sadio; TQS: teste quantitativo da sensibilidade; CAR-1990: critério de classificação do Colégio Americano de Reumatologia de 1990; CAR-2010: critérios diagnósticos do Colégio Americano de Reumatologia de 2010; AD: antidepressivo; PDs: pontos dolorosos; EVA: escala visual analógica; SF-36: short-form 36; QIF: Questionário Sobre o Impacto da Fibromialgia; IBD: Inventário Breve de Dor; HAD_A: Escala Hospitalar de Ansiedade; HAD_D: Escala Hospitalar de Depressão; QDM: questionário de dor McGill; RPS: diagrama do escore regional de dor; PGWB: Bem-estar Psicológico Geral; CPT: tolerabilidade da dor ao frio; HPT: tolerabilidade da dor ao quente; EGG: escala de gravidade geral; RFN: reflexo de flexão nociceptiva espinal; PCS: Escala de Catastrofização da Dor.

Quadro 2 - Resumo dos principais parâmetros de excitabilidade cortical

Parâmetro	Descrição	Principal valor clínico	Autores
Limiar Motor (LM)	Menor intensidade de EMT capaz de causar PEM com amplitude maior que 50µV (repouso) ou 200 µV (ação) com 50% dos estímulos	Fornecer informações sobre o grupo central de neurônios que representa os músculos no córtex motor. Reflete a excitabilidade da membrana neuronal. Aumenta com drogas que inibem voltagem dos canais de sódio dependentes. Não é influenciado por drogas que modulam os receptores NMDA ou GABA.	Rossini et al., 1994
Curva de Recrutamento ou curva estímulo-resposta ou <i>Input-Output</i> .	Aumento da amplitude do PEM com o aumento da intensidade de estimulação pela EMT.	Ativação de neurônios menos excitáveis ou espacialmente distanciados do centro da ativação com a EMT. Relaciona-se à força das projeções corticoespinais e é mais inclinada em músculos com LMs mais baixos. A inclinação é aumentada com agentes adrenérgicos e diminuída com bloqueadores de canais iônicos e agentes gabaérgicos.	Hallet et al., 1999
Inibição Intracortical de Intervalo Curto (IICIC)	Quando um estímulo condicionante (EC) subliminar (abaixo do LM) é administrado 1 a 6 milissegundos antes de um estímulo teste (ET) supraliminar (acima do LM) ocorre redução do PEM (IICIC).	Fenômeno complexo dependente de sistema interneuronal localizado no córtex motor e de limiares baixos que representam a interação entre sistemas inibitórios poentes e facilitatórios mais fracos. Aumenta com aumento do ET e do EC (padrão de curva em U). Provavelmente filtra programas motores indesejados e facilita os com propósito funcional. Aumenta com agonistas GABA _A , antilutamatérgicos e dopaminérgicos e não é influenciado por bloqueadores de canais iônicos. Reduz-se em doentes com SFM ou dor neuropática.	Kujirai et al., 1993; Mhala et al., 2010
Facilitação Intracortical de Intervalo Curto	EC e ET próximos do LM ou EC supra e ET infralimiar. Em ambos os casos separados por 1- 4,5 ms facilitam o ET.	EC despolarizam parcialmente os axônios dos neurônios responsáveis pela geração de ondas i, tornando-os hiperexcitáveis. O segundo pulso (ET) acaba de despolarizá-los. Depende dos receptores GABA _A .	Tokimura et al., 1996.
Facilitação Intracortical	EC infra e ET supralimiar aumentam os PEMs dos ETs.	Depende dos receptores glutamatérgicos (NMDA)	Ziemann et al., 1996
Período Silente Contralateral	A aplicação de um pulso de EMT durante a realização de um movimento (contração muscular voluntária) causa supressão do sinal à ENMG. A fase inicial tem papel medular, ao passo que seu principal componente origina-se no córtex cerebral e deve-se à ativação de redes inibitórias interneuronais locais.	Dependente das projeções GABA _B e colinérgicas descendentes.	Cantello et al. 1992

Legenda: EC: estímulo condicionante; EMT: estimulação magnética transcraniana; ET: estímulo teste; GABA: ácido gama-aminobutírico; ms: milissegundo; NMDA: N-metil-D-aspartato; PEM: potencial evocado motor (Cueva Moscov, 2012).

4 CASUÍSTICA E MÉTODOS

4.1 CASUÍSTICA

O estudo recebeu a Aprovação da Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq) da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo sob o número 0077/11 (Apêndice A). Todos os participantes do estudo foram devidamente esclarecidos sobre a pesquisa com a exposição oral e leitura do consentimento livre e esclarecido (Apêndice B) e autorizaram, por escrito, o documento autorizando sua participação.

Foram selecionados sequencialmente 35 doentes do sexo feminino com o diagnóstico de SFM de acordo com os Critérios de Classificação do Colégio Americano de Reumatologia (CAR) de 1990 e Critérios Diagnósticos Preliminares do CAR de 2010 e 31 voluntárias saudáveis no período de março de 2011 a junho de 2012. Todas foram atendidas no Centro Multidisciplinar de Dor da Divisão da Clínica Neurológica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP). Os doentes com diagnóstico da SFM foram subclassificadas como apresentando SFM “clássicos” ou SDDSEA de acordo com os critérios apresentados a seguir.

4.1.1 Critérios para inclusão de doentes com síndrome fibromiálgica

- Sexo feminino;
- Idade igual ou superior a 18 anos;
- Ausência de presença da gravidez e história passada ou presente de doença oncológica ou reumatológica;
- Queixa de dor generalizada no corpo preenchendo o Critério da Classificação do CAR (1990) para SFM e o Critério Diagnóstico Preliminar de SFM do CAR de 2010;
- Condição plena de prestar informações;
- Assinar o termo de consentimento livre esclarecido.

4.1.2 Critérios para inclusão dos doentes com síndrome fibromiálgica com síndrome dolorosa disfuncional com sensibilidade da exteroceptiva assimétrica (SFM-SDDSEA)

- Os mesmos para os doentes com SFM
e
- Queixa de dor com intensidade diferente entre os dois hemicorpos;
e
- Diferença quanto à intensidade da dor espontânea com valor igual ou superior a 40% entre os dois hemicorpos de acordo com a escala visual analógica em cada um dos dimídios.

4.1.3 Critérios para inclusão de voluntárias saudáveis

- Sexo feminino;
- Idade igual ou superior a 18 anos;
- Ausência de dor crônica generalizada, atual ou pregressa;
- Ausência de gravidez e de antecedente de doenças neoplásicas, reumatológicas ou psiquiátricas;
- Ausência de uso de medicamentos psicotrópicos ou analgésicos durante os três meses precedentes à inclusão no estudo.

4.1.4 Critérios de exclusão para todos os grupos

- Antecedentes de crises convulsivas ou epilepsia;
- Antecedentes de traumatismo craniano de grande monta; hipertensão intracraniana ou clipe metálico intracraniano;
- Positividade do teste sanguíneo ou urinário de beta gonadotrofina coriônica humana (beta HCG) para gravidez ou lactação.
- Histórico da doença psiquiátrica reumatológica, oncológica ou neurológica.

Os participantes foram alocados no grupo SFM ou de voluntárias saudáveis. As doentes com SFM foram classificadas como apresentando ou não SDDSEA.

4.2 MÉTODOS

4.2.1 Desenho e amostra do estudo

Estudo observacional e transversal de uma amostra de doentes do Ambulatório de Fibromialgia do Centro Multidisciplinar de Dor da Divisão da Clínica Neurológica do HC-FMUSP e voluntárias saudáveis. Foram incluídos sequencialmente 32 doentes com SFM, sendo 13 com dor predominante em um hemicorpo (SFM-SDDSEA) (Quadro 4) e 19 com SFM (Quadro 3), assim como 31 voluntárias saudáveis recrutadas entre funcionários do Hospital das Clínicas da FMUSP e alunos de pós-graduação da FMUSP. Todos foram submetidos à avaliação clínica, da dor e da funcionalidade com inventários instrumentalizados e à avaliação das sensibilidades exteroceptivas (com o método de teste quantitativo da sensibilidade) e da excitabilidade cortical (com estimulador magnético transcraniano). Os testes de excitabilidade cortical e o teste quantitativo da sensibilidade foram realizados por pesquisadores encobertos tanto em relação ao grupo dos participantes e como em relação aos resultados das avaliações clínicas.

4.2.2 Avaliações clínica e sociodemográfica

Foram avaliados o histórico, os antecedentes, os hábitos, as características, a duração, o modo de instalação, as qualidades, as magnitudes, as relações temporais, as localizações da dor, os sintomas somáticos associados, a ocorrência de sintomas similares em familiares, as

condições de trabalho e dos domicílios e os medicamentos utilizados no momento da avaliação.

A avaliação sociodemográfica contemplou as idades, o sexo, a cor da pele, a profissão de acordo com o Instituto Brasileiro de Geografia Estatística (IBGE) e a escolaridade dos doentes (anexo A).

4.2.3 Avaliação instrumentalizada

Utilizaram-se as seguintes escalas e questionários para avaliar-se a dor e seu impacto funcional:

4.2.3.1 Escala visual analógica (EVA)

Consistiu de uma linha reta horizontal com 10 cm de comprimento, onde em uma extremidade sinalizou-se o número zero e na outra, dez, sendo que zero significou ausência de dor e dez, dor insuportável; o resultado foi expresso em milímetros (Price et al., 2008). (Anexo B)

4.2.3.2 Inventário Breve de Dor (IBD)

Instrumento multidimensional de curta duração, para aferir a intensidade e a localização da dor, os tratamentos ou os medicamentos destinados ao seu alívio e a sua interferência que causa na vida dos indivíduos (Daut et al., 1983; Ferreira et al., 2011). (Anexo B)

4.2.3.3 Versão Reduzida do Questionário de Dor McGill

Possibilitou avaliar a dor com o uso de 15 descritores agrupados em três grupos, sendo oito sensitivos, cinco afetivos e dois avaliativos, classificados de modo binário (presente ou ausente). Quatro parâmetros foram avaliados com base na contagem das palavras escolhidas pelos doentes para os descritores sensitivos, afetivos e avaliativos da dor e o total das palavras (Melzack, 1975; 2005; Pimenta e Teixeira, 1996; Ferreira et al., 2013). (Anexo C)

4.2.3.4 Questionário de Impacto da Fibromialgia (QIF) validado para a língua portuguesa

Compõem-se de 19 questões, organizadas em dez itens, envolvendo capacidade funcional, situação profissional, anormalidades psicológicas e sintomas físicos. Quanto maior o escore, maior o impacto da SFM na qualidade de vida do doente (Burckhardt et al., 1991; Marques et al., 2006). (Anexo D)

4.2.3.5 Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão (HAD)

Consiste de 14 itens, dos quais sete para avaliar a ansiedade (HAD-A) e sete, a depressão (HAD-D). Cada um dos itens é graduado de zero a três, de modo a compor pontuação máxima de 21 pontos para cada uma das escalas (Zigmond, 1983; Marcolino et al., 2007). (Anexo E)

4.2.3.6 Pontos dolorosos dos tecidos profundos

A sensibilidade dos PDs foram mensurados com o uso do algíômetro de Fischer (Pain Diagnostics & Thermograph Inc®, Great Neck, NY) (Figura 1). O equipamento é constituído de disco circular de borracha com 1 cm² de superfície fixado na extremidade de um cilindro acoplado a um dinamômetro que expressa em kg/cm² a pressão exercida nos tecidos comprimidos. Utilizamos o Manual Tender Point Survey (Okifuji et al., 1997). O algíômetro foi pressionado gradualmente nos locais padronizados (PDs) de acordo com os Critérios do CAR-1990, a pressão aumentada progressivamente à velocidade de 1 kg/seg (Tunks et al., 1988) e os sujeitos instruídos a comunicar o momento em que ocorreu evocação da dor no local examinado (Fischer, 1997). O menor valor da pressão que gerou dor em cada ponto foi considerado como o de detecção de sensação dolorosa. (Anexo F)

Figura 1 - Fotografia do algíômetro de pressão - Pain Diagnostics & Thermograph Inc®, (Great Neck, NY)

4.2.3.7 Avaliação da sensibilidade de acordo com o Teste Quantitativo da Sensibilidade (TQS)

Avaliação quantitativa dos fenômenos sensitivos com o TQS é método psicofísico que quantifica os fenômenos positivos e negativos da sensibilidade exteroceptiva veiculada pelas fibras finas ou grossas do SNP. Possibilita determinar os limiares de detecção das sensibilidades gerais de dor e gera estímulos dolorosos que possibilitam diagnosticar a ocorrência de hiperalgesia ou hiperpatia (Arendt-Nielsen; Yarnitsky, 2009; Siviero et al., 2010). A redução do limiar da dor evocada com estímulos mecânicos ou térmicos (alodínea) detectada com o TQS possibilita identificar variações na intensidade da dor em doentes com dor musculoesquelética crônica (Staud et al., 2012).

O aparelho de TQS foi desenvolvido por Fruhstorfer et al. (1976) e Dyck et al. (1978), com a finalidade de quantificar os exames das sensibilidades na prática clínica. É constituído de sistema computadorizado e de estimulador termoelétrico denominado *Marstock Testing System*. (Verdugo et al., 2006). O estimulador é acoplado a um conversor análogo digital, que traduz, em gráficos, a intensidade dos estímulos utilizados. Atualmente os aparelhos são controlados por microprocessadores calibrados e os estímulos com duração, frequência e intensidade precisos, para haver maior reprodutibilidade na população normal (Chong; Cros, 2004). Os cabeçotes que avaliam os limiares térmicos utilizam o princípio de Peltier; a passagem da corrente elétrica através de dois semicondutores determina aquecimento ou resfriamento conforme a direção da corrente, quando ao

início do teste, a temperatura do estimulador é mantida na faixa de adaptação térmica (31° a 36° C). A percepção do estímulo quente ou frio e de dor aos estímulos quentes ou frios é determinada a partir do aumento ou diminuição da temperatura do estimulador que aciona. Os receptores cutâneos, ou seja, as terminações nervosas livres que, por sua vez desencadeiam potenciais de ação nas fibras finas mielinizadas A-delta e ou amielínicas C que são transmitidas para os tratos longos da medula espinal (Verdugo et al., 2006). Nos gráficos da figura 2 representam-se a temperatura basal com 32°C, o limiar de detecção dos estímulos quentes 34°C (32°C a 34,5°C) e frio 30°C (32°C a 29,5°C); limiar de dor com estímulo quente 41°C e frio 14°C e supralimiar limiar de tolerância à dor com estímulo quente superior a 41°C (mensurado com a EVA) e frio inferior a 14°C (mensurado com a EVA) (de Andrade, 2013).

Figura 2 - Gráfico ilustrando os limiares de detecção, limiar de dor e limiar de tolerabilidade aos estímulos

No presente estudo o exame do TQS consistiu da aplicação de uma bateria de testes para aferir a sensibilidade térmica em ambas as mãos e eminência tenar e a sensibilidade mecânica no dorso da mão com equipamento eletrônico com a finalidade de avaliar-se a integridade das fibras grossas ($A\beta$) e finas ($A\delta$ e C) do SNP que mediam preferencialmente os estímulos somáticos mecânicos discriminativos e dolorosos, respectivamente e suas projeções no SNC.

Os limiares de detecção mecânica (LDM) e de dor mecânica (LDoM) definidos como a menor pressão que gerou sensação de dor, foram mensurados com o uso do monofilamento de von Frey calibrados de 0,008 a

300 g (NC17775, Bioseb, França) (Figura 3). Os monofilamentos de náilon foram aplicados perpendicularmente à superfície da pele, de modo rítmico e regular, durante cerca de um segundo até o início da sua deformação. A avaliação foi iniciada com o filamento de menor graduação. A resposta afirmativa significou percepção do filamento. Quando o filamento utilizado não foi sentido, foi utilizado filamento com graduação imediatamente superior. O resultado da avaliação foi expresso como o do primeiro filamento percebido, o que significou que os demais filamentos, (com limiar inferior), não foram percebidos pelo doente. Foram necessárias duas respostas positivas, em três toques, para considerar a percepção válida. Durante o teste, os doentes não tiveram contato visual com a região examinada.

Figura 3 - Monofilamentos de von Frey calibrados de 0,008 a 300 g NC17775®, (Bioseb, França)

Os limiares das sensibilidades vibratória e térmica foram mensurados com o dispositivo VSA-3000/TSA-2001 (Medoc, Ramat Yshai, Israel) (Figura 4). Os limiares de detecção das sensações vibratórias (LDV) foram avaliados com estímulos com frequência constante de 100 Hz com amplitudes

variando de 0,1 a 130 μm . Os doentes foram instruídos a pressionar um botão quando ao perceberem a sensação vibratória.

O mesmo método foi utilizado para detectar-se os limiares de detecção frente aos frios (LDF) ou quentes (LDQ) e os limiares de dor a estímulos frios (LDoF) ou quentes (LDoQ). Em todos os casos utilizou-se o método dos limites. O resfriamento e o aquecimento foram realizados à variação linear de detecção de 1°C/s a partir da temperatura inicial neutra de 32°C . O termostato foi movido suavemente em torno da área de ensaio depois de cada estimulação. As temperaturas não excederam 50°C para os estímulos quentes e 0°C para os frios. Foram computados os valores de três ensaios. Todos os limiares térmicos foram expressos como valores da temperatura absoluta.

Figura 4 - Fotografia do aparelho VSA- 3000/TSA-2001® (Medoc, Ramat Yshai, Israel) utilizado para realizar os testes quantitativos de sensibilidade

Foram também analisados os estímulos supralimiais ao quente (hiperalgesia térmica ao quente), sendo a temperatura aumentada de acordo com taxa linear de 2°C/s a partir de temperatura inicial neutra de 32°C e mantida constante durante 2s para dois valores diferentes de temperatura (46°C e 48°C). A intensidade da dor experimental foi sinalizada em uma escala visual analógica (EVA) e graduada de 0 a 100 mm. Os estímulos infralimiais ao frio (hiperalgesia ao frio) consistiram da diminuição da temperatura a partir de 32°C a 10°C e 5°C com a velocidade de 2°C/s . Foram consideradas as médias das duas pontuações da EVA obtidas durante os estímulos supralimiais ao quente (46°C e 48°C) e os estímulos infralimiais ao frio (10°C e 5°C).

Os doentes com a SFM e as voluntárias saudáveis, participaram de uma única sessão experimental com duração de 40 minutos. Antes de iniciarem-se os testes padronizados, as doentes foram orientadas de como seriam os procedimentos. A avaliação foi executada pelo mesmo investigador em uma sala silenciosa com temperatura ambiente constante (22°C). O TQS foi efetuado em ambas as mãos. Os limiares térmicos foram determinados no início do procedimento e foram acompanhados pelos testes mecânicos.

4.2.3.8 Avaliação da excitabilidade cortical (EC) com o equipamento de estimulação magnética transcraniana (EMT)

O equipamento de estimulação magnética transcraniana (EMT) foi desenvolvido pelo engenheiro britânico Anthony Barker na Universidade de

Cambridge (Barker, 1985) para gerar potenciais evocados motores por via transcutânea no córtex cerebral. A estimulação magnética transcraniana (EMT) é que altera a atividade cortical a partir de um campo elétrico induzido por um campo magnético, que por sua vez é gerado por uma bobina colocada na superfície do crânio (Rumi, 2003). A estimulação magnética transcraniana baseia-se no princípio de Faraday (1831) e consiste da passagem de corrente elétrica por uma bobina para gerar campo eletromagnético capaz de produzir diferença de potencial e corrente elétrica induzida a alguma distância dela. Quando aplicada no sistema nervoso é capaz de despolarizar neurônios. Nos equipamentos mais utilizados na prática clínica a corrente elétrica percorre uma bobina com 8 cm de diâmetro durante 1 ms e gera campo eletromagnético com 1,9 Tesla. Esta, por sua vez gera corrente induzida a aproximadamente 2 cm de distância da bobina e despolariza os neurônios aí localizados (Figura 5). A técnica da EMT ficou restrita aos laboratórios de neurofisiologia durante quase uma década e foi utilizada exclusivamente para a realização de potenciais evocados motores. Ulteriormente, passou a ser também utilizado para modificar a atividade encefálica, tratar doenças psiquiátricas e anormalidades motoras, delinear áreas do córtex cerebral durante o preparo de doente para neurocirurgias e induzir analgesia em doentes com dor refratária (de Andrade, 2013).

Figura 5 - Fotografia do estimulador magnético transcraniano Mag PROX100® (Magventure Tonika Elektronik, Farum, Denmark)

Figura 6 - Fotografia de bobina para realizar estimulação magnética transcraniana (EMT) circular

O desenvolvimento de equipamentos mais modernos de EMT tornou possível realizar vários tipos de medidas da EC. Baseando-se em dados experimentais (Krnjević et al., 1966a, b, c), evidenciou-se que a administração de pulsos com intensidade baixa (chamados condicionantes) aplicados 1 a 4ms antes de um segundo pulso (com intensidade suficiente para despolarizar um neurônio e denominado de pulso teste) modulava este

segundo pulso, ou seja, o pulso teste precedido pelo pulso condicionante, apresentava amplitude de resposta motora reduzida. De modo inverso, observou-se que a aplicação de um mesmo pulso condicionante com amplitude baixa, 10 a 15 ms antes do pulso teste, causava aumento marcante da amplitude da resposta motora do segundo pulso. Este procedimento possibilitou a realização das “Medidas da Excitabilidade Cortical (EC)”. Há mais de 25 medidas de EC (de Andrade, 2013). As mais estudadas são o limiar motor de repouso, o potencial evocado motor, sua curva de recrutamento, a inibição intracortical de intervalo curto (IICIC) e a facilitação intracortical (FI). As medidas dos parâmetros da EC são realizadas de maneira não invasiva e duram poucos minutos para serem executados. Algumas são mais reprodutíveis e melhor relacionadas aos fenômenos clínicos, incluindo-se a correlação entre as modificações das medidas da EC e maior propensão à ocorrência de crises convulsivas em epiléticos ou sintomas depressivos em doentes deprimidos.

Figura 7 - Fotografia de voluntário durante a aplicação da EMT com bobina em forma de “8” no território no couro cabeludo sobre a região do córtex motor primário (M1)

O limiar motor em repouso (LM) corresponde à menor intensidade de estímulo capaz de evocar potenciais evocados motores (PEMs) com amplitude de, no mínimo, 50 mV, após, pelo menos, cinco dentre dez pulsos magnéticos administrados quando o músculo-alvo está em repouso.

A IICIC consiste da aplicação de estímulos condicionantes subliminares (abaixo do LM) administrados 1 a 6 ms precedendo estímulos testes supraliminares (acima do LM). Estas causam a PEM (IICIC). A IICIC é um fenômeno complexo que depende da atividade dos interneurônios localizados no córtex motor que apresentam limiares baixos. Representam a interação entre um sistema inibitório potente e um facilitatório, mais fraco. Aumenta com a elevação dos estímulos testes e condicionantes (padrão da curva em U). Provavelmente filtra os programas motores indesejados e facilita os que têm propósito funcional. Aumenta com o uso de agonistas GABAa, antiglutamatérgicos e dopaminérgicos, não é influenciada com bloqueadores de canais iônicos e reduz-se em doentes com SFM ou dor neuropática (Kujirai et al., 1993; Mhalla et al., 2010).

Estímulos condicionantes despolarizam parcialmente os axônios dos neurônios responsáveis pela geração das ondas i, tornando-os hiperexcitáveis, de modo que o segundo pulso (estímulo teste) despolariza-os. O fenômeno depende da atividade de receptores GABAa (Tokimura et al., 1996). A medida da facilitação intracortical (FIC) consiste da aplicação de estímulos condicionantes infraliminares e de estímulos testes supraliminares que causam aumento do potencial evocado motor. Depende da ativação dos receptores NMDA (Ziemann et al., 1996).

O limiar motor (LM) é a menor intensidade de EMT capaz de gerar potencial evocado motor (PEM) com amplitude maior que 50 μ V (repouso) ou 200 μ V (ação) em 50% dos estímulos. Fornece informações sobre o grupo central de neurônios de uma representação muscular no córtex motor e reflete a excitabilidade neuronal de membrana, uma vez que é aumentado com drogas que inibem canais de sódio dependentes de voltagem e não é influenciado por drogas que modulam os receptores NMDA ou GABA (Rossini et al., 1994). O LMR foi medido como A/mseg e expressou-se em % da potência máxima da máquina de EMT.

A curva de recrutamento, também chamada de curva estímulo-resposta ou *input-output*, refere-se ao aumento da amplitude do PEM com o aumento da intensidade da estimulação com a EMT de modo a ativar neurônios menos excitáveis ou distanciados espacialmente do centro da ativação com a EMT. Relaciona-se à magnitude das projeções corticoespinais e é mais inclinada nos músculos com limiares motor (LM) mais baixos. A inclinação aumenta com o uso de agentes adrenérgicos e diminui com uso de bloqueadores de canais iônicos e agonistas GABAérgicos (Hallett et al., 1999).

A relação entre a intensidade dos estímulos e a amplitude do PEM, ou seja, a curva de resposta dos estímulos foi avaliada considerando-se a mensuração do PEM (mV), estímulos com 120% e 140% do potencial evocado de repouso e a razão entre a amplitude do PEM obtido com 140% do LMR e com 120% do LMR (140/120). Imediatamente após o registro de PEMs durante contração voluntária do músculo-alvo (PEMcv - potencial

evocado motor registrado durante contração voluntária), observa-se ausência de atividade eletromiográfica durante intervalo de tempo denominado de período silente (PS). Quanto maior a intensidade do estímulo magnético, maior a duração do PS. Embora exista controvérsia quanto aos mecanismos fisiológicos do PS, acredita-se que se relacionem a fenômenos de inibição cortical (Mills et al., 1999). Foram descritas anormalidades na evolução da esclerose lateral amiotrófica (ELA); ocorre encurtamento progressivo e, às vezes, até mesmo desaparecimento do PS no decorrer da doença (Mills et al., 1999). Ocorre encurtamento progressivo do PS em doentes com câibra do escrivan, à medida que o doente executa contração voluntária cada vez maior do músculo-alvo, o que habitualmente não ocorre em pessoas saudáveis. É possível que esta característica neurofisiológica relaciona-se às anormalidades dos mecanismos inibitórios corticais nesta modalidade de distonia focal (Mills et al., 1999).

Pulsos únicos administrados em intensidades progressivamente maiores, aplicados no córtex motor, podem gerar uma curva de recrutamento (CR). Esta reflete o aumento na amplitude do PEM à medida que a intensidade da EMT eleva-se. Os mecanismos subjacentes às CRs ainda não foram completamente elucidados: é possível que envolva a ativação progressiva de neurônios menos excitáveis ou mais distantes do centro de ativação da EMT. As CRs provavelmente traduzem a força de projeção córtico-espinhal para neurônios de medula espinhal, ou seja, a proporção de neurônios motores alfa que é recrutada pelo EMT cortical com intensidades crescentes (Cohen et al., 1998; Cohen et al., 1999).

Os doentes e os indivíduos saudáveis do grupo controle participaram de uma única sessão experimental de EMT que durou 45 minutos. Todos sentaram-se em uma cadeira confortável reclinada e mantiveram as mãos relaxadas. A EMT foi gerada pelo aparelho Mag PROX100® (Magventure Tonika Elektronik, Farum, Denmark) (Figura 5, 6 e 7). Uma bobina circular foi aplicada na direção anteroposterior do couro cabeludo que cobria a região correspondente à área motora M1 e orientada tangencialmente à superfície do crânio em relação à borda da bobina (Figura 7).

O teste de EC motora consistiu da determinação do limiar motor de repouso (LMR), do potencial evocado motor (PEM) e das medidas com pulsos pareados IICIC e facilitação intracortical (FIC) em cada hemisfério cerebral. Foram registrados os potenciais evocados motores no primeiro músculo interósseo da mão do lado contralateral com um módulo amplificador EMT (Magventure Tonika Elektronik, Denmark) e eletródios de superfície (Alpine Biom, Skovlunde, Denmark).

A modulação intracortical foi investigada de acordo com um protocolo de pulsos emparelhados. Foram gerados pulsos pareados com as intensidades condicionadas fixadas em 80% do LMR e testes com 120% do LMR. Foram considerados os intervalos interpulsos (IIP) de 2 e 4 ms para investigar-se a IICIC e IIP de 10 e 15 ms para investigar-se a FIC. Foi considerada a média dos resultados de quatro ensaios sobre as mudanças do PEM (induzido por estímulos condicionados), sendo expressas em percentagem da amplitude do PEM 120% não condicionada (controle). Para avaliação estatística, foram utilizadas as médias das percentagens de inibição IIP de 2 e 4 ms e de facilitação com IIP de 10 e 15 ms.

Figura 8 - Representação artística do método de EMT do córtex motor e dos potenciais evocados motores no músculo primeiro interósseo dorsal da mão esquerda gerado por estímulos com intensidades diferentes emitidos com cabeçote aplicado no couro cabeludo que cobre a área do córtex motor primário. As intensidades são expressas em percentagem do limiar motor de repouso (de Andrade, 2013)

- 8A. Facilitação intracortical: a. Estimulação com intensidade 20% superior à do limiar motor de repouso. Resposta motora evocada em μV . b. Estimulação com intensidade 20% inferior à do limiar motor de repouso. Ausência de resposta motora. c. Estimulação com intensidade 20% superior à do limiar motor de repouso precedida (10 a 15 ms) de estimulação com intensidade inferior a esse limiar; resposta aumentada significa facilitação intracortical.
- 8B. Inibição intracortical de intervalo curto: a. Estimulação com intensidade 20% superior à do limiar motor de repouso. Resposta motora evocada em μV . b. Estimulação com intensidade 20% inferior à do limiar motor de repouso. Ausência de resposta motora. c. Estimulação com intensidade 20% superior à do limiar motor de repouso precedida (2 a 4 ms) de estimulação com intensidade inferior a esse limiar; a resposta reduzida significa inibição intracortical de intervalo curto.

4.2.4 Análise estatística

Foi utilizada estatística descritiva para a caracterização clínica da amostra. Os dados foram expressos como médias e desvios-padrões. O teste de Kolmogorov-Smirnov foi utilizado para aferir a normalidade dos dados coletados. O teste de Krushkal Wallis foi utilizado para pesquisar as diferenças entre os grupos; quando ocorreram diferenças, foi realizado o teste de Mann-Whitney para análise dois a dois com correção de Bonferroni. O teste de χ^2 foi utilizado para comparar as frequências. O teste de Spearman foi utilizado para realização de correlações. Foi utilizada a correção de Bonferroni para múltiplas comparações de acordo com a análise. Para todos os resultados foi considerado como significativo os valores de $p < 0,05$.

5 RESULTADOS

Dois dos 15 doentes que preencheram os critérios diagnósticos da SFM-SDDSEA não puderam participar do estudo porque não residiam na cidade de São Paulo, o que impossibilitou sua participação nas avaliações. Uma doente com SFM sem dor assimétrica foi excluída porque apresentava depressão maior. Isto significa que se incluíram no estudo 13 doentes com SFM-SDDSEA, 19 com SFM e 31 voluntárias saudáveis (Tabela 1).

5.1 AVALIAÇÃO SOCIODEMOGRÁFICA

A média das idades dos doentes com SFM foi 48 ± 8 anos, a dos com SFM-SDDSEA, 42 ± 8 anos e, a dos voluntários saudáveis, 43 ± 2 anos ($p=0,07$). Dez dos doentes com SFM-SDDSEA apresentavam predominância da dor no hemicorpo esquerdo e três, no direito.

Houve predomínio dos doentes com cor branca (72%) em relação às demais e com escolaridade correspondendo ao segundo grau completo.

Tabela 1 - Distribuição dos doentes com síndrome dolorosa disfuncional com sensibilidade exteroceptiva assimétrica (SFM-SDDSEA) ou síndrome fibromiálgica (SFM) e voluntários saudáveis (VS) em números absolutos (N) e percentagens (%), idades (em anos), lado principal da dor, cor da pele, escolaridade (duração do período de estudo em anos) e grau de significância ($p < 0,05$)

Características	SFM-SDDSEA		SFM		VS	
	N	%	N	%	N	%
Número de participantes	13	20,6	19	30,1	31	49,2
Lado principal da dor						
esquerdo	9	0,69				
direito	4	0,30				
98bilateral			19	30,1		
Cor						
branca	11	0,84	12	0,63	28	90
preta	2	0,15	6	0,31	2	6
amarela	0	0	1	0,05	1	3
Nível educacional						
primeiro grau completo	0	0	0	0	2	6
primeiro grau incompleto	6	46	6	31	0	0
segundo grau completo	4	30	11	57	8	25
segundo grau incompleto	0	0	0	0	0	0
superior completo	2	15	1	5	12	38
superior incompleto	0	0	0	0	0	0
pós-graduação	1	7	1	5	9	29

De acordo com os dados apresentados na Tabela 2, não houve diferença estatisticamente significativa entre os locais de dor entre os doentes com SDDSEA e SFM.

Tabela 2 - Distribuição das regiões do corpo acometidas de dor dos doentes com síndrome dolorosa disfuncional com sensibilidade exteroceptiva assimétrica (SFM-SDDSEA) ou síndrome fibromiálgica (SFM) em números absolutos (N) e percentagens (%) e graus de significância ($p > 0,05$)

Localização	SDDSEA		SFM		p	SDDSEA		SFM		p*
	Direito		Direito			Esquerdo		Esquerdo		
	N	%	N	%		N	%	N	%	
Face	2	15,3	1	5,2	0,552	2	15,3	2	10,5	1,000
Ombro	1	7,6	7	36,8	0,101	6	46,1	10	52,6	1,000
Braço	1	7,6	5	26,3	0,361	5	38,4	3	15,7	0,219
Antebraço	1	7,6	4	21,0	0,625	3	23,0	1	5,2	0,279
Quadril	2	15,3	3	15,7	1,000	4	21,0	4	21,0	0,684
Coxa	1	7,6	2	10,5	1,000	2	15,3	4	21,0	1,000
Perna	0	0,0	4	21,0	0,128	6	46,1	5	26,3	0,283

	SDDSEA		SFM		
	N	%	N	%	
Cervical	10	76,9	9	47,3	0,147
Dorsal	6	46,1	4	21,0	0,244
Lombar	8	61,5	10	52,6	0,725
Abdome	1	15,3	2	10,5	1,000
Tórax	2	27,6	2	10,5	1,000

* $p < 0.05$, Teste Exato de Fisher

Houve maior percentagem de doentes com SFM-SDDSEA que, usufruíam do programa de auxílio–doença do que de doentes com SFM (Tabela 3).

Tabela 3 - Distribuição das atividades dos doentes com síndrome dolorosa disfuncional com sensibilidade exteroceptiva assimétrica (SFM-SDDSEA) ou síndrome fibromiálgica (SFM) em números absolutos (N) e percentagens (%)

Condição atual de trabalho	SFM-SDDSEA		SFM	
	N	%	N	%
Trabalhando	4	30,7	7	36,8
Aposentada	0	0,0	2	10,5
Auxílio-doença	3	23,0	0	0,0
Desempregada	2	15,3	1	5,2
Do lar	4	30,7	9	47,3

Não houve diferença estatisticamente significativa entre os doentes com SFM-SDDSEA ou SFM ($p>0,20$) quanto à duração, intensidade, modo de apresentação e desencadeamento da dor ou ocorrência de traumatismos físicos, estresses emocionais ou sintomas similares nos familiares (Tabela 4).

Tabela 4 - Distribuição das médias e medianas dos períodos da duração da dor (em anos) e valores mínimos e máximos das magnitudes da dor de acordo com a escala analógica verbal, modo de instalação insidioso ou súbito da dor, apresentação inicial da sintomatologia dolorosa, como localizada ou generalizada, desencadeantes físicos ou emocionais da dor e ocorrência de sintomatologia similar em familiares dos doentes com síndrome dolorosa disfuncional com sensibilidade exteroceptiva assimétrica (SFM-SDDSEA) ou síndrome fibromiálgica (SFM) e graus de significância ($p<0,05$)

Parâmetros	SFM-SDDSEA		SFM		p*
Duração da dor (anos)					0,229
média	10		8		
mediana	9		9		
	N	%	N	%	
Intensidade da dor de acordo com a escala verbal					0,951
fraca	1	7,6	1	5,2	
moderada	7	53,8	11	57,8	
intensa	4	30,7	7	36,8	
Localização inicial da dor					0,195
localizada	12	92,3	18	94,7	
difusa	1	7,6	1	5,2	
Traumatismo físico					0,195
Sim	1	7,6	6	31,0	
Não	12	92,3	13	68,4	
Estresses emocionais					0,725
Sim	5	38,4	9	47,3	
Não	8	61,5	10	52,6	
Sintoma similar na família					0,725
Sim	5	35,17	9	47,4	
Não	8	61,5	10	52,6	

** $p<0.05$, Teste Exato de Fisher

Não houve diferença estatisticamente significativa em relação ao grau de parentesco dos familiares acometidos dos doentes com SFM-SDDSEA ou SFM (Tabela 5).

Tabela 5 - Distribuição de ocorrência de familiares dos doentes com síndrome dolorosa disfuncional com sensibilidade exteroceptiva assimétrica (SFM-SDDSEA) ou síndrome fibromiálgica (SFM) com sintomas dolorosos semelhantes aos acometidos em números absolutos (N) e graus de significância ($p < 0,05$)

Grau de parentesco	SFM-SDDSEA	SFM
	N	N
Filha	0	4
Mãe e filha	0	1
Mãe	1	1
Irmã	1	3
Tio	1	0
Primo	1	0
Sobrinho	1	0

Foi elevada a percentagem de sintomas associados à dor nos doentes com SFM-SDDSEA ou SFM (Tabela 6).

Tabela 6 - Distribuição dos sintomas associados em números absolutos (N) e percentagens (%) dos doentes com síndrome dolorosa disfuncional com sensibilidade exteroceptiva assimétrica (SFM-SDDSEA) ou síndrome fibromiálgica (SFM) e graus de significância ($p < 0,05$)

Características	SFM-SDDSEA		SFM		p
	N	%	N	%	
Fadiga	10	76,9	13	68,4	0,704
Memória	11	84,6	17	89,5	1,000
Concentração	11	84,6	17	89,5	1,000
Qualidade do sono	11	84,6	18	94,7	0,552
Rigidez matinal	12	1,6	16	84,2	0,629
Dor articular	11	84,6	18	94,6	0,552
Cefaleia	9	69,2	16	84,2	0,401
Dor na ATM	8	61,5	14	73,7	0,699
Dor torácica	8	61,5	12	63,2	1,000
Formigamento	10	76,9	16	84,2	0,666
Sensação de edema nos membros	11	84,6	15	78,9	1,000
Bruxismo	6	46,2	12	63,2	0,473
Ansiedade	10	76,9	19	100,0	0,058
Depressão	8	61,5	12	63,2	1,000
Alteração do hábito intestinal	8	61,5	9	47,4	0,491
Alteração do hábito urinário	0	0,0	2	10,5	0,502
Sensibilidade ao frio	12	92,3	10	52,6	0,024
Pernas inquietas	8	61,5	9	47,4	0,491

* $p < 0,05$, Teste Exato de Fisher

** Nível de significância corrigido (Bonferroni= $p < 0,0027$)

5.2 AVALIAÇÃO INSTRUMENTALIZADA

Houve diferença estatisticamente significativa quanto aos valores dos escores das avaliações com o IBD_interferência ($p < 0,0001^{**}$) e do QIF ($p < 0,004$) entre os doentes com SFM-SDDSEA ou SFM (Tabela 7).

Tabela 7 - Distribuição dos doentes com sensibilidade exteroceptiva assimétrica (SFM-SDDSEA) ou síndrome fibromiálgica (SFM) de acordo com as médias, os desvios padrões (DP) das idades (em anos), número de palavras dos subgrupos das expressões sensitivas, afetivas, avaliativas e valores totais do Questionário de Dor McGill (QDM), Inventário Breve de Dor (IBD), Inventário Breve da Dor com EVA incluída (IBD_EVA), Questionário de Impacto da Fibromialgia (QIF), Escala Hospitalar de Depressão (HAS_D), Escala Hospitalar de Ansiedade (HAS_A) e graus de significância ($p < 0,05$)

Parâmetros	SFM		SFM-SDDSEA		p
	Média	DP	Média	DP	
Idade	48	8	42	8	0,07
McGill_Sensitiva	6,39	1,38	5,60	1,40	0,126
McGill_Afetiva	3,68	1,29	4,33	0,62	0,215
McGill_Avaliativa	1,68	0,48	1,67	0,72	0,732
McGill_total	11,42	2,09	11,60	1,99	0,827
IBD_EVA	22,79	7,49	28,33	3,92	0,051
IBD_interferência	37,66	13,56	54,73	8,90	$< 0,0001^{**}$
QIF	58,38	13,97	73,67	13,90	$0,004^{**}$
HAS_D	882,13	2385,44	12,00	5,41	0,423
HAS_A	882,63	2385,25	13,08	4,62	0,280

* $p < 0,05$; Teste de Mann Whitney

** Nível de significância corrigido (Bonferroni= $p < 0,005$)

Os limiares de dor à pressão nos PDs no hemicorpo esquerdo (LDP_E) e no hemicorpo direito (PD_D) dos doentes com SFM não foram estatisticamente diferentes entre si (Tabela 8).

Tabela 8 - Distribuição dos valores médios, mínimos e máximos e desvios padrões dos limiares de dor à pressão (em miliPascal) nos pontos dolorosos no hemicorpo esquerdo (LDP_E) e no hemicorpo direito (LDP_D), dos doentes com SFM e graus de significância ($p < 0,05$)

LDP	média	desvio padrão	minimo	máximo	p
Hemicorpo esquerdo em doentes com SFM (mPa)	28,17	5,64	15,40	45,10	0,083
Hemicorpo direito em doentes com SFM (mPa)	27,38	5,48	15,10	42,50	

mPa= miliPascal * $p < 0,05$; Teste de Mann Whitney

Não se constataram diferenças estatisticamente significativas quanto aos limiares de evocação de dor à pressão nos PDs dos hemisferos direito e esquerdo entre os doentes com SFM-SDDSEA com dor predominante à esquerda (SFM-SDDSEA_E) ou à direita (SFM-SDDSEA_D) (Tabela 9).

Tabela 9 - Distribuição das médias, desvios padrões, valores máximos e mínimos das pressões (em miliPascal) dos limiares de evocação da dor com estímulos pressóricos aplicados nos pontos dolorosos do hemisfero esquerdo (LDP_E) ou direito (LDP_D) dos doentes com síndrome dolorosa disfuncional com sensibilidade exteroceptiva assimétrica com dor predominante à esquerda (SFM-SDDSEA_E) ou à direita (SFM-SDDSEA_D) e graus de significância ($p < 0,05$)

LDP	média	desvio padrão	mínimo	máximo	p
Hemisfero esquerdo em doentes com SFM-SDDSEA (mPa)	34,60	7,93	23,30	48,10	0,422
Hemisfero direito em doentes com SFM-SDDSEA (mPa)	28,54	9,74	14,00	43,30	

* mPa= miliPascal * $p < 0,05$; Teste de Mann Whitney

Os doentes com SFM-SDDSEA apresentaram limiares de dor evocadas com a pressão inferiores no hemicorpo com sintomatologia dolorosa mais intensa que no hemicorpo contralateral ($p= 0,007^*$) (Tabela 10).

Tabela 10 - Distribuição das médias, desvios padrões, valores mínimos e máximos dos limiares de dor evocada à pressão (LDP) em miliPascal (mPa) dos pontos dolorosos do hemicorpo onde a sintomatologia dolorosa era mais ou menos intensa dos doentes com síndrome dolorosa disfuncional com sensibilidade exteroceptiva assimétrica (SFM-SDDSEA) e graus de significância ($p<0,05$)

LDP	média	desvio padrão	mínimo	Máximo	p
Hemicorpo <i>mais doloroso</i> em SFM-SDDSEA (mPa)	27,74	7,96	14,00	41,20	0,007*
Hemicorpo <i>menos doloroso</i> em SFM-SDDSEA (mPa)	35,86	8,37	23,30	48,10	

mPa= miliPascal * $p<0,05$; Teste de Mann Whitney

Não houve diferença estatisticamente significativa entre as médias dos valores dos limiares de dor evocada com pressão (LDP) dos doentes com SFM e as do hemicorpo mais doloroso das doentes com SFM-SDDSEA (Tabela 11).

Tabela 11 - Distribuição dos valores das médias, desvios padrões e valores mínimos e máximos dos limiares de dor evocada (LDP) com pressão em miliPascal (mPa) dos pontos dolorosos em ambos os hemicorpos dos doentes com SFM e LDP e no hemicorpo mais doloroso dos doentes com síndrome dolorosa disfuncional com sensibilidade exteroceptiva assimétrica (SFM-SDDSEA) e graus de significância ($p < 0,05$)

LDP	média	desvio padrão	mínimo	máximo	p
SFM (média dos dois lados)	27,77	1,25	15,25	43,80	0,472
Hemicorpo <i>mais doloroso</i> da SFM-SDDSEA	27,74	2,20	14,00	41,20	

mPa= miliPascal * $p < 0,05$; Teste de Mann Whitney

A média dos valores dos limiares de pressão para evocar dor nos PDs do hemicorpo menos doloroso dos doentes com SFM-SDDSEA foi estatisticamente inferior ao observado em relação à média dos valores dos PDs de ambos os hemicorpos em doentes com SFM “clássica” (Tabela 12).

Tabela 12 - Distribuição das médias, desvios padrões e valores mínimos e máximos dos limiares de evocação de dor com estímulos pressóricos (LDP) em miliPascal (mPa) dos pontos dolorosos de ambos os hemicorpos de doentes com síndrome fibromiálgica (SFM) e no hemicorpo menos doloroso dos doentes com síndrome dolorosa disfuncional com sensibilidade exteroceptiva assimétrica (SFM-SDDSEA) e graus de significância ($p < 0,05$)

LDP	média	desvio padrão	mínimo	máximo	p
SFM (média dos dois lados)	27,77	1,25	15,25	43,80	0,031*
Hemicorpo <i>menos doloroso</i> da SFM-SDDSEA	35,86	2,32	23,30	48,10	

* mPa= miliPascal * $p < 0,05$; Teste de Mann Whitney

Comparados a voluntários saudáveis, tanto doentes com SFM como doentes com SFM-SDDSEA apresentaram limiares de dor a pressão reduzidos (Tabela 13).

Tabela 13 - Distribuição das médias, desvios padrões e valores mínimos e máximos dos limiares de dor à pressão (LDP) em miliPascal (mPa) em doentes com SFM (média dos 18 pontos dolorosos), doentes com síndrome dolorosa disfuncional com sensibilidade exteroceptiva assimétrica (SFM-SDDSEA) no hemisfério lado mais e menos doloroso, voluntários saudáveis (VS) e graus de significância ($p < 0,05$)

LDP	Mínimo	Máximo	Média	DP	p
SFM (média)	15,25	43,80	27,77	5,46	<0.0001
SFM-SDDSEA lado mais doloroso	23,30	48,10	35,86	8,37	<0.0001
SFM-SDDSEA lado menos doloroso	14,00	41,20	27,74	7,96	<0.0001
LDP VS (média)	31,50	86,05	49,91	13,04	

* mPa= miliPascal * $p < 0,05$; Teste de Mann Whitney

Comparações de cada grupo de doentes com o grupo de voluntários saudáveis.

A média dos limiares para evocação de dor com estímulo quente foi inferior no lado direito dos doentes com SFM-SDDSEA_D em relação aos doentes com SFM, diferença essa estatisticamente significativa ($p=0,032$) (Tabela 14). Não se evidenciaram diferenças estatísticas quanto aos limiares da detecção ou de dor com o estímulo frio, estímulos mecânicos nos dois lados dos doentes com SFM ou SFM-SDDSEA_D. Também não houve diferença entre os dois grupos de doentes quanto ao limiar de detecção ou de dor com o estímulo quente no hemisfério esquerdo assim como a detecção de sensibilidade vibratória e somação temporal de estímulos.

Tabela 14 - Distribuição das médias e desvios padrões ($\pm$) dos valores dos limiares para detecção dos estímulos frios (LDF), quentes (LDQ), mecânicos (LDM) e vibratórios (LDV), de dor com estímulos frios (LDoF), quentes (LDoQ), mecânicos (LDoM) e supralimiais mecânicos (Supra_Mec), intensidade de dor a estímulos térmicos dolorosos a 2 e 4°C abaixo do limiar de dor ao frio (LDoF -2/-4°C) (hiperalgesia térmica ao frio), ou intensidade de dor a estímulos térmicos dolorosos a 2 e 4°C acima do limiar de dor ao quente (LDoQ +2/+4°C) (hiperalgesia térmica ao quente) e da somações temporal à direita (D) ou à esquerda (E) em doentes com síndrome dolorosa disfuncional com sensibilidade exteroceptiva assimétrica e dor no hemisfério direito (SFM-SDDSEA_D) ou síndrome fibromiálgica (SFM) e graus de significância

Parâmetros_lado	SFM-SDDSEA_D	SFM	p
LDF_D	25,20 $\pm$ 5,72 °C	27,75 $\pm$ 2,72 °C	0,591
LDF_E	26,10 $\pm$ 5,87 °C	29,31 $\pm$ 1,04 °C	0,362
LDQ_D	35,66 $\pm$ 4,01 °C	35,40 $\pm$ 1,85 °C	0,591
LDQ_E	37,96 $\pm$ 6,54 °C	34,24 $\pm$ 1,18 °C	0,244
LDoQ_D	38,10 $\pm$ 3,30 °C	43,05 $\pm$ 2,88 °C	0,032*
LDoQ_E	46,83 $\pm$ 3,54 °C	41,17 $\pm$ 3,64 °C	0,068
LDoF_D	22,86 $\pm$ 5,97 °C	19,34 $\pm$ 6,04 °C	0,244
LDoF_E	10,26 $\pm$ 10,35 °C	17,97 $\pm$ 6,79 °C	0,156
LDM_D	38,3 $\pm$ 2,65 mPa	21,7 $\pm$ 0,53 mPa	0,197
LDM_E	54,6 $\pm$ 6,52 mPa	22,0 $\pm$ 0,53 mPa	1,000
LDoM_D	343,3 $\pm$ 33,12 mPa	401,1 $\pm$ 39,48 mPa	0,953
LDoM_E	299,0 $\pm$ 10,15 mPa	361,0 $\pm$ 22,56 mPa	0,676
Supra_Mec_D	293,3 $\pm$ 28,5 mPa	266,4 $\pm$ 20,80 mPa	0,953
Supra_Mec_E	236,6 $\pm$ 35,92 mPa	227,1 $\pm$ 20,80 mPa	0,768
LDoQ +2°C Hiperalgesia térmica ao quente_D	79,33 $\pm$ 24,00 mm	57,25 $\pm$ 28,90 mm	0,197
LDoQ +4°C Hiperalgesia térmica ao quente_E	41,33 $\pm$ 36,29 mm	43,64 $\pm$ 21,57 mm	0,859
Somação temporal_D	0,79 $\pm$ 0,25	1,18 $\pm$ 1,03	0,244
Somação temporal_E	0,35 $\pm$ 0,61	1,05 $\pm$ 0,60	0,244
LDV_D	2,33 $\pm$ 0,91 Hz	1,62 $\pm$ 0,88 Hz	0,239
LDV_E	8,00 $\pm$ 11,99 Hz	1,99 $\pm$ 1,36 Hz	1,000

°C (graus centígrados); mPa (miliPascal); * p<0,05; Teste de Mann-Whitney; † Correção de Bonferroni P<0,0025

Houve diferença estatisticamente significativa entre os limiares de detecção dos estímulos vibratório à esquerda ($p < 0,0001$) e quentes à direita dos doentes com SFM-SDDSEA com dor predominantemente à esquerda e os com SFM (Tabela 15).

Tabela 15 - Distribuição das médias e desvios padrões ($\pm$), dos valores dos limiares para detecção dos estímulos frios (LDF), quentes (LDQ), mecânicos (LDM) e vibratórios (LDV), de dor com estímulos frios (LDoF), quentes (LDoQ), mecânicos (LDoM) e supralimiais mecânicos (Supra_Mec), intensidade de dor a estímulos térmicos dolorosos a 2 e 4°C abaixo do limiar de dor ao frio (LDoF -2/-4°C) (hiperalgesia térmica ao frio), ou intensidade de dor a estímulos térmicos dolorosos a 2 e 4°C acima do limiar de dor ao quente (LDoQ +2/+4°C) (hiperalgesia térmica ao quente) e da somações temporal à direita (D) ou à esquerda (E) em doentes com síndrome dolorosa disfuncional com sensibilidade exteroceptiva assimétrica e dor no hemisfério esquerdo (SFM-SDDSEA_E) ou síndrome fibromiálgica (SFM) e graus de significância

Parâmetros_lado	SFM-SDDSEA_E	SFM	p
SupraQuente_D	41,31 $\pm$ 33,4 mm	57,25 $\pm$ 28,9 mm	0,165
SupraQuente_E	50,12 $\pm$ 25,0 mm	43,64 $\pm$ 21,5 mm	0,482
LDF_D	24,47 $\pm$ 3,6 °C	27,75 $\pm$ 2,7 °C	0,042*
LDF_E	27,06 $\pm$ 3,6 °C	29,31 $\pm$ 1,0 °C	0,165
LDQ_D	37,21 $\pm$ 2,1 °C	35,40 $\pm$ 1,8 °C	0,035*
LDQ_E	35,91 $\pm$ 4,0 °C	34,24 $\pm$ 1,1 °C	0,616
LDoQ_D	44,46 $\pm$ 3,5 °C	43,05 $\pm$ 2,8 °C	0,570
LDoQ_E	43,43 $\pm$ 5,0 °C	41,17 $\pm$ 3,6 °C	0,365
LDoF_D	14,96 $\pm$ 10,1 °C	19,34 $\pm$ 6,0 °C	0,441
LDoF_E	16,15 $\pm$ 7,9 °C	17,97 $\pm$ 6,7 °C	0,525
LDM_D	28,6 $\pm$ 1,6 mPa	21,7 $\pm$ 0,5 mPa	0,402
LDM_E	60,6 $\pm$ 10,3 mPa	22,0 $\pm$ 0,5 mPa	0,714
LDoM_D	199,7 $\pm$ 9,2 mPa	401,1 $\pm$ 39,4 mPa	0,297
LDoM_E	415,0 $\pm$ 45,9 mPa	361,0 $\pm$ 22,5 mPa	0,815
Supra_Mec_D	218,8 $\pm$ 22,2 mPa	266,4 $\pm$ 21,9 mPa	0,441
Supra_Mec_E	137,5 $\pm$ 10,3 mPa	227,1 $\pm$ 20,8 mPa	0,570
LDoQ +2°C Hiperalgesia térmica ao quente_D	41,31 $\pm$ 3,40	57,25 $\pm$ 28,90	0,165
LDoQ +4°C Hiperalgesia térmica ao quente_E	50,12 $\pm$ 25,00	43,64 $\pm$ 21,57	0,482
Somação temporal_D	1,69 $\pm$ 0,8	1,18 $\pm$ 1,0	0,267
Somação temporal_E	1,61 $\pm$ 1,2	1,05 $\pm$ 0,6	0,330
LDV_D	2,62 $\pm$ 1,0 Hz	1,62 $\pm$ 0,8 Hz	0,076
LDV_E	6,39 $\pm$ 6,2 Hz	1,99 $\pm$ 1,3 Hz	0,0001†

°C (graus centígrados); mPa (miliPascal); * $p < 0,05$; Teste de Mann-Whitney; † Correção de Bonferroni $P < 0,0025$

Não se constataram diferença estatisticamente significativa entre os limiares de detecção e de evocação com estímulos mecânicos, térmicos e mecânicos supralimiais entre os hemicorpos com mais ou com menos dor dos doentes com SFM-SDDSEA (Tabela 16).

Tabela 16 - Distribuição das médias e desvios padrões ($\pm$) dos valores dos limiares da detecção dos estímulos frios (LDF), quentes (LDQ), mecânicos (LDM), vibratórias (LDV), limiares de evocações de dor com estímulos frios (LDoF), quentes (LDoQ), mecânicos (LDoM) e supralimiais mecânicos (Supra_Mec), intensidade de dor a estímulos térmicos dolorosos a 2 e 4°C abaixo do limiar de dor ao frio (LDoF -2/-4°C) (hiperalgesia térmica ao frio), ou intensidade de dor a estímulos térmicos dolorosos a 2 e 4°C acima do limiar de dor ao quente (LDoQ +2/+4°C) (hiperalgesia térmica ao quente) e somação temporal, no hemicorpo mais e menos doloroso dos doentes com síndrome dolorosa disfuncional com sensibilidade exteroceptiva assimétrica SFM-SDDSEA e graus de significância ($p < 0,05$)

Parâmetros	SFM-SDDSEA lado mais doloroso	SFM-SDDSEA lado menos doloroso	p
LDF	26,30 $\pm$ 4,15 °C	24,67 $\pm$ 4,26 °C	0,415
LDQ	36,11 $\pm$ 3,97 °C	37,59 $\pm$ 3,59 °C	0,262
LDoQ	42,50 $\pm$ 5,07 °C	45,40 $\pm$ 3,60 °C	0,103
LDoF	17,56 $\pm$ 8,11 °C	13,01 $\pm$ 10,18 °C	0,359
LDoF -2°C Hiperalgesia térmica ao frio	49,11 $\pm$ 28,64 mm	41,66 $\pm$ 27,26 mm	0,594
LDoF -4°C Hiperalgesia térmica ao frio	59,00 $\pm$ 23,97 mm	53,00 $\pm$ 25,79 mm	0,553
LDoQ +2°C Hiperalgesia térmica ao quente	30,88 $\pm$ 28,64 mm	40,55 $\pm$ 32,43 mm	0,553
LDoQ +4°C Hiperalgesia térmica ao quente	48,66 $\pm$ 38,53 mm	50,00 $\pm$ 31,68 mm	0,678
LDM	53,0 $\pm$ 3,30 mPa	50,0 $\pm$ 3,23 mPa	0,799
LDoM	132,0 $\pm$ 3,19 mPa	122,0 $\pm$ 3,04 mPa	0,538
LDo_supramec	190,0 $\pm$ 17,63 mPa	236,0 $\pm$ 25,58 mPa	0,553
Somação temporal	1,23 $\pm$ 1,04	1,15 $\pm$ 0,86	1,000
LDV	5,46 $\pm$ 5,87	4,35 $\pm$ 6,25	0,066

°C (graus centígrados); mPa (miliPascal); * $p < 0,05$; Teste de Mann-Whitney; † Correção de Bonferroni $P < 0,0025$

Houve diferença estatisticamente significativa quanto aos limiares de detecção dos estímulos frios nos lados direito ($p<0,0001$) e esquerdo ($p<0,001$), vibratórios à esquerda ($p<0,0001$) e limiar de dor evocada com pressão no lado direito ($p<0,0001$) entre doentes com SFM-SDDSEA com dor predominantemente à esquerda e voluntários saudáveis (Tabela 17).

Tabela 17 - Distribuição das médias, desvios padrões ($\pm$) dos valores dos limiares de detecção dos estímulos frios (LDF), quentes (LDQ), vibratórios (LDV), mecânicos (LDM), de dor evocada com estímulos frios (LDoF), quentes (LDoQ), mecânicos (LDoM) e supralimiais mecânicos (Supra_Mec), intensidade de dor a estímulos térmicos dolorosos a 2 e 4°C abaixo do limiar de dor ao frio (LDoF -2/-4°C) (hiperalgesia térmica ao frio), ou intensidade de dor a estímulos térmicos dolorosos a 2 e 4°C acima do limiar de dor ao quente (LDoQ +2/+4°C) (hiperalgesia térmica ao quente), somação temporal à direita (D) ou à esquerda (E), dos doentes com síndrome dolorosa disfuncional com sensibilidade exteroceptiva assimétrica com predomínio no hemisfério esquerdo (SFM-SDDSEA_E) e voluntários saudáveis (VS) e graus de significância ($p<0,05$)

Parâmetros_lado	SFM-SDDSEA_E	VS	p
LDF_D	24,47 $\pm$ 3,6 °C	29,74 $\pm$ 1,01 °C	0,0001 $\mp$
LDF_E	27,06 $\pm$ 3,6 °C	30,12 $\pm$ 0,90 °C	0,001 $\mp$
LDQ_D	37,21 $\pm$ 2,1 °C	34,14 $\pm$ 0,85 °C	0,0001 $\mp$
LDQ_E	35,91 $\pm$ 4,0 °C	33,72 $\pm$ 0,67 °C	0,150
LDoQ_D	44,46 $\pm$ 3,5 °C	43,20 $\pm$ 3,18 °C	0,438
LDoQ_E	43,43 $\pm$ 5,0 °C	42,50 $\pm$ 2,89 °C	0,566
LDoF_D	14,96 $\pm$ 10,1 °C	15,99 $\pm$ 7,73 °C	0,823
LDoF_E	16,15 $\pm$ 7,9 °C	14,63 $\pm$ 0,45 °C	0,566
LDM_D	28,6 $\pm$ 1,6 mPa	21,9 $\pm$ 0,77 mPa	0,258
LDM_E	60,6 $\pm$ 10,3 mPa	21,0 $\pm$ 0,74 mPa	0,469
LDoM_D	199,7 $\pm$ 9,2 mPa	827,4 $\pm$ 41,39 mPa	0,0001 $\mp$
LDoM_E	415,0 $\pm$ 45,9 mPa	819,7 $\pm$ 39,05 mPa	0,021
Supra_Mec_D	218,8 $\pm$ 22,2 mPa	102,5 $\pm$ 11,41 mPa	0,199
Supra_Mec_E	137,5 $\pm$ 10,3 mPa	111,0 $\pm$ 13,63 mPa	0,281
LDoQ +2°C Hiperalgesia térmica ao quente_D	41,31 $\pm$ 33,4 mm	79,70 $\pm$ 55,49 mm	0,079
LDoQ +4°C Hiperalgesia térmica ao quente_E	50,12 $\pm$ 25,0 mm	79,55 $\pm$ 41,13 mm	0,089
Somação temporal_D	1,69 $\pm$ 0,8	1,04 $\pm$ 0,54	0,123
Somação temporal_E	1,61 $\pm$ 1,2	79,70 $\pm$ 55,49	0,328
LDV_D	2,62 $\pm$ 1,0 Hz	1,58 $\pm$ 1,33 Hz	0,010
LDV_E	6,39 $\pm$ 6,2 Hz	1,91 $\pm$ 1,26 Hz	0,0001 $\mp$

°C (graus centígrados); mPa (miliPascal); * $p<0,05$; Teste de Mann-Whitney; $\mp$ Correção de Bonferroni $P<0,0025$

Não houve diferenças estatisticamente significativas entre as doentes com SFM-SDDSEA com dor predominantemente à direita e voluntárias saudáveis em relação aos valores dos limiares de detecção dos estímulos frios, quentes, mecânicos ou vibratórios, evocação de dor com estímulos quentes, frios ou mecânicos e estímulos térmicos e mecânicos supralimiais (supra_mec) e somação de estímulos nos hemisférios direito e esquerdo (Tabela 18).

Tabela 18 - Distribuição das médias, desvios padrões ($\pm$) dos valores de detecção dos estímulos frios (LDF), quentes (LDQ), vibratórios (LDV), mecânicos (LDM) e dor evocada com estímulos frios (LDoF), quentes (LDoQ) e mecânicos (LDoM) e supralimiais mecânicos (Supra_Mec), intensidade de dor a estímulos térmicos dolorosos a 2 e 4°C abaixo do limiar de dor ao frio (LDoF -2/-4°C) (hiperalgesia térmica ao frio), ou intensidade de dor a estímulos térmicos dolorosos a 2 e 4°C acima do limiar de dor ao quente (LDoQ +2/+4°C) (hiperalgesia térmica ao quente) e somação temporal direita (D) e esquerda (E), dos doentes com síndrome dolorosa disfuncional com sensibilidade exteroceptiva assimétrica com predomínio no hemisfério direito (SFM-SDDSEA_D) e voluntárias saudáveis (VS) e graus de significância ($p < 0,05$)

Parâmetros_lado	SFM-SDDSEA_D	VS	p
LDF_D	25,20 $\pm$ 5,7 °C	29,74 $\pm$ 1,01 °C	0,035*
LDF_E	26,10 $\pm$ 5,8 °C	30,12 $\pm$ 0,90 °C	0,115
LDQ_D	35,66 $\pm$ 4,0 °C	34,14 $\pm$ 0,85 °C	1,000
LDQ_E	37,96 $\pm$ 6,5 °C	33,72 $\pm$ 0,67 °C	0,076
LDoQ_D	38,10 $\pm$ 3,3 °C	43,20 $\pm$ 3,18 °C	0,094
LDoQ_E	46,83 $\pm$ 3,5 °C	42,50 $\pm$ 2,89 °C	0,060
LDoF_D	22,86 $\pm$ 5,9 °C	15,99 $\pm$ 7,73 °C	0,139
LDoF_E	10,26 $\pm$ 10,3 °C	14,63 $\pm$ 0,45 °C	0,457
LDM_D	38,3 $\pm$ 2,6 mPa	21,9 $\pm$ 0,77 mPa	0,230
LDM_E	54,6 $\pm$ 6,5 mPa	21,0 $\pm$ 0,74 mPa	0,966
LDoM_D	343,3 $\pm$ 33,1 mPa	827,4 $\pm$ 41,39 mPa	0,076
LDoM_E	299,0 $\pm$ 10,1 mPa	819,7 $\pm$ 39,05 mPa	0,035
Supra_Mec_D	293,3 $\pm$ 28,5 mPa	102,5 $\pm$ 11,41 mPa	0,309
Supra_Mec_E	236,6 $\pm$ 35,92 mPa	111,0 $\pm$ 13,63 mPa	0,898
LDoQ +2°C Hiperalgesia térmica ao quente_D	79,33 $\pm$ 24,0 mm	79,70 $\pm$ 55,49 mm	0,898
LDoQ +4°C Hiperalgesia térmica ao quente_E	41,33 $\pm$ 36,2 mm	79,55 $\pm$ 41,13 mm	0,230
Somação temporal_D	0,79 $\pm$ 0,2	1,04 $\pm$ 0,54	0,094
Somação temporal_E	0,35 $\pm$ 0,6	79,70 $\pm$ 55,49	0,355
LDV_D	2,33 $\pm$ 0,9 Hz	1,58 $\pm$ 1,33 Hz	0,094
LDV_E	8,00 $\pm$ 11,9 Hz	79,55 $\pm$ 41,13 Hz	0,898

°C (graus centígrados); mPa (miliPascal); * $p < 0,05$; Teste de Mann-Whitney; † Correção de Bonferroni $P < 0,0025$

Não houve diferença nos limiares de detecção dos estímulos frios, quentes, mecânicos e vibratórios e evocação de dor com estímulos quentes, frios e mecânicos e supralimiais mecânicos, hiperalgesia evocada com estímulos térmicos quentes, somação temporal de estímulos entre hemisfério direito e esquerdo dos doentes com SFM (Tabela 19).

Tabela 19 - Distribuição das médias, desvios padrões ($\pm$) dos valores de detecção dos estímulos frios (LDF), quentes (LDQ), vibratórios (LDV), mecânicos (LDM) e dor evocada com estímulos frios (LDoF), quentes (LDoQ) e mecânicos (LDoM) e supralimiais mecânicos (Supra_Mec), intensidade de dor a estímulos térmicos dolorosos a 2 e 4°C abaixo do limiar de dor ao frio (LDoF -2/-4°C) (hiperalgesia térmica ao frio), ou intensidade de dor a estímulos térmicos dolorosos a 2 e 4°C acima do limiar de dor ao quente (LDoQ +2/+4°C) (hiperalgesia térmica ao quente) e somação temporal direita (D) e esquerda (E) dos doentes com síndrome fibromiálgica (SFM) e graus de significância ($p < 0,05$)

Parâmetros	SFM		
	LADO D	LADO E	p
LDF	27,75 $\pm$ 2,7 °C	29,31 $\pm$ 1,0 °C	0,116
LDQ	35,40 $\pm$ 1,8 °C	34,24 $\pm$ 1,1 °C	0,013
LDoQ	43,05 $\pm$ 2,8 °C	41,17 $\pm$ 3,6 °C	0,014
LDoF	19,34 $\pm$ 6,0 °C	17,97 $\pm$ 6,7 °C	0,315
LDM	21,7 $\pm$ 0,5 mPa	22,0 $\pm$ 0,5 mPa	1,000
LDoM	401,1 $\pm$ 39,4 mPa	361,0 $\pm$ 22,5 mPa	0,929
Supra_Mec	266,4 $\pm$ 21,9 mPa	227,1 $\pm$ 20,8 mPa	0,388
LDoQ +2°C Hiperalgesia térmica ao quente_D	57,25 $\pm$ 28,9 mm	43,64 $\pm$ 21,5 mm	0,026
Somação temporal	1,18 $\pm$ 1,0	1,05 $\pm$ 0,6	0,784
LDV	1,62 $\pm$ 0,8 Hz	1,99 $\pm$ 1,3 Hz	0,289

°C (graus centígrados); mPa (miliPascal); * $p < 0,05$; Teste de Mann-Whitney; † Correção de Bonferroni $P < 0,0025$

A média dos valores dos estímulos mecânicos para evocar dor ($p < 0,0001$) no hemisfério esquerdo foi significativamente mais elevada que os do hemisfério direito nas voluntárias saudáveis (Tabela 20).

Tabela 20 - Distribuição das médias, desvios padrões ($\pm$) dos valores de detecção dos estímulos frios (LDF), quentes (LDQ), vibratórios (LDV), mecânicos (LDM) e dor evocada com estímulos frios (LDoF), quentes (LDoQ) e mecânicos (LDoM) e supralimiais mecânicos (Supra_Mec), intensidade de dor a estímulos térmicos dolorosos a 2 e 4°C abaixo do limiar de dor ao frio (LDoF -2/-4°C) (hiperalgesia térmica ao frio), ou intensidade de dor a estímulos térmicos dolorosos a 2 e 4°C acima do limiar de dor ao quente (LDoQ +2/+4°C) (hiperalgesia térmica ao quente) e somação temporal direita (D) e esquerda (E) em voluntários saudáveis (VS)

Parâmetros	VS		p
	LADO D	LADO E	
LDF	28,66 $\pm$ 2,86 °C	25,30 $\pm$ 4,05 °C	0,099
LDQ	34,46 $\pm$ 1,54 °C	37,85 $\pm$ 2,58 °C	0,100
LDoQ	45,28 $\pm$ 3,74 °C	44,65 $\pm$ 3,14 °C	0,370
LDoF	12,23 $\pm$ 8,60 °C	10,49 $\pm$ 7,39 °C	0,165
LDM	27,1 $\pm$ 2,70 mPa	58,0 $\pm$ 14,31 mPa	0,366
LDoM	449,8 $\pm$ 32,66 mPa	493,5 $\pm$ 24,71 mPa	0,0001 $\ddagger$
Supra_Mec	93,8 $\pm$ 10,84 mPa	178,4 $\pm$ 23,92 mPa	0,531
LDoQ +2°C Hiperalgesia térmica ao quente_D	61,33 $\pm$ 54,76 mm	71,81 $\pm$ 58,8 mm	0,765
Somação temporal	2,11 $\pm$ 2,68	1,25 $\pm$ 0,98	0,767
LDV	2,61 $\pm$ 2,27 Hz	3,24 $\pm$ 2,56 Hz	0,093

°C (graus centígrados); mPa (miliPascal); * $p < 0,05$; Teste de Mann-Whitney; $\ddagger$ Correção de Bonferroni $P < 0,0025$

Enquanto que os valores dos parâmetros da EC nos hemisférios direito e esquerdo dos doentes com SFM e voluntárias saudáveis (VS) foram estatisticamente semelhantes entre si ($p > 0,20$), evidenciou-se assimetria entre os dois hemisférios nos doentes com SFM-SDDSEA (Tabela 18).

Observou-se que ocorreu diferença estatisticamente significativa entre os resultados da avaliação dos parâmetros da EC entre as voluntárias saudáveis e doentes com SFM-SDDSEA com exceção do PEM 120% em que a significância foi limítrofe de acordo com o teste de Kruskal-Wallis ($p = 0,055$). No hemisfério contralateral ao do hemicorpo com mais dor dos doentes com SFM-SDDSEA, os valores da FIC a 10ms e da PEM 140% foram estatisticamente superiores aos dos doentes com SFM ($p = 0,008$ e $p = 0,005$, respectivamente). Não houve diferenças entre os parâmetros da EC no hemisfério ipsilateral ao hemicorpo com dor mais intensa dos doentes com SFM-SDDSEA em relação aos com SFM. Houve correlação dos resultados entre o limiar de repouso e os escores do QIF ($RHO = 0,50$; $p = 0,009$) e os valores dos escores avaliativos do Questionário de Dor McGill ($RHO = 0,53$; $p = 0,008$). Os valores das amplitudes dos potenciais evocados motores (PEM) 140% correlacionaram-se com os valores totais dos escores afetivos do Questionário de Dor McGill ($Rho = 0,47$; $p = 0,008$) [p corrigido $p < 0,002$].

Tabela 21 - Distribuição das médias e desvios padrões (DP) dos valores dos limiares motores de repouso (LMR), potenciais evocados motores com 120% (PEM120%) ou 140% (PEM140%) dos limiares motores, inibição intracortical (IIC), (IIC_2ms) e (IIC_4ms) e facilitação intracortical (FIC_10ms) dos doentes com síndrome dolorosa disfuncional com sensibilidade exteroceptiva assimétrica com predomínio de dor ipsilateral ou contralateral (SFM-SDDSEA) ou síndrome fibromiálgica (SFM) e voluntárias saudáveis (VS) e graus de significância ($p < 0,05$)

Parâmetros	SFM-SDDSEA- ipsi		SFM- SDDSEA- contra		SFM		Voluntárias saudáveis		p					
	Média	DP	Média	DP	Média	DP	Média	DP	Teste Inter- grupos	SFM- SDDSEA- contra X SFM	SFM- SDDSEA- ipsi X SFM	SFM- SDDSE- contra X VS	SDDDSE- ipsi X SFM	SFM X VS
LMR	54	8	54	10	54	11	46	8	0,001*	0,928	0,941	0,020**	0,009** ‡	0,001**‡
PEM 120%	772	759	868	1018	401	293	346	374	0,027*	0,364	0,126	0,055	0,015**	0,136
PEM 140%	1556	1326	2134	1495	827	996	760	665	0,005*	0,005** ‡	0,082	0,002**‡	0,060	0,603
FIC	2,67	4,48	3,35	2,31	1,64	1,06	1,95	1,50	0,041*	0,008** ‡	0,673	0,019**	0,511	0,494
IIC	1,41	1,86	1,36	,90	1,44	1,15	0,53	0,53	0,000*	0,716	0,237	<0,0001 ‡	0,009** ‡	<0,0001**‡

DP= desvio padrão

* $p < 0,05$, Teste de Kruskal-Wallis; ** $p < 0,05$, Teste de Mann-Whitney; ‡ Correção de Bonferroni $P < 0,0125$

Ao teste de correlação de Spearman, os parâmetros de EC que estavam significativamente diferentes entre os doentes com SFM-SDDSEA e SFM como o FIC correlacionou-se significativa e inversamente com os escores do QIF ($r_s=-0,643$; $p=0,024$) e os escores de interferência do IBD ($r_s=-0,737$, $p=0,010$). A amplitude do PEM140% relacionou-se com o escore afetivo do Questionário de Dor McGill ($r_s=0,643$; $p=0,033$).

6 DISCUSSÃO

As síndromes dolorosas disfuncionais são caracterizadas por ausência de lesões evidentes em estruturas somáticas ou nervosas relacionadas à integração dos estímulos dolorosos. Incluem diferentes condições clínicas, como a migrânea, as cefaleias trigêmino-autonômicas, as cefaleias tensionais, a SFM, a síndrome do intestino irritável, e a síndrome da ardência bucal, dentre outras. Tais síndromes também são caracterizadas pela ausência de marcadores biológicos de doença. Diversos esforços foram empregados com intuito de se identificar marcadores diagnósticos para a SFM, como os psicológicos (Fietta, 2007), genéticos (Yunus et al., 1999; Bondy et al., 1999; Gürsoy et al., 2001; Buskila et al., 2004; Arnold et al., 2004), farmacológicos (Buskila et al., 2007), neurovegetativos (Bou-Holaigah et al., 1997; Martinez-Lavin et al. 1998), séricos (Vaeroy et al., 1988; Russell et al., 1994; Bradley et al., 1996; Giovengo, 1999) e hormonais (McCain; Tilbe, 1989; Griep et al., 1993; Macfarlane et al., 2002; Crofford et al., 2004; Kajantie; Phillips, 2006). Nenhum destes, no entanto, revelou-se, até o momento, suficientemente abrangente para utilização prática. Sabe-se que os doentes com SFM apresentam alterações nas neuroimagens funcionais, assim como em outros exames neurofisiológicos e hormonais relacionando-se com várias características clínicas como intensidade da dor, alterações do sono, fadiga, déficits atencionais e sintomas de humor (Mhalla et al., 2009; 2011). Se, por um lado, tais marcadores biológicos não apresentam sensibilidade e

especificidade suficientes para constituírem elementos diagnósticos, por outro lado são frequentemente empregados em estudos sobre fisiopatologia das disfunções causadas pela SFM (Mhalla et al., 2010; Üçeyler et al., 2013).

Isto significa que estudos que visam a comparar as síndromes dolorosas disfuncionais devem considerar não somente as informações sobre as características clínicas de cada uma delas, seus aspectos cognitivos, afetivos e impacto na vida dos doentes, mas também contemplar as diferenças entre as entidades quanto a suas repercussões nos parâmetros funcionais (marcadores). No presente estudo incluiu-se, além das análises clínicas, a caracterização quantificada da sensibilidade exteroceptiva (TQS) e alguns parâmetros da excitabilidade cortical. Testou-se a hipótese de que doentes que preenchem os critérios diagnósticos atuais da SFM (Wolfe et al., 2010) mas que apresentam dor espontânea assimétrica constituiriam grupo de doentes à parte (SFM-SDDSEA), e representariam entidade clínica diferente da SFM “clássica”.

Nos doentes com SFM-SDDSEA a intensidade da dor foi semelhante a dos doentes com SFM “clássica”. Nos doentes com SFM-SDDSEA houve maior impacto da doença e maior interferência da dor nas atividades da vida em relação aos doentes com SFM “clássica”. Na SFM-SDDSEA os limiares de dor à pressão no dimídio mais doloroso foram semelhantes aos limiares dos doentes com SFM “clássica”. No entanto, sobre o dimídio menos sintomático, os doentes com SFM-SDDSEA apresentaram limiares de dor à pressão significativamente mais elevada que os limiares de doentes com

SFM “clássica”, sendo estes valores próximos aos de voluntários saudáveis. Observou-se que os doentes com SFM-SDDSEA apresentaram assimetria significativa nos valores da excitabilidade cortical o que não se observou nos doentes com SFM “clássica”. Os doentes com SFM “clássica” apresentaram inibição e facilitação intracortical reduzida, enquanto aqueles com SFM-SDDSEA apresentaram aumento significativo da facilitação na área cortical motora contralateral ao hemicorpo com dor mais intensa; houve relação entre estes valores e as escores clínicos.

Apesar de reconhecida desde 1999 (Kaziyama et al., 1999), a SFM-SDDSEA ainda necessita ser melhor caracterizada clinicamente e com exames complementares. Na presente casuística, os doentes com SFM ou SFM-SDDSEA apresentaram características sociodemográficas e clínicas semelhantes entre si, ou seja, doentes de ambos os grupos apresentaram idade, condição laboral, sócio-econômica e educacional similares. Em ambos os grupos, a dor instalou-se de modo semelhante e a ocorrência da doença nos membros das famílias e os sintomas associados esteve igualmente presente nos doentes com SFM-SDDSEA ou SFM “clássica”. (Pellegrino et al., 1989; Raphael, 2004; Buskila, 2005).

A intensidade da dor foi moderada a intensa e o modo de instalação mais comum foi a de dor localizada que evoluiu para a dor difusa nos doentes com SFM-SDDSEA. Os traumatismos físicos e os estressores emocionais foram os desencadeantes mais frequentes da dor. Havia queixas de sono leve, não restaurador, artralgia e déficit de memória e de

concentração em mais de 80% dos casos, tal como apontados pelos membros do CAR em 2010 (Wolfe et al., 2010).

A dor espontânea foi estatisticamente semelhante entre os doentes do grupo SFM e SFM-SDDSEA. Também não houve diferença quanto à intensidade da dor espontânea nas diferentes partes do corpo entre os dois grupos. Não ocorreu diferença quando se avaliou a distribuição da dor no corpo. As diferenças evidenciadas no presente estudo foram baseadas em comparações entre o hemicorpo mais e o menos doloroso nos doentes com SFM-SDDSEA e não apenas entre os dimídios direito e esquerdo independentemente do lado onde a dor era mais intensa (Lautenbacher et al., 1994). Nos indivíduos com SFM-SDDSEA a dor espontânea ocorreu no lado esquerdo do corpo mais frequentemente. Este achado poderia relacionar-se à dominância hemisférica para a linguagem, dominância para praxias ou diferenças atencionais (Fonseca et al., 2006).

A SFM causa substancial impacto negativo na qualidade de vida nos doentes (Arnold et al., 2004) quanto aos sintomas e impactos da SFM (QIF), intensidade da dor, interferência da dor na vida dos doentes (IBD), sintomas de humor (HAD) e explorou as diferentes dimensões da dor (QDM) em doentes com SFM “clássica” e SFM-SDDSEA. No presente estudo, não ocorreu diferença significativa entre a intensidade da dor, sintomas de humor ou aspectos da dor entre os dois grupos de doentes. Os doentes com SFM-SDDSEA apresentaram escores do QIF significativamente maiores em relação aos com SFM “clássica”, ou seja, maior impacto da doença e da interferência da dor nas atividades de vida diária. Este achado sugere que o

impacto da SFM-SDDSEA é maior que o da SFM “clássica” e que a carga superior da doença não deve decorrer somente da intensidade da dor ou das anormalidades do humor, mas provavelmente, de outros sintomas a ela relacionados como disfunções executivas, anormalidades do sono e fadiga. Não houve diferença entre as médias dos escores do QDM entre os doentes de ambos os grupos. As palavras mais utilizadas para descrever as dores dos doentes com SFM-SDDSEA foram “apavorante” e “latejante” e, a dos doentes com SFM, “dolorida”, o que sugere que a magnitude do sofrimento físico e mental foi superior nos doentes do primeiro grupo. O uso de escalas e questionários sobre dor nos estudos sobre o perfil psicofísico em doentes com SFM é muito variado. As escalas mais utilizadas são a EVA (Petzke et al., 2003; Smith et al., 2008; Klauenberg et al., 2008), o HADS (Klauenberg et al., 2008), QDM (Petzke et al., 2003) e o QIF (Desmeules et al., 2003). Em alguns estudos avaliaram-se a presença de sintomas de dor neuropática nesta população com o inventário de sintomas de dor neuropática (Üçeyler et al., 2013). Poucos estudos incluíram avaliações pormenorizadas dos sintomas sobre humor, fadiga, catastrofismo e déficits cognitivos (Geisser et al., 2003).

Antes mesmo de se reconhecer a SFM-SDDSEA como entidade específica, alguns autores haviam descrito casuísticas envolvendo doentes que apresentavam sintomas e sinais assimétricos. No entanto, até o presente, não se caracterizaram ou se avaliaram estes doentes de modo mais aprofundado (Kaziyama et al., 1999). Yunus et al. (1981) observaram que havia doentes com dor predominante ou exclusivamente em um

hemicorpo mas os excluíram de suas análises. Outros autores admitiram que parcela significativa de doentes com SFM pudesse apresentar dor assimétrica (Lautenbacher et al., 1994). Estes dados sugerem que provavelmente indivíduos com SFM-SDDSEA também foram incluídos em ensaios clínicos como doentes com SFM (Lautenbacher et al., 1994). De acordo com os resultados das avaliações realizadas no presente estudo, a média dos limiares de evocação de dor entre os hemicorpos direito e esquerdo não foram diferentes entre si. Entretanto, evidenciou-se quando se considerou o hemicorpo mais e o menos doloroso. Portanto, é necessário avaliar-se individualmente estes doentes para que as diferenças sejam conhecidas e analisadas de modo apropriado.

A alodínea mecânica à pressão (profunda) é uma das características principais dos PDs de doentes com SFM conforme revelam vários estudos (Lautenschlager et al., 1991; Granges, Littlejohn, 1993; Lautenbacher et al., 1994; Gibson et al., 1994; Kosek; Hansson, 1996; Kosek et al., 1997; Carli et al., 2002; Geisser et al., 2003; Landis et al., 2004; Maquet et al., 2004; Sanddberg et al., 2005). Esta é a anormalidade da sensibilidade mais consistente de acordo com os estudos clínicos (Arroyo; Cohen, 1993; Lautenbacher et al., 1994; Gibson et al., 1994; Kosek et al., 1996; Lorenz et al., 1996; Kosek et al., 1997; Lautenbacher; Rollman, 1997; Geisser et al., 2003; Petzke et al., 2003; Staud et al., 2005). Com a utilização de dispositivos para se avaliar o limiar de dor induzida com estímulos pressóricos (algiômetros mecânicos), evidenciou-se que ocorre hiperssensibilidade em ampla regiões do corpo e não apenas nos locais

incluídos nos critérios do CAR 1990 (Scudds et al., 1987; Quimby et al., 1988; Mikkelsen et al., 1992; Wolfe et al., 1995; Sorensen et al., 1998; Petzke et al., 2001). É interessante ressaltar que os PDs são pontos naturalmente mais sensíveis aos estímulos mecânicos, ou seja, os limiares de dor evocados com a pressão são menores tanto em doentes com SFM e em voluntários saudáveis (Scudds et al., 1987; Tunks et al., 1988; Wolfe et al., 1990; Smythe et al., 1992; Granges; Littlejohn, 1993a; Staud et al., 2001). Isto significa que existe limiar reduzido para a evocação de dor com estímulos pressóricos difusamente no corpo de doentes com SFM e não somente nas áreas onde se encontram os PGs ou PDs do CAR (Landis et al., 2004; Maquet et al., 2004). Deste modo, os PDs nos doentes com SFM seriam, de fato, regiões com menor limiar de dor na população em geral, mas os limiares são mais marcantes nos doentes acometidos. Em muitos estudos não se evidenciou relação entre a intensidade de dor evocada nos PGs e o quadro de dor difusa espontânea nos doentes com SFM. Outros estudos demonstraram que a melhora de dor proporcionada com tratamento acompanhou-se de aumento do limiar doloroso evocada com pressão (McCain, 1986; Scudds et al., 1989; Vaeroy et al., 1989; Lautenschlager et al., 1991). O fenômeno de alodínea é definido como evocação da dor com estímulos não dolorosos, ou seja, subliminares em determinadas regiões do corpo, o que sugere que estímulos com intensidade inferior ao do limiar para gerar dor a desencadeiem (Nielsen; Henriksson, 2007; Teixeira, 2009).

Os limiares de geração da dor nos tecidos profundos com estímulos mecânicos aplicados do PDs documentados com algômetro nos doentes

com SFM “clássica” ou SFM-SDDSEA foram inferiores aos dos voluntários saudáveis significa que há alodínea e, quiçá hiperalgesia, ou seja, sensibilização neuronal nestes doentes (Kosek et al., 1995). Os doentes com SFM-SDDSEA apresentaram assimetria quanto aos limiares de evocação de dor com estímulos pressóricos entre o hemicorpo mais e o menos doloroso. Este achado sugere que a sensibilização neuronal ocorre na SFM-SDDSEA, mas com particularidades quanto ao hemicorpo mais ou menos sintomático. Os conceitos iniciais sobre sensibilização central foram elaborados com achados extraídos de doentes com dor neuropática somados aos dados oriundos de modelos experimentais (Campbell; Meyer, 2006; Latremoliere; Woolf, 2009), ulteriormente estes achados também foram evidenciados em doentes com dor nociceptiva ou inflamatória crônica e síndromes disfuncionais como a migrânea ou em SFM (Wolfe et al., 2011). A sensibilização central corresponde a um estado de hiperexcitabilidade anormal dos neurônios nociceptivos centrais que geram não somente percepções aumentadas quando da aplicação de estímulos nociceptivos como também percepção anormais frente a estímulos não dolorosos. Possivelmente, este fenômeno dependa menos nos seus estágios iniciais, da hiperatividade das fibras amielínicas do tipo C. Em condições normais, aminoácidos excitatórios, como o glutamato, liberados pelos aferentes primários no corno posterior da substância cinzenta da medula espinal (CPME) ativam receptores do tipo AMPA (amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxalone cainato). Estes receptores são ativados rapidamente e possibilitam a penetração de íons nos neurônios lá situados, causando despolarização

de sua membrana. Quando ocorre atividade prolongada de neurônios do tipo C, há liberação exagerada de glutamato e deslocamento do íon magnésio que normalmente bloqueia os receptores NMDA (N-metil-D-aspartato) fenômeno que possibilita a penetração intracelular massiva de íons cálcio no que altera profundamente a expressão gênica, a atividade elétrica celular e modificações estruturais prolongadas (ativação de proteinocinases intracelulares dependentes de cálcio, fosforilação das proteínas da membrana). Outros fatores são responsáveis pela modulação dos efeitos da liberação exagerada de glutamato no interstício do CPME, como a co-liberação de sP, fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) e a expressão de canais de sódio do tipo 1.3. Demonstrou-se recentemente que doentes com SFM apresentam evidências de lesão nervosa periférica quando comparados a doentes com depressão maior e voluntários saudáveis (Üçeyler et al., 2013). Üçeyler et al. (2013) observaram que doentes com SFM apresentaram redução da densidade de inervação intraepidérmica de fibras nervosas, potenciais evocados menores e redução de limiares de dor. Estes dados sugerem que, em alguns doentes com SFM, hiperexcitabilidade de fibras C periféricas, possivelmente secundária a neuropatia de pequenas fibras, seria capaz de levar a estado de sensibilização central (Üçeyler et al., 2013). No entanto, a estrutura responsável pela geração de potenciais ectópicos poderia ser o axônio, e não a terminação nervosa livre.

Em estudo experimental (Sun et al., 2012), mostrou-se que falha de condução seria um processo fisiológico que ocorre nos aferentes primários e

que seria responsável por filtragem contínua de estímulos nociceptivos viajando pelas fibras C. Em casos de neuropatia de fibras finas, a hiperexcitabilidade neuronal que levaria a sensibilização central seria causada não somente por potenciais ectópicos ou despolarização de terminações nervosas livres, mas igualmente por uma redução patológica da falha de condução.

Além da sensibilização central, outros processos ocorrem na SFM que podem levar a ocorrência de dor espontânea e redução de limiares de dor. Dentre eles há os mecanismos neuro-humorais relacionados a microglia. Lesões do SNC causam ativação da microglia no CPME ipsilateral à lesão. Esta representa 5 a 10% das células gliais e o equivalem os macrófagos periféricos, ou seja, pertencem ao sistema imunitário (Watkins et al., 2001; 2003). As células da microglia ativadas sofrem profundas modificações quanto à expressão genética e produção de proteínas, e liberam mediadores pró-inflamatórios que agem em receptores P2X4 (ATP), MAPK (proteínocinase p38) P2Y e de fractalinas dos neurônios pró-nociceptivos (Kobayashi et al., 2008). Estes processos levam a modificação da expressão gênica de peptídeos e proteínas responsáveis pela resposta celular a estresse e resposta a lesões externas. Outro importante processo responsável pela hiperalgesia em doentes com dor crônica é a desinibição segmentar. Lesões em nervos periféricos causam redução da concentração de ácido- δ -amino-butírico (GABA) no CPME. O GABA é potente inibidor neuronal. A ativação dos receptores GABA-A hiperpolariza a célula e a frequência dos disparos neuronais. A disfunção ou a morte de interneurônios

inibitórios GABAérgicos no CPME poderia causar desinibição neuronal relacionada ao aumento da transmissão pró-nociceptiva glutamatérgica. Postulou-se recentemente que, em situações de desinibição central, neurotransmissor inibitório como o GABA poderiam exercer efeito excitatório. Demonstrou-se que um co-transportador potássio-cloro (CCK2) disfuncionante perderia a capacidade de manter o meio intracelular com concentrações baixas de cloro; as baixas concentrações em condições fisiológicas são necessárias para a célula abrir os canais de cloro para hiperpolarizar (inibir) o neurônio ao receber moléculas de GABA o que possibilita exercer seu papel modulador na hiperestimulação nociceptiva. Em casos de dor crônica, a deficiência de CCK2 permitiria que houvesse acúmulo excessivo de cloro que, por sua vez, se acumula no interior da célula de modo que, quando seus canais são abertos pelo GABA, pouco cloro penetraria no citoplasma reduzindo seu poder inibitório. Em casos extremos, pode ocorrer o escoamento de cloro da célula, de modo a ocorrer de modo paradoxal, ou seja, a despolarização neuronal pela ativação GABAérgica, que contribui para o estado de desinibição segmentar. A anormalidade da atividade dos transportadores CCK2 é causada pela ativação da microglia e secreção de BDNF mediado pelo acoplamento de ATP aos receptores P2X4 (Coull et al., 2003; 2005).

Outro fator responsável pela manutenção da dor nestes doentes são alterações de controles modulatórios rostrocaudais. Há uma rede neural complexa que incluem as estruturas corticais, talâmicas, do tronco encefálico e tratos rostrocaudais presentes nos funículos dorsolaterais da medula

espinal que modulam a integração de estímulos dolorosos em diversos níveis do neuro-eixo. Na substância cinzenta periaquedutal mesencefálica (SCPM) ON que ao serem ativadas facilitam a ativação dos neurônios do CPME por estímulos dolorosos, ao passo que células OFF bloqueiam este processo. O equilíbrio entre estes dois sistemas depende da influência de diversas substâncias como opióides endógenos produzidos não somente na SCPM, mas em diversas outras estruturas encefálicas, colecistocinina e diversos outros neurotransmissores. Estes neurônios apresentam projeções até o bulbo rostral ventro-medial, onde se alocam os núcleos serotoninérgicos que se projetam difusamente para o córtex cerebral e medula espinal além do lóco cerúleo, estrutura pontina responsável pela produção da maior quantidade de noradrenalina e que apresenta projeções difusas para o neuro-eixo. As projeções caudais destes neurônios alcançam o CPME e modulam a ativação dos neurônios aí presentes. Lesões teciduais causam várias alterações no sistema nociceptivo, incluindo-se a neuroplasticidade. Em casos extremos, como ocorre após a amputação de um membro, ocorre intensa reorganização neuronal da córtex cerebral que representa a região na ativação dos neurônios presentes. Lesões teciduais causam várias alterações no sistema nociceptivo incluindo-se a neuroplasticidade. Em casos extremos, como ocorre após a amputação de um membro, ocorre intensa reorganização neuronal do córtex cerebral que representa a região desaferentada, resultando em modificações dos mapas corpóreos relacionados ao membro amputado e regiões vizinhas a ela. As lesões dos nervos periféricos causam degeneração das suas projeções

centrais (degeneração transganglionar) e dos neurônios de segunda ordem presentes na medula espinhal (degeneração transináptica). Woolf et al. (1991) observaram que após a lesão de um nervo periférico, as fibras mielinizadas calibrosas (que veiculam estímulos táteis) que normalmente projetam-se nas lâminas III e IV situadas profundamente no CPME apresentam brotamento neuronal e passam a fazer sinopse na lâmina do CPME onde habitualmente ocorrem as sinapses dos aferentes primários com seus respectivos neurônios nociceptivos. Este poderia ser o substrato anatômico que explicaria a ocorrência de alodínea mecânica, condição em que os estímulos táteis não dolorosos desencadeiam dor. Apesar de atraentes, os estudos iniciais não foram replicados, e há dúvidas sobre a importância deste mecanismo (Woolf et al., 1999).

Lautenbacher e Rollman (1993) admitem que o comportamento de “hipervigilância” nos indivíduos com tendência perceptiva, caracterizada como aumento dos estímulos com caráter aversivo, predisponha-os a apresentar SFM. Granges e Littlejohn (1993a) observaram que os estresses e a ansiedade contribuem, em decorrência da modificação na modulação central, para ampliar a sensibilidade localizada e gerar as dores musculares. Yunus (1992) sugere que ocorre a desregulação serotoninérgica em doentes com SFM, do que resultaria déficit da inibição nociceptiva e acentuação da facilitação nociceptiva.

Os doentes com SFM-SDDSEA avaliados na presente pesquisa não apresentavam magnitude dos limiares de percepção dos estímulos exteroceptivos entre o hemicorpo mais e menos sintomático comparados a

voluntários saudáveis. Os doentes com SFM-SDDSEA com dor mais intensa no hemicorpo esquerdo apresentaram bilateralmente menores limiares de detecção ao frio e ao quente em relação aos indivíduos normais.

Frequentemente ocorrem hipoestesia tátil e a alodínea mecânica em doentes com dor crônica. Apesar de a hipoestesia tátil ser bastante evidente nesses casos, ela frequentemente é negligenciada (Moriwaki; Yuge, 1999; Mailis-Gagnon; Nicholson, 2010). Alguns autores observaram hiperalgesia cutânea nas áreas de dor referida, fenômeno central decorrente dentre outros mecanismos, à sensibilização dos neurônios do SNC (Kellgren, 1938, Hardy et al., 1950; Feinstein et al., 1954; Teixeira, 2009). Entretanto, outros não constatarem estas anormalidades evidenciaram hipalgesia evocada com pressão aplicada na região de dor referida (Steinbrocker et al., 1953; Graven-Nielsen et al., 1997; 1998). Granges e Littlejohn (1993) observaram alterações do limiar de dor para evocação de dor com a aplicação de estímulo quente ou mecânicos no hemicorpo direito. Os limiares para evocação de dor com estímulos quentes são determinados pela atividade dos nociceptores cutâneos, mas não dos nociceptores musculares. A diferença entre os limiares de dor evocada com estímulos quentes entre os doentes com SFM-SDDSEA e os do grupo controle parece ser causada por anormalidades presentes no SNC, uma vez que ocorreriam alterações dos limiares de detecção térmica que são mais raramente relatados em doentes com SFM caso o mecanismo de sua ocorrência fosse exclusivamente periférica como em casos de neuropatias distais. Gibson et al. (1994) estimularam tegumento da mão de doentes com SFM com laser de CO₂ e

observaram redução no limiar para evocar-se dor nociceptiva em relação aos indivíduos do grupo controle saudáveis. No presente estudo não se encontraram diferenças significativas entre os limiares térmicos entre doentes com SFM e indivíduos voluntários saudáveis. Estes achados estão de acordo com os de Lautenbacher et al. (1994), que ao avaliarem as respostas frente à estimulação não dolorosa (limiares de detecção de estímulos quentes, frios e corrente elétrica) não observaram diferenças significativas entre doentes com SFM e indivíduos saudáveis. Tal como observado no presente estudo, Berglund et al. (2002), não encontraram diferenças entre os limiares de detecção térmica (frio e quente) na eminência tenar de doentes com SFM e voluntários normais. Neste estudo, os limiares para evocação de dor com estímulos frios ou quentes e os limiares de tolerância térmica estavam reduzidos em doentes com SFM em relação a número muito reduzido de voluntários saudáveis (Berglund et al., 2002). Sabe-se que a tolerabilidade à dor é influenciada pelo estado psicológico dos doentes com SFM (Gracely et al., 2003). Há mais somação temporal (sensação de dor aumentada com as repetições breves de estímulos dolorosos a 0,3 a 1,0 Hz) decorrente do fenômeno de reação à estimulação repetitiva das fibras que gera este fenômeno em que os neurônios do CPME reagem à estimulação repetitiva das fibras C (Smith et al., 2008). Discordando destes autores e dos achados do presente estudo, Desmeules et al. (2003) observaram que doentes com SFM apresentavam alodínea frente a estímulos térmicos (quentes ou frios), estímulos mecânicos profundos e elétricos. Evidenciaram que os doentes apresentavam limiares

do reflexo nociceptivo de retirada reduzidos. Este reflexo mensura a amplitude de flexão do músculo semitendinoso (retirada em flexão do membro inferior) após a aplicação de estímulos elétricos com intensidades crescentes no território de inervação do nervo sural na face lateral do pé e depende da ativação das fibras aferentes A-delta que após sinapse isolada na medula espinal ativa as fibras motoras alfa (Willer et al., 1977). O reflexo é marcador do grau de excitabilidade segmentar em determinado segmento da medula espinal; seu limiar é considerado o marcador mais fidedigno do limiar de dor (nocicepção) (Desmeules et al., 2003). A redução do limiar de aparecimento do RIII, como também este reflexo é denominado, está de acordo com o estado de alodínea observado nestes doentes, pois não é influenciado por outras variáveis como fadiga, desatenção e estado de hipervigilância que influenciam os testes dependentes do período do tempo de reação como observado com o TQS tradicional.

Na maioria dos estudos sobre o perfil psicofísico com o uso do TQS em doentes com SFM avaliou-se a sensibilidade superficial. Sorensen et al. (1998) realizaram estímulos intramusculares repetitivos em doentes com SFM e observaram que havia redução do limiar doloroso, indicando que o processo de somação temporal era anormal. Evidenciaram também aumento da intensidade da dor e da área de hiperalgesia secundária após a injeção intramuscular hipertônica, que indica que havia sensibilização temporal anormal nestes doentes. Doentes com SFM que inicialmente apresentavam limiares de dor evocada com estímulos elétricos semelhantes ao observado nos indivíduos normais passaram a apresentar redução destes limiares após

a aplicação de estímulos elétricos tônicos. Estes achados sugerem que os estímulos tônicos são capazes de desencadear respostas modulatórias descendentes em indivíduos saudáveis, fenômeno que ocorre de modo anormal em doentes com SFM (Lautenbacher; Rollman, 1997). Este achado sugere que haja deficiência do sistema inibitório da nocicepção nos doentes com SFM (Julien et al., 2005). Carli et al. (2002) avaliaram doentes com SFM apenas, doentes com SFM associada a doenças reumatológicas e outras condições dolorosas difusas com ou sem dor em mais de 11 PDs. Observaram redução do limiar de dor evocada com pressão em todos os doentes com SFM associada ou não a doença reumatológica naqueles doentes com SFM os limiares de dor evocada por estímulos estavam reduzidos, sugerindo que doentes com SFM teriam o mesmo perfil psicofísico independentemente da presença ou não de outras morbididades associadas (doenças reumatológicas). De acordo com este estudo, a existência de um contínuo clínico em que a presença de SFM associada ou não a doença inflamatória sistêmica, associa-se a alterações de sensibilidade semelhantes sob a visão psicofísica. No presente estudo, os doentes com SFM clássica e SFM-SDDSEA apresentaram diferenças fundamentais quanto aos limiares de dor evocada com pressão, em particular quanto à sua simetria, o que sugere que talvez sejam polos de um contínuo ou mesmo entidades clínicas distintas.

Lautenbacher et al. (1994) observaram que os limiares de dor evocada com pressão eram reduzidos nos PDs de doentes com SFM em relação aos do grupo controle. No entanto, PDs apresentaram para

evocação de dor com estímulos térmicos ou elétricos aumentados em relação aos PDs dos indivíduos do grupo controle. Os autores não encontraram relação significativa entre os limiares avaliados com TQS e as características clínicas da dor.

Doentes com SFM avaliados por Klauemberg et al. (2008) apresentaram LDPs inferiores a indivíduos deprimidos e voluntários normais. Avaliaram as assimetrias entre os valores de TQS em indivíduos normais, doentes com depressão e doentes com SFM; os indivíduos deprimidos apresentavam marcante simetria, ao passo que doentes com SFM apresentaram assimetria quanto aos limiares de detecção térmica dos estímulos frios e quentes, limiares de dor evocada com estímulos frios nos membros superiores. Em todos os casos, o limiar de dor era mais baixo no hemisfério esquerdo. Os indivíduos normais apresentaram limiares de detecção mecânica mais elevada no hemisfério direito. Na presente casuística, a maior parte dos doentes apresentava dor predominante à esquerda e limiares para evocação de dor reduzidos no mesmo hemisfério. Klauemberg et al. (2008) observaram assimetria de evocação de percepção exteroceptiva documentada com o TQS em indivíduos com SFM. Em alguns estudos, a lateralidade foi ignorada e não há informações sobre os hemisférios aferidos com o TQS (Berglund et al., 2002). Rommel et al. (1999) observaram que mais de um terço dos doentes com Síndrome Complexa de Dor Regional Tipo I (SCDR-I), ou seja sem lesão nervosa periférica apresentava déficit sensitivo em um hemisfério ou anormalidades sensitivas no quadrante superior do corpo. Nos doentes com déficit sensitivo

generalizado, o limiar de detecção do frio analisado com o TQS foi menor, enquanto que o limiar de detecção dos estímulos quentes e de dor evocado com estímulos quentes eram maiores no hemicorpo ipsilateral afetado em relação ao contralateral. Concluíram que o déficit sensitivo em um hemicorpo nestes doentes, provavelmente, relacionava-se às alterações no processamento de eventos nocivos no tálamo e apresentava relação clínica com plasticidade cerebral subcortical decorrente da dor crônica.

Lautenbacher e Rollman (1997) demonstraram que voluntários normais também podem apresentar assimetria de percepção exteroceptiva com o TQS, tal como observada na presente pesquisa em relação aos limiares de detecção vibratória em voluntários saudáveis. É interessante ressaltar que apesar de os doentes com SFM apresentarem deficiência significativa da atividade dos sistemas supressores endógenos da dor, os estímulos nociceptivos fásicos de curta duração não foram capazes de ativar este sistema o que, em muitas circunstâncias manteve os limiares de sensibilidade na faixa dos valores normativos.

Em um único estudo foram avaliados doentes com SFM assimétrica, denominada pelos autores de síndrome hemissensitiva. da Silva et al. (2013) quantificaram o padrão dos limiares de sensibilidade, olfato e gustação em doentes com SFM “clássica”, com forma assimétrica da SFM (síndrome hemissensitiva) e voluntários saudáveis; observaram que os limiares de sensibilidade não dolorosa foram normais nos doentes com síndrome hemissensitiva em relação aos voluntários saudáveis, mas os limiares de dor superficial evocada com estímulos mecânicos foram mais elevados nos

doentes com síndrome hemissensitiva. Estas alterações ocorreram bilateral e simetricamente nos doentes com síndrome hemissensitiva. Neste estudo evidenciaram-se maiores alterações das sensibilidades térmica e mecânica não dolorosa, que ausência da assimetria quanto aos limiares dolorosos mecânicos superficiais nos doentes com quadro assimétrico. Esta diferença pode dever-se não somente ao número maior de doentes e voluntários saudáveis incluídos no presente estudo, mas também a diferenças metodológicas relacionadas à execução do TQS. No presente estudo as análises foram realizadas sobre as eminências tenares como em outros estudos, (Hurtig et al., 2001; Petzke et al., 2003; Desmeules et al., 2003; Klauemberg et al., 2008) realizou-se análise dos achados do exame do TQS em regiões não relacionadas aos PDs ou localizadas nos territórios de dor referida, de modo que a presença de hiperalgesia secundária não interferisse nos achados de limiares de sensibilidade. No estudo de da Silva et al. (2013) as análises foram realizadas em diversas regiões do corpo e da face, atitude que aumenta a região de avaliação e enriquece o estudo, mas inclui áreas potencialmente afetadas por geradores periféricos de dor, como PDs e áreas de dor referida. Nas áreas de dor referida há alteração neurovegetativa significativa, que altera localmente os evocada com estímulos mecânicos (Teixeira et al., 2001c). A inclusão de diversos pontos de análise prolonga a duração do TQS o que pode adicionar comprometer o resultado do período de tempo de reação devido à fadiga e à desatenção. No presente estudo, as diferenças foram evidentes quando foram segregados os achados da avaliação da sensibilidade dos doentes com

SFM-SDDSEA no hemicorpo com dor mais intensa e em relação aos do hemicorpo com dor menos intensa. A mera divisão por dimídios não considera esta particularidade, pois pode, por exemplo, agrupar doentes com dor mais intensa à direita com doentes com dor mais intensa à esquerda. Cumpre salientar que os resultados do presente estudo revelaram ausência de diferença entre os hemicorpos quando as análises foram segregadas por dimídio. Quando se compararam as análises das avaliações com o TQS entre o hemicorpo mais e menos doloroso dos doentes com SFM-SDDSEA evidenciou-se no hemicorpo mais doloroso os limiares para a evocação da dor com pressão foram semelhantes aos dos indivíduos com SFM “clássica”, ao passo que o hemicorpo menos doloroso, os limiares foram menos elevados e mais próximos aos dos voluntários saudáveis. Achados sugerem que os doentes com SFM-SDDSEA apresentam de acordo com o TQS, quadro de “fibromialgia de hemicorpo”.

A EMT foi utilizada inicialmente nos laboratórios de neurofisiologia para a mensuração de potenciais evocados motores em doentes acordados de modo não invasivo e permitiu avaliar funcionalmente as vias corticoespinais de modo indolor. No início do presente século, surgiram as primeiras publicações sobre o valor da análise dos potenciais evocados motores como marcadores da excitabilidade cortical (EC) motora. Demonstrou-se que a aplicação de sessões de EMTr de frequência elevada sobre o couro cabeludo que cobre o córtex motor aumentava a amplitude do potencial evocado motor, ao passo que as estimulações com baixa frequência resultavam em efeito oposto (Wassermann et al., 1993). Em

estudos subsequentes demonstrou-se que o aumento da EC poderia alterar-se com a ativação, o que significa que o método possibilita analisar o mecanismo de ação de fármacos que atuam em canais iônicos.

O desenvolvimento de equipamentos mais modernos de EMT tornou possível a realização de novos tipos de medidas da EC. Baseando-se em dados experimentais (Krnjević et al., 1966a; b; c), evidenciou-se que a administração de pulsos com baixas intensidades (chamados condicionantes) aplicados 1 a 4 ms antes de um segundo pulso com intensidade suficiente para despolarizar um neurônio e denominado de pulso teste, modulava-o. Isto significa que o pulso teste precedido pelo pulso condicionante apresenta amplitude de resposta motora reduzida. De modo inverso, observou-se que a aplicação de um mesmo pulso condicionante com amplitude baixa 10 a 15 ms antes do pulso teste causava notável aumento da amplitude da resposta motora do segundo pulso. Essas medidas neurofisiológicas passaram a ser realizadas na prática clínica com o desenvolvimento das máquinas de EMT e possibilitaram a realização das medidas da EC. Há mais de 25 medidas de EC (de Andrade, 2013). As mais estudadas dentre estas são o limiar motor de repouso, o potencial evocado motor e a sua curva de recrutamento, a inibição intracortical de intervalo curto (IICIC) e a facilitação intracortical (FI). As medidas dos parâmetros da EC são realizadas de maneira não invasiva e duram poucos minutos para sua execução. Algumas se mostraram mais reprodutíveis e melhor relacionadas com os fenômenos clínicos, incluindo-se a correlação entre as modificações das medidas da EC e a maior propensão à ocorrência de

crises convulsivas em epiléticos ou sintomas depressivos em doentes deprimidos.

Salerno et al. (2000) demonstraram que doentes com SFM apresentavam diversas alterações da EC relacionadas, possivelmente, às unidades neuronais GABAérgicas e seus receptores A e B. Entretanto, não investigaram correlações entre os achados clínicos dos doentes com as alterações da EC. Lefaucheur et al. (2006) observaram inibição intracortical defeituosa em doentes com dor neuropática e que houve correlação entre a analgesia e a restauração da inibição intracortical originalmente baixa. Há evidências de que estas medidas podem constituir marcadores objetivos do grau de disfuncionamento cortical em doentes com dor neuropática e que talvez possam ser utilizadas para monitorar os efeitos do tratamento. Isto significa que, além de possibilitar a mensuração objetiva e rápida dos parâmetros de funcionamento do córtex motor de modo não invasivo, a EMT revelou que esses parâmetros são dinâmicos e modificam-se paralelamente à melhora da dor. Mhalla et al. (2009) observaram inibição e facilitação intracorticais anormalmente baixas nos doentes com SFM e correlação entre estas alterações e os sintomas clínicos da SFM como fadiga, catastrofismo (dramatização) e anormalidades do humor. Cumpre ressaltar que as alterações observadas nos doentes com SFM foram simétricas entre os hemisférios cerebrais e se influenciaram com tratamento com psicotrópicos. Em outro estudo, Mhalla et al. (2011) confirmaram estes achados e demonstraram que as alterações da inibição e facilitação intracorticais foram parcialmente restauradas à medida que a dor foi tratada e que houve relação

elevada entre a restauração da IIC e a melhora da intensidade da dor. Estes achados salientam que os parâmetros da EC não somente espelham os processos biológicos correlacionados à SFM, como são sensíveis a seu tratamento. Há, portanto, disfunções nos mecanismos excitatórios e inibitórios do córtex motor em doentes com SFM. Essas sustentam a hipótese dos mecanismos centrais da ocorrência de dor nestes casos. A inibição intracortical depende da atividade das unidades interneuronais GABAérgicas (GABA-A) que interligam neurônios das camadas superficiais do córtex motor com interneurônios das camadas três que modulam inibitoriamente a eferência cortical superficial de modo fisiológico (Di Lazzaro; Ziemann, 2013). A deficiência das redes inibitórias relaciona-se à ocorrência de dor crônica, em especial das síndromes disfuncionais (Brighina et al., 2013, Woolf, 2011).

Observou-se que a EC dos doentes com SFM-SDDSEA no presente estudo está alterada em relação aos voluntários saudáveis de modo semelhante observado nos doentes com SFM. No entanto, não há assimetria entre os hemisférios nos doentes com SFM, tal como observado nos casos da SFM-SDDSEA. Nos doentes com SFM foi evidenciado aumento bilateral do limiar de repouso motor associadamente a decréscimo da reação supraliminar e da facilitação intracortical e intervalo de inibição intracortical de curto intervalo (Mhalla et al., 2010). Os doentes com SFM-SDDSEA apresentaram aumento significativo da facilitação intracortical no córtex contralateral ao do hemicorpo onde a dor era mais intensa que os doentes com SFM “clássica”.

A amplitude do potencial evocado motor a 140% do LMR foi também significativamente mais elevada em doentes com SFM-SDDSEA em relação aos com SFM “clássica”. Não se evidenciaram diferenças entre os sexos, lateralidade ou dominância e os parâmetros da EC em adultos saudáveis (Cueva Moscovo, 2012). No presente estudo, as alterações da EC correlacionaram-se significativamente com os parâmetros clínicos como os escores de QIF e a interferência da dor nas atividades da vida diária, o que revela que não se trata somente de epifenômenos corticais, mas sim de parâmetros que guardam íntima relação com o quadro de dor e provavelmente com a fisiopatologia dos fenômenos dolorosos. Entretanto, ainda não foi estabelecido se as medidas da EC são específicas. Não se sabe se se alteram do mesmo modo em diferentes tipos de dor, ou se existem “assinaturas” exclusivas para cada padrão de síndrome dolorosa. Especula-se que talvez possam ser utilizadas para estratificar doentes de modo clinicamente relevante, para detectar-se “respondedores” a determinadas intervenções terapêuticas ou tratamentos farmacológicos e acompanhar a eficácia dos tratamentos ou mesmo orientar a seleção dos procedimentos terapêuticos (de Andrade, 2013).

O presente estudo apresentou uma série de limitações. Um deles é que todos os doentes incluídos estavam como é de se esperar em um estudo clínico, sob tratamento farmacológico analgésico e de medicina física. Em sua maioria, os doentes haviam sido medicados com psicotrópicos. Há estudos que sugerem que o uso de analgésicos e psicotrópicos causa alteração discreta nos limiares de detecção de

sensibilidade exteroceptiva ou sobre na EC (Mhalla, 2009). Bär et al. (2013) não evidenciaram diferenças quanto aos limiares sensitivos documentados com o TQS nos doentes deprimidos com e sem tratamento farmacológico. Pode-se também argumentar o tratamento com psicotrópicos foi semelhante nos doentes de ambos os grupos e, deste modo, influenciou os resultados. No entanto, não é possível atestar com segurança se limiares com valência efetiva e as respostas frente aos estímulos supralimiais não tenham sido influenciadas por drogas.

Outra questão que deve ser considerado relaciona-se à algimetria. A algimetria com pressão é frequentemente utilizada sob a premissa de que refletiria a sensibilidade dolorosa evocada à pressão aplicada em tecidos profundos. No entanto, Jensen et al. (1986) observou que ocorreu aumento de 70% nos limiares de dor evocada a pressão após injeção subcutânea de anestésicos locais na região temporal. Além disso, o uso tópico de anestésico local aumentou os limiares de dor evocada com a pressão em 16% dos voluntários saudáveis, tratadas com creme placebo (Kosek et al., 1995). Estes achados podem relacionar-se à redução do decaimento da filtragem axonal fisiológica (Sun et al., 2012) e sugerem que a sensibilidade cutânea influencia os limiares de dor evocada com a pressão, pelo menos, em voluntários saudáveis. No entanto, os achados foram diferentes nos doentes com SFM. Kosek et al. (1995) compararam os limiares de dor evocada com a pressão aplicada em PDs localizados sobre ramos nervosos cutâneos sensitivos, pontos localizados exclusivamente em estruturas ósseas e pontos localizados exclusivamente em músculos. Observaram que

os limiares de dor evocada com a pressão estavam reduzidos nos pontos localizados sobre ramos nervosos em relação aos localizados sobre as estruturas musculares ou ósseas e que a aplicação de anestésico local não modificou os limiares. Estes achados suportam a ideia de que indivíduos com SFM apresentam redução generalizada dos limiares de dor evocada com a pressão que não são restritos àqueles localizados sobre as estruturas musculares e que apresentam interação diferente dos voluntários normais em relação ao estado da sensibilidade superficial.

Um aspecto que deve ser avaliado mais aprofundamente é o relacionado à lateralidade da apresentação da SFM-SDDSEA. Na presente casuística assim como em outros relatos prévios (Klauemberg et al., 2008), o lado esquerdo foi o mais frequentemente acometido pela dor espontânea. Esta preferência poderia relacionar-se à dominância hemisférica. Entretanto, no presente estudo, todas as doentes com SFM-SDDSEA eram destros. Poderia estar relacionada às assimetrias presentes na população geral (Lautenbacher; Rollman, 1997) e encontradas nos voluntários saudáveis no presente estudo. Poderia ainda relacionar-se à dominância atencional espacial, como ocorre em alguns indivíduos com síndrome complexa de dor regional (Rommel et al., 1999).

O presente estudo revelou alterações após avaliação pontual e transversal dos doentes. Aspectos dinâmicos, como a possível translocação temporal de doentes com SFM-SDDSEA para SFM “clássica”, por exemplo, não puderam ser acessados. Ainda não há elementos para se predizer se, em longo prazo, doentes com SFM-SDDSEA teriam prognóstico diferente

dos doentes com SFM ou se doentes com uma destas apresentações clínica poderiam migrar para apresentação com a evolução temporal da doença ou após seu tratamento.

7 CONCLUSÕES

Concluiu-se que, em doentes com SFM-SDDSEA, há:

- 1 Maior impacto negativo nas atividades da vida diária, dor mais intensa e impacto específico dos sintomas relacionados à SFM em relação aos doentes com SFM “clássica” (simétrica).
- 2 Limiares de dor à pressão assimétrica em relação aos doentes com SFM; no lado onde há dor mais intensa, os limiares são semelhantes, ao passo que o lado com dor menos intensa os limiares são mais elevados em relação aos doentes com SFM.
- 3 Há aumento da facilitação intracortical no hemisfério contralateral à dor, achado correlacionado aos escores de impacto negativo nas atividades diárias.
- 4 Características clínicas, psicofísicas e neurofisiológicas sugestivas de entidade clínica diferente da SFM “clássica”.

ANEXO A

AVALIAÇÃO CLÍNICA**Identificação:**

nome, Registro HC, sexo, cor, endereço completo, telefone, profissão, atividade atual, escolaridade, condição atual de trabalho.

Queixa e duração:**Histórico da dor:**

tempo de dor

início (súbito ou insidioso)

Intensidade da dor

localizada ou difusa

localização da dor no corpo, escore dos sintomas de gravidade, sintomas somáticos (conforme o critério diagnóstico do Colégio Americano de Reumatologia de 2010)

traumatismo físico; estresse emocional

familiar com sintoma similar e grau de parentesco.

medicamentos utilizados

Exame físico:

Aferição dos 18 pontos dolorosos, três pontos controles com a utilização do algômetro (segundo critério de classificação do Colégio Americano de Reumatologia de 1990) ANEXO_F

Avaliação da sensibilidade tátil e dolorosa com algodão e agulha, em ambos os hemisférios.

ANEXO B

(IBD - INVENTÁRIO BREVE DE DOR, validado em Português. Ferreira et al., 2011b)

Inventário breve de dor (Daut, Cleeland et al, 1983)

1) Durante a vida, a maioria das pessoas apresenta dor de vez em quando (cefaléia, dor de dente). Você teve hoje, dor diferente dessas?	
1.Sim 2.Não.....	
2) Marque sobre o diagrama, com um X, as áreas onde você sente dor, e onde a dor é mais intensa.

3)Circule o número que melhor descreve a pior dor que você sentiu nas últimas 24 horas.	
Sem dor	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Pior dor possível
4) Circule o número que melhor descreve a dor mais fraca que você sentiu nas últimas 24 horas.	
Sem dor	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Pior dor possível
5) Circule o número que melhor descreve a média de sua dor.	
Sem dor	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Pior dor possível
6) Circule o número que mostra quanta dor ocorre agora.	
Sem dor	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Pior dor possível
7) Que tratamentos ou medicações você está recebendo para dor?	
8) Nas últimas 24 horas, qual a intensidade de melhora proporcionada pelos tratamentos ou medicações. Circule a porcentagem que melhor demonstra o alívio que você obteve.	
Sem alívio	0% 10% 20% 30% 40% 50% 60% 70% 80% 90% 100% alívio completo
9) Circule o número que descreve como, nas últimas 24 horas, a dor interferiu na sua:	
Atividade geral	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Não interferiu	interferiu completamente
Humor	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Não interferiu	interferiu completamente
Habilidade de caminhar	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Não interferiu	interferiu completamente
Trabalho	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Não interferiu	interferiu completamente
Relacionamento com outras pessoas	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Não interferiu	interferiu completamente
Sono	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Não interferiu	interferiu completamente
Apreciar a vida	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Não interferiu	interferiu completamente

ANEXO C

Padrão de dor McGill resumido (Ferreira et al., 2011)				
	fraca	moderada	forte	insuportável
Latejante				
Pontada				
Choque				
Agulhada				
Fina				
Fisgada				
Queimação				
Espalha				
Dolorida				
Cansativa				
Enjoada				
Sufocante				
Atormenta				
Apavorante				
Aborrecida				
Que incomoda				
Insuportável				

ANEXO D

Questionário Sobre o Impacto da Fibromialgia (QIF) (Marques et al., 2006)

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
Zero dez

5 – Quanta dor você sentiu?

Nenhuma _____ Muita dor
Zero dez

6 – Você sentiu cansaço?

Não _____ Sim, muito
Zero dez

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

Descansado(a) _____ Muito cansado(a)
Zero dez

8 – Você sentiu rigidez (ou corpo travado)?

Não _____ Sim, muita
Zero dez

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

Não, nem _____ Sim, muito
um pouco Zero dez

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

Não, nem _____ Sim, muito
um pouco Zero dez

ANEXO E**Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão (EHAD)**

(Marcolino, Mathias, Piccinini Filho et al.)

Este questionário ajudará o seu médico a saber como você está se sentindo. Leia todas as frases. Marque com um "X" a resposta que melhor corresponder a como você tem se sentido na ÚLTIMA SEMANA. Não é preciso ficar pensando muito em cada questão. Neste questionário, as respostas espontâneas têm mais valor do que aquelas em que se pensa muito. Marque apenas uma resposta para cada pergunta.

A 1) Eu me sinto tenso ou contraído:

- 3 () A maior parte do tempo
- 2 () Boa parte do tempo
- 1 () De vez em quando
- 0 () Nunca

D 2) Eu ainda sinto gosto pelas mesmas coisas de antes:

- 0 () Sim, do mesmo jeito que antes
- 1 () Não tanto quanto antes
- 2 () Só um pouco
- 3 () Já não sinto mais prazer em nada

A 3) Eu sinto uma espécie de medo, como se alguma coisa ruim fosse acontecer:

- 3 () Sim, e de um jeito muito forte
- 2 () Sim, mas não tão forte
- 1 () Um pouco, mas isso não me preocupa
- 0 () Não sinto nada disso

D 4) Dou risada e me divirto quando vejo coisas engraçadas:

- 0 () Do mesmo jeito que antes
- 1 () Atualmente um pouco menos
- 2 () Atualmente bem menos
- 3 () Não consigo mais

A 5) Estou com a cabeça cheia de preocupações:

- 3 () A maior parte do tempo
- 2 () Boa parte do tempo
- 1 () De vez em quando
- 0 () Raramente

D 6) Eu me sinto alegre:

- 3 () Nunca
- 2 () Poucas vezes
- 1 () Muitas vezes
- 0 () A maior parte do tempo

A 7) Consigo ficar sentado à vontade e me sentir relaxado:

- 0 () Sim, quase sempre
- 1 () Muitas vezes
- 2 () Poucas vezes
- 3 () Nunca

D 8) Eu estou lento para pensar e fazer as coisas:

- 3 () Quase sempre
- 2 () Muitas vezes
- 1 () De vez em quando
- 0 () Nunca

A 9) Eu tenho uma sensação ruim de medo, como um frio na barriga ou um aperto no estômago:

- 0 () Nunca
- 1 () De vez em quando
- 2 () Muitas vezes
- 3 () Quase sempre

D 10) Eu perdi o interesse em cuidar da minha aparência:

- 3 () Completamente
- 2 () Não estou mais me cuidando como deveria
- 1 () Talvez não tanto quanto antes
- 0 () Me cuido do mesmo jeito que antes

A 11) Eu me sinto inquieto, como se eu não pudesse ficar parado em lugar nenhum:

- 3 () Sim, demais
- 2 () Bastante
- 1 () Um pouco
- 0 () Não me sinto assim

D 12) Fico esperando animado as coisas boas que estão por vir:

- 0 () Do mesmo jeito que antes
- 1 () Um pouco menos do que antes
- 2 () Bem menos do que antes
- 3 () Quase nunca

A 13) De repente, tenho a sensação de entrar em pânico:

- 3 () A quase todo momento
- 2 () Várias vezes
- 1 () De vez em quando
- 0 () Não sinto isso

D 14) Consigo sentir prazer quando assisto a um bom programa de televisão, de rádio ou quando leio alguma coisa:

- 0 () Quase sempre
- 1 () Várias vezes
- 2 () Poucas vezes
- 3 () Quase nunca

ANEXO F

PONTOS DOLOROSOS

Colégio Americano de Reumatologia (Wolfe et al., 1990)

Manual Tender Point Survey (MTPS) (Okifuji et al., 1997)

	direita	Ponto controle	esquerda
Fronte*		1*	
Occipital (inserção do m. suboccipital)	2		3
Trapézio (ponto médio da borda do m. trapézio superior)	4		5
Supraespinhoso (na origem do m. supraespinhal, acima da borda medial da espinha da escápula)	6		7
Glúteo (quadrante látero-superior da região glútea, distalmente a espinha ilíaca)	8		9
Cervical baixa (ligamentos dos processos transversos da C5-C7)	10		11
Segunda costela (junção do músculo peitoral com a articulação costochondral)	12		13
Epicondilo lateral (dois centímetros distal do epicôndilo lateral do cotovelo)	14		15
Dorso do antebraço direito (junção $\frac{2}{3}$ proximal e $\frac{1}{3}$ distal)*		16*	
Unha do polegar esquerdo*		17*	
Trocânter maior (inserção muscular posterior à proeminência trocantérica)	18		19
Joelho (coxim gorduroso proximal e medial da interlinha articular)	20		21

*Pontos-controle

Quadro 3 - Relação dos doentes com SFM de acordo com seu número de ordem (N), iniciais, número do registro no HCFMUSP (RGHC), idade, sexo, cor da pele, escolaridade, profissão, atividade atual e condição atual de trabalho

N	Iniciais	RGHC	Idade	Sexo	Cor	Escolaridade	Profissão	Atividade atual	Condição atual trabalho
1	JAALM	3372189I	57	F	B	média	costureira	costureira	trabalhando
2	BEM	5283689B	57	F	B	média	auxiliar enfermagem	cuidadora	aposentada
3	CWS	13822024I	40	F	B	média	secretária	manicure	trabalhando
4	DSF	77091890B	52	F	B	média	empregada doméstica	do lar	do lar
5	OAS	13671440B	49	F	B	fundamental	cabeleireira	do lar	do lar
6	NROS	3391195F	45	F	P	média	operadora terminal	operadora terminal	trabalhando
7	VCRV	13490373A	59	F	P	fundamental	diarista	do lar	do lar
8	PHTC	3057731E	37	F	B	média	artesanato	artesanato	trabalhando
9	LSS	3256838G	49	F	B	média	do lar	do lar	do lar
10	MCSA	2287680D	50	F	B	média	oficial administrativo	oficial administrativo	trabalhando
11	MFRS	4064683D	50	F	B	fundamental	costureira/bloquista gráfica	do lar	do lar
12	YWH	44203415C	61	F	AM	média	do lar	do lar	do lar
13	ROOP	13495259B	53	F	B	superior	professora de ed. física	do lar	aposentada
14	LMJS	13824984K	55	F	P	média	do lar	do lar	do lar
15	MCSO	3197095B	47	F	P	fundamental	do lar	do lar	do lar
16	AKMIF	77106384J	29	F	B	pós graduação	pesquisadora	pesquisa	trabalhando
17	MLP	3128515J	40	F	P	fundamental	doméstica	doméstica	trabalhando
18	LDS	13842958C	41	F	P	fundamental	cabeleireira	do lar	desempregada
19	MFCP	77108530K	48	F	B	média	gráfica	do lar	do lar

Legenda: F=fem; B= branca; P= preta; AM= amarela

Quadro 4 - Relação dos doentes com SFM-SDDSEA de acordo com seu número de ordem (N), com iniciais, número de registro no HCFMUSP (RGHC), idades, sexo, cor da pele, escolaridade, profissão, atividade atual e condição atual de trabalho

N	Nome	RGHC	Idade	Sexo	Cor	Escolaridade	Profissão	Atividade atual	Condição atual trabalho
1	RSS	77074163K	32	F	B	superior	bióloga	Coordenadora administrativa	auxílio-doença
2	GAO	13773352F	42	F	B	média	vendedora	vendedora	desempregada
3	SCD	77104499H	28	F	B	pósgraduanda	administradora	orientadora educacional	trabalhando
4	NIWS	13684337C	50	F	B	fundamental	auxiliar de produção	auxiliar de produção	auxílio-doença
5	MML	2253753K	45	F	B	média	doméstica	do lar	do lar
6	MMLF	3344160J	56	F	B	fundamental	do lar	do lar	do lar
7	IABS	44115611A	40	F	B	fundamental	doméstica	do lar	desempregada
8	MASC	77113223I	44	F	P	média	crocheteira	crocheteira	trabalhando
9	MFOS	77112807C	43	F	P	fundamental	lavadeira	lavadeira	auxílio-doença
10	VSSP	13593995B	45	F	B	média	escrevente de cartório	do lar	trabalhando
11	RCO	13723243I	35	F	B	fundamental	comerciante	comerciante	trabalhando
12	DVMS	2781423K	55	F	B	fundamental	doméstica	do lar	do lar
13	KRAPS	77106046J	37	F	B	superior	professora	do lar	do lar

Legenda: F=fem; B=branca; P=preta.

9 REFERÊNCIAS

-
- Aaron LA, Burke MM, Buchwald D. Overlapping conditions among patients with chronic fatigue syndrome, fibromyalgia, and temporomandibular disorder. *Arch Intern Med.* 2000;160:221-227.
 - Abeles AM, Pillinger MH, Solitar BM, Abeles M. Narrative review: the pathophysiology of fibromyalgia. *Ann Intern Med.* 2007;146:726-734.
 - Ablin K, Clauw DJ. From fibrositis to functional somatic syndromes to a bell-shaped curve of pain and sensory sensitivity: evolution of a clinical construct. *Rheum Dis Clin North Am.* 2009;35:233-251.
 - Adler G, Gattaz WF. Pain perception threshold in major depression. *Biol Psychiatry.* 1993;34:687-689.
 - Adler GK, Kinsley BT, Hurwitz S, Mossey CJ, Goldenberg DL. Reduced hypothalamic-pituitary-adrenal and sympathoadrenal responses to hypoglycemia in women with fibromyalgia syndrome. *Am J Med.* 1999;106:534-543.
 - Adler GK, Manfredsdottir VF, Creskoff KW. Neuroendocrine abnormalities in fibromyalgia current pain and headache reports. *Curr Pain Headache Rep.* 2002;6:289-298.
 - Adler GK, Geenen R. Hypothalamic-pituitary-adrenal and autonomic nervous system functioning in fibromyalgia. *Rheum Dis Clin North Am.* 2005;31:187-202.
 - Allen RP, Earley CJ. Restless legs syndrome: a review of clinical and pathophysiologic features. *J Clin Neurophysiol.* 2001;18:128-147.

-
- Almodóvar R, Carmona L, Zarco P, Collantes E, González C, Mulero J, Sueiro JL, Gratacós J, Torre-Alonso JC, Juanola X, Batlle E, Ariza R, Font P. Fibromyalgia in patients with ankylosing spondylitis: prevalence and utility of the measures of activity, function and radiologic damage. *Clin Exp Rheumatol*. 2010;28:S33-39.
 - Alonso-Blanco C, Fernández-de-las-Peñas C, Morales-Cabezas M, Zarco-Moreno P, Ge HY, Florez-García M. Multiple active myofascial trigger points reproduce the overall spontaneous pain pattern in women with fibromyalgia and are related to widespread mechanical hypersensitivity. *Clin J Pain*. 2011;27:405-413.
 - Aloush V, Ablin JN, Reitblat T, Caspi D, Elkayam O. Fibromyalgia in women with ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int*. 2007;27:865-868.
 - American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4th edition. Text revision (DSM-IV-TRTM). Washington DC: APA Press; 2000.
 - Annemans L, Wessely S, Spaepen E, Caekelbergh K, Caubère JP, Le Lay K, Taïeb C. Health economic consequences related to the diagnosis of fibromyalgia syndrome. *Arthr Rheum*. 2008;58:895-902.
 - Arendt-Nielsen L, Graven-Nielsen T, Svensson P, Jensen TS. Temporal summation in muscles and referred pain areas: an experimental human study. *Muscle Nerve*. 1997;20:1311-1313.
 - Arendt-Nielsen L, Graven-Nielsen T. Central sensitization in fibromyalgia and other musculoskeletal disorders. *Curr Pain Headache Rep*. 2003;7:355-61.

-
- Arendt-Nielsen L, Henriksson KG. Pathophysiological mechanisms in chronic musculoskeletal pain (fibromyalgia): the role of central and peripheral sensitization and pain disinhibition. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*. 2007; 21:465-480.
 - Arendt-Nielsen L, Yarnitsky D. Experimental and clinical applications of quantitative sensory testing applied to skin, muscles and viscera. *J Pain*. 2009;10:556-572.
 - Armero P, Muriel C, Santos J, Sánchez-Montero FJ, Rodríguez RE, González-Sarmiento R. Bases genéticas del dolor. *Rev Soc Esp Dolor*. 2004;11:444-445.
 - Arnold LM, Keck PEJ, Welge JA. Antidepressant treatment of fibromyalgia: A meta-analysis and review. *Psychosomatics*. 2000;41:104-113.
 - Arnold LM, Hudson JI, Hess EV, Ware AE, Fritz DA, Auchenbach MB, Starck LO, Keck PE Jr. Family study of fibromyalgia. *Arthr Rheum*. 2004;50:944-952.
 - Arnold LM, Lu Y, Crofford LJ, Wohlreich M, Detke MJ, Iyengar S, Goldstein DJ. A double-blind, multicenter trial comparing duloxetine with placebo in the treatment of fibromyalgia patients with or without major depressive disorder. *Arthritis Rheum*. 2004;50:2974-2984.
 - Arnold LM, Rosen A, Pritchett YL, D'Souza DN, Goldstein DJ, Iyengar S, Wernicke JF. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of duloxetine in the treatment of women with fibromyalgia with or without major depressive disorder. *Pain*. 2005;119:5-15.

-
- Arnold LM, Hudson JI, Keck PE, Auchenbach MB, Javaras KN, Hess EV. Comorbidity of fibromyalgia and psychiatric disorders. *J Clin Psychiatry*. 2006;67:1219-1225.
 - Arnold LM. Understanding fatigue in major depressive disorder and other medical disorders. *Psychosomatics*. 2008;49:185-190.
 - Arnold LM, Crofford LJ, Mease PJ, Burgess SM, Palmer SC, Abetz L, Martin SA. Patient perspectives on the impact of fibromyalgia. *Patient Educ Couns*. 2008;73:114-120.
 - Arnold LM, Clauw DJ, McCarberg BH. Improving the recognition and diagnosis of fibromyalgia. *Mayo Clin Proc*. 2011;86:457-464.
 - Arnold LM, Fan J, Russell IJ, Yunus MB, Khan MA, Kushner I, Olson JM, Iyengar SK. The fibromyalgia family study. A genome-wide linkage scan study. *Arthr Rheum*. 2013; 65:1122-1128.
 - Arroyo JF, Cohen ML. Abnormal responses to electrocutaneous stimulation in fibromyalgia. *J Rheumatol*. 1993;20:1925-1931.
 - Assumpção A, Cavalcante AB, Capela CE, Sauer JF, Chalot SD, Pereira CAB, Marques AP. Prevalence of fibromyalgia in a low socioeconomic status population. *BMC Musculoskelet Disord*. 2009;10:64.
 - Atra E, Pollak DF, Martinez JE. Fibromialgia: etiopatogenia e terapêutica. *Rev Bras Reumatol*. 1993;33:61-64.
 - Atzeni F, Cazzola M, Benucci M, Di Franco M, Salaffi F, Sarzi-Puttini P. Chronic widespread pain in the spectrum of rheumatological diseases. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2011;25:165-171.

-
- Bär KJ, Brehm S, Boettger MK, Boettger S, Wagner G, Sauer H. Pain perception in major depression depends on pain modality. *Pain*. 2005;117:97-103.
 - 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.
 - Barker AT, Jalinous R, Freeston IL. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet*. 1985;1(8437):1106-1107.
 - Bartels EM, Dreyer L, Jacobsen S, Jespersen A, Bliddal H, Danneskiold-Samsøe B. Fibromyalgia, diagnosis and prevalence. Are gender differences explainable? *Ugeskr Laeger*. 2009;171:3588-3592.
 - Bennett RM. Physical fitness and muscle metabolism in the fibromyalgia syndrome: an overview. *J Rheumatol*. 1989;19(Suppl):28-29.
 - Bennett RM, Clark SR, Campbell SM. Low levels of somatomedine C in patients with fibromyalgia syndrome: A possible link between sleep and muscle pain. *Arthr Rheum*. 1992;35:1113-1116.
 - Bennett RM, Cook DM, Clark SR, Burckhardt CS, Campbell SM. Hypothalamic-pituitary-insulin-like-growth factor-I axis dysfunction in patients with fibromyalgia. *J Rheumatol*. 1997;24:1384-1389.
 - Bennett RM. Chronic widespread pain and the fibromyalgia construct. *SIG on Rheumatic Pain Newsletter*. Seattle, January; 1999:2-7.
 - Bennett RM. Adult growth hormone deficiency in patients with fibromyalgia. *Curr Rheumatol Rep*. 2002;4:306-312.

- Bennett RM, Kamin M, Karim R, Rosenthal N. Tramadol and acetaminophen combination tablets in the treatment of fibromyalgia pain: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Am J Med.* 2003; 114:537-545.
- Bennett RM. Clinical manifestations and diagnosis of fibromyalgia. *Rheum Dis Clin North Am.* 2009;35: 215-232.
- Berger A, Dukes E, Martin S, Edelsberg J, Oster G. Characteristics and healthcare costs of patients with fibromyalgia syndrome. *Int J Clin Pract.* 2007;61:1498-1508.
- Berglund B, Harju EL, Kosek E, Lindblom U. Quantitative and qualitative perceptual analysis of cold dysesthesia and hyperalgesia in fibromyalgia. *Pain.* 2002;96:177-187.
- Bonafede RP, Downey DC, Bennett RM. An association of fibromyalgia with primary Sjogren's syndrome: a prospective study of 72 patients. *J Rheumatol.* 1995;22:133-136.
- Bondy B, Spaeth M, Offenbaecher M, Glatzeder K, Stratz T, Schwarz M de Jonge S, Kruger M, Engel RR, Farber L, Pongratz DE, Ackenheil M: The T102C polymorphism of the 5-HT_{2A} receptor gene in fibromyalgia. *Neurobiol Dis.* 1999, 6:433-439.
- Bou-Holaigah I, Calkins H, Flynn JA, Tunin C, Chang HC, Kan JS, Rowe PC: Provocation of hypotension and pain during upright tilt table testing in adults with fibromyalgia. *Clin Exp Rheumatol.* 1997;15:239-246.

-
- Bradley LA, Alberts KR, Alarcon GS, Alexander MT, Mountz JM, Wiegant DA, Lin HG, Blalock JE, Aaron LA, Alexander RW, San Pedro EC, Martin MY, Morell AC: Abnormal brain regional cerebral blood flow and cerebrospinal fluid levels of substance P in patients and non-patients with fibromyalgia [abstract]. *Arthritis Rheum.* 1996; 9(Suppl):212.
 - Bradley LA, Sotolongo A, Alberts KR, et al. Abnormal regional cerebral blood flow in the caudate nucleus among fibromyalgia patients and non-patients is associated with insidious symptom onset. *J Musculoskel Pain.* 1999;7:285-292.
 - Bradley LA. Pathophysiology of fibromyalgia. *Am J Med.* 2009;122(12 Suppl):S22-30.
 - Brighina F, Cosentino G, Fierro B. Brain stimulation in migraine. *Handb Clin Neurol.* 2013;116:585-598.
 - Brill S, Ablin JN, Goor-Aryeh I, Hyat K, Slefer A. Prevalence of fibromyalgia syndrome in patients referred to a tertiary pain clinic. *J Investig Med.* 2012;60(4):685-688.
 - Buchwald D, Garrity D. Comparison of patients with chronic fatigue syndrome, fibromyalgia and multiple chemical sensitivities. *Arch Intern Med.* 1994;154:2049-2053.
 - Burckhardt, CS, Clark, SR, Bennett, RM. The fibromyalgia impact questionnaire (FIQ): development and validation. *J Rheumatol.* 1991;18: 728-733.
 - Burgmer M, Pogatzki-Zahn E, Gaubitz M, Wessoleck E, Heuft G, Pfeleiderer B. Altered brain activity during pain processing in fibromyalgia. *Neuroimage.* 2009;44(2):502-508.

-
- Buskila D, Cohen H, Neumann L, Ebstein RP. An association between fibromyalgia and the dopamine D4 receptor exon III repeat polymorphism and relationship to novelty seeking personality traits. *Mol Psychiatry*. 2004;9:730-731.
 - Buskila D, Neumann L. Genetics of fibromyalgia. *Curr Pain Headache Rep*. 2005;9:313-315.
 - Buskila D, Sarzi-Puttini P, Ablin JN. The genetics of fibromyalgia syndrome. *Pharmacogenomics* 2007, 8:67-74.
 - Cakit DB, Taskin S, Nacir B, Unlu I, Genc H, Erdem HR. Comorbidity of fibromyalgia and cervical myofascial pain syndrome. *Clin Rheumatol*. 2010;29:405-411.
 - Campbell JN, Raja SN, Cohen RH, Manning DC, Khan AA, Meyer RA. Peripheral neural mechanisms of nociception. In: Wall PD, Melzack R, editors. *Text book of pain*. Edimburgh: Churchill Livingstone; 1989. p.22-45.
 - Campbell JN, Meyer RA. Mechanisms of neuropathic pain. *Neuron*. 2006; 52(1): 77-92.
 - Cantello R, Gianelli M, Civardi C, Mutani R. Magnetic brain stimulation: the silent period after the motor evoked potential. *Neurology*. 1992; 42(10):1951-1959.
 - Carli G, Suman AL, Biasi G, Marcolongo R. Reactivity to superficial and deep stimuli in patients with chronic musculoskeletal pain. *Pain*. 2002; 100:259-269.

-
- Centonze V, Bassi A, Cassiano MA, Munno I, Dalfino L, Causarano V. Migraine, daily chronic headache and fibromyalgia in the same patient: an evolutive “continuum” of non organicchronic pain? About 100 clinical cases. *Neurol Sci.* 2004;25 Suppl 3:S291-2.
 - Chong PST, Cros DP. Technology literature review: Quantitative Sensory Testing. *Muscle Nerve.* 2004;29:734-747.
 - Chu LF, Angst MS, Clark D. Opioid-induced hyperalgesia in humans: molecular mechanisms and clinical considerations. *Clin J Pain.* 2008;24:479-496.
 - Clauw DJ, Schmidt M, Radulovic D, Singer A, Katz P, Bresette J. The relationship between fibromyalgia and interstitial cystitis. *J Psychiatr Res.* 1997;31(1):125-131.
 - Clauw DJ, Mease P, Palmer RH, Gendreau RM, Wang Y. Milnacipranfor the treatment of fibromyalgia in adults: a 15-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, multiple-dose clinical trial. *Clin Ther.* 2008;30:1988-2004.
 - Clauw DJ. Fibromyalgia: An overview. *Am J Med.* 2009;122:S3-S13.
 - Cohen LG, Ziemann U, Chen R, Classen J, Hallett M, Gerloff C, Butefisch C. Studies of neuroplasticity with transcranial magnetic stimulation. *J Clin Neurophysiol.* 1998;15:305-324.
 - Cohen LG, Ziemann U, Chen R. Mechanisms, functional relevance and modulation of plasticity in the human central nervous system. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1999;51(Suppl):174-182.

-
- Connor JR, Boyer PJ, Menzies SL, Dellinger B, Allen RP, Ondo WG, Earley CJ. Neuropathological examination suggests impaired brain iron acquisition in restless legs syndrome. *Neurology*. 2003;61:304-309.
 - Cöster L, Kendall S, Gerdle B, Henriksson C, Henriksson KG, Bengtsson A. Chronic widespread musculoskeletal pain - a comparison of those who meet criteria for fibromyalgia and those who do not. *Eur J Pain*. 2008; 12:600-610.
 - Cotè KA, Moldofsky H. Sleep, daytime symptoms, and cognitive performance in patients with fibromyalgia. *J Rheumatol*. 1997;24:2014-2023.
 - Coull JAM, Beggs S, Boudreau D, Boivin D, Tsuda M, Inoue K, Gravel C, Michael W, Salter MW, Koninck Y. BDNF from microglia causes the shift in neuronal anion gradient underlying neuropathic pain. *Nature*. 2005;438: 1017-1021.
 - Coull JAM, Boudreau D, Bachand K, Prescott SA, Nault F, Sik A, Koninck P, Koninck Y. Trans-synaptic shift in anion gradient in spinal lamina I neurons as a mechanism of neuropathic pain. *Nature*. 2003; 424:938-942.
 - Craig AD, Chen K, Bandy D, Reiman EM. Thermosensory activation of insular cortex. *Nat Neurosci*. 2000;3:184-190.
 - Craig AD. How do you feel? Interoception: the sense of the physiological condition of the body. *Nat Rev Neurosci*. 2002;3:655-666.
 - Creed F, Gureje O. Emerging themes in the revision of the classification of somatoform disorders. *Int Rev Psychiatry*. 2012;24:556-567.

-
- Crofford LJ, Pillemer SR, Kalogeras KT, Cash JM, Michelson D, Kling MA, Sternberg EM, Gold PW, Chrousos GP, Wilder RL. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis perturbations in patients with fibromyalgia. *Arthritis Rheum.* 1994;37:1583-1592.
 - Crofford LJ, Demitrack MD. Evidence that abnormalities of central neurohormonal systems are key to understanding fibromyalgia and chronic fatigue syndrome. *Rheum Dis Clin North Am.* 1996;22:267-284.
 - Crofford LJ. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis in the pathogenesis of rheumatic diseases. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2002;31:1-13.
 - Crofford LJ, Young EA, Engleberg NC, Korszun A, Brucksch CB, McClure LA, Brown MB, Demitrack MA: Basal circadian and pulsatile ACTH and cortisol secretion in patients with fibromyalgia and/or chronic fatigue syndrome. *Brain Behav Immun.* 2004;18:314-325.
 - Croft P, Burt J, Schollum J, Thomas E, Macfarlane G, Silman A. More pain, more tender points: is fibromyalgia just one end of a continuous spectrum? *Ann Rheum Dis.* 1996;55:482-485.
 - Cruccu G, Sommer C, Anand P, Attal N, Baron R, Garcia-Larrea L, Haanpaa M, Jensen TS, Serra J, Treede RD. EFNS guidelines on neuropathic pain assessment: revised 2009. *Eur J Neurol.* 2010;17:1010-1018.
 - Cueva Moscovó AS. Curva brasileira de normalidade de excitabilidade cortical. Tese [Doutorado]. São Paulo: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; 2012. 120p.
 - da Silva LA, Kazyiama HH, Teixeira MJ, de Siqueira SR. Quantitative sensory testing in fibromyalgia and hemisensory syndrome: comparison with controls. *Rheumatol Int.* 2013;33:2009-2017.

-
- Daut RL, Cleeland CS, Flanery RC. Development of the Wisconsin Brief Pain Questionnaire to assess pain in cancer and other diseases. *Pain*. 1983;17:197-210.
 - de Andrade DC. Contribuição ao uso da estimulação magnética transcraniana em dor. Projeto de Tese de Docência Livre no Departamento da Neurologia. São Paulo: Universidade de São Paulo; São Paulo, 2013.
 - de Souza JB, GoVaux P, Julien N, Potvin A, Charest J, Marchand S. Fibromyalgia subgroups: profiling distinct subgroups using the Fibromyalgia Impact Questionnaire. A preliminary study. *Rheumatol Int*. 2009;29:509-515.
 - Demitrack MA. Chronic fatigue syndrome and fibromyalgia. Dilemmas in diagnosis and clinical management. *Psychiatr Clin North Am*. 1998;21:671-692.
 - Desmeules JA, Cedraschi C, Rapiti E, Baumgartner E, Finckh A, Cohen P, Dayer P, Vischer TL. Neurophysiologic evidence for a central sensitization in patients with fibromyalgia. *Arthritis Rheum*. 2003;48:1420-1429.
 - Dessein PH, Shipton EA, Stanwix AE, Joffe BI. Neuroendocrine deficiency-mediated development and persistence of pain in fibromyalgia: a promising paradigm? *Pain*. 2000;86:213-215.
 - Di Franco M, Iannuccelli C, Valesini G. Neuroendocrine immunology of fibromyalgia. *Ann N Y Acad Sci*. 2010;1193:84-90.
 - Di Lazzaro V, Ziemann U. The contribution of transcranial magnetic stimulation in the functional evaluation of microcircuits in human motor cortex. *Front Neural Circuits*. 2013;7:1-9.

-
- Dias T, Latorre MR, Appolinário J, Ferreira KA, Teixeira MJ. The prevalence of chronic pain in Sao Paulo (Brazil): a population-based study using telephone interview. *Pain Practice*. 2009;9:115-116.
 - Dinerman H, Goldenberg DL, Felson DT. A prospective evaluation of 118 patients with the fibromyalgia syndrome: prevalence of Raynaud's phenomenon, sicca symptoms, ANA, low complement, and Ig deposition at the dermal epidermal junction. *J Rheumatol*. 1986;13:368-373.
 - Disdier P, Harle JR, Brue T, Jaquet P, Chambourlier P, Grisoli F, Weiller PJ. Severe fibromyalgia after hypophysectomy for Cushing's disease. *Arthritis Rheum*. 1991;34:493-495.
 - Dyck PJ, Zimmerman IR, O'Brien PC, Ness A, Caskey PE, Karnes J, Bushek W. Introduction of automated systems to evaluate touch-pressure, vibration and thermal cutaneous sensation in man. *Ann Neurol*. 1978;4:502-510.
 - Dyck PJ, Dyck PJ, Kennedy WR, Kesserwani H, Melanson M, Ochoa J, Shy M, Stevens JC, Suarez GA, O'Brien PC. Limitations of quantitative sensory testing when patients are biased toward a bad outcome. *Neurology*. 1998;50(5):1213.
 - Egloff N, Sabbioni ME, Salathé C, Wiest R, Juengling FD. Nondermatomal somatosensory deficits in patients with chronic pain disorder: clinical findings and hypometabolic pattern in FDG-PET. *Pain*. 2009;145:252-258.
 - Emad Y, Ragab Y, Zeinhom F, El-Khouly G, Abou-Zeid A, Rasker JJ. Hippocampus dysfunction may explain symptoms of fibromyalgia syndrome. A study with single-voxel magnetic resonance spectroscopy. *J Rheumatol*. 2008;35(7):1371-1377.

-
- Eneström S, Bengtsson A, Frödin T. Dermal IgG deposits and increase of mast cells in patients with fibromyalgia--relevant findings or epiphenomena? *Scand J Rheumatol*. 1997;26: 308-313.
 - Fassbender K, Samborsky W, Kellner M, Müller W, Lautenbacher S. Tender points, depressive and functional symptoms: comparison between fibromyalgia and mayor depression. *Clin Rheumatol*. 1997;16:76-79.
 - Feinstein B, Langton JNK, Jameson RM, Schiller F. Experiments on pain referred from deep somatic tissues. *J Bone Joint Surg Am*. 1954;36:981-997.
 - Ferreira KA, Teixeira MJ, Mendonza TR, Cleeland CS. Validation of brief pain inventory to Brazilian patients with pain. *Support Care Cancer*. 2011;19(4):505-11.
 - Ferreira KASL, de Andrade DC, Teixeira MJ. Development and validation of a Brazilian version of the Short-Form McGill Pain Questionnaire (SF-MPQ). *Pain Manag Nurs*. 2013 Dec;14(4):210-219.
 - Fietta P, Fietta P, Manganelli P. Fibromyalgia and psychiatric disorders. *Acta Biomed*. 2007;78:88-95.
 - Fischer AA. Pressure threshold measurement for diagnosis of myofascial pain and evaluation of treatment results. *Clin J Pain*. 1987;2:207-214.
 - Fischer AA. New approches in treatment of myofascial pain. *Phys Med Rehab Clin North Am*. 1997;8:153-169.
 - Fishbain DA, Goldberg M, Rosomoff RS, Rosomoff H. Chronic pain patients and the nonorganic physical signs of nondermatomal sensory abnormalities. *Psychosomatics*. 1991;32:294-303.

-
- Fishbain DA, Cutler RB, Lewis J, Cole B, Rosomoff RS, Rosomoff HL. Is the location of Nondermatomal Sensory Abnormalities (NDSAs) related to pain location? *Pain Med.* 2003;4:238-243.
 - Fonseca RP, Ferreira GD, Liedtke FV, Müller JD, SarmientoTF, Parente MAMP. Alterações cognitivas, comunicativas e emocionais após lesão hemisférica direita: em busca de uma caracterização da síndrome do hemisfério direito. *Psicologia USP.* 2006;17:241-262.
 - Friction JR, Auvinen MD, Dykstra D, Schiffman E. Myofascial pain syndrome: eletromiographic changes associated with twitch response. *Arch Phys Med Rehabil.* 1985;66:314-317.
 - Fruhstorfer H, Lindblom U, Schmidt WC. Method for quantitative estimation of thermal thresholds in patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatr.* 1976;39: 1071-1075.
 - Gal PLM, Kaziana HHS, Lin TY, Teixeira MJ. Síndrome miofascial. Abordagem fisiátrica. *Arq Bras Neurocirurg.* 1991;10:181-187.
 - Ge HY. Prevalence of myofascial trigger points in fibromyalgia: the overlap of two common problems. *Curr Pain Headache Rep.* 2010; 14(5):339-345.
 - Ge HY, Arendt-Nielsen L, Madeleine P. Accelerated muscle fatigability of latent myofascial trigger points in humans. *Pain Med.* 2012;13:957-964.
 - Gebhart GF. Descending modulation of pain. *Neurosci Biobehav Rev.* 2004;27(8):729-737.

- Geisser ME, Casey KL, Brucksch CB, Ribbens CM, Appleton BB, Crofford LJ. Perception of noxious and innocuous heat stimulation among healthy women and women with fibromyalgia: association with mood, somatic focus, and catastrophizing. *Pain*. 2003;102:243-250.
- Geisser ME, Gracely RH, Giesecke T, Petzke FW, Williams DA, Clauw DJ. The association between experimental and clinical pain measures among persons with fibromyalgia and chronic fatigue syndrome. *Eur J Pain*. 2007;11:202-207.
- Gendreau RM, Thorn MD, Gendreau JF, Kranzler JD, Ribeiro S, Gracely RH, Williams DA, Mease PJ, McLean SA, Clauw DJ. The efficacy of milnacipran in patients with fibromyalgia. *J Rheumatol*. 2005;32:1975-1985.
- Gerster JC, Hadj-Djilani A. Hearing and vestibular abnormalities in primary fibrositis syndrome. *J Rheumatol*. 1984;11:678-680.
- Gibson SJ, Littlejohn GO, Gorman MM, Helme RD, Granges G. Altered heat pain thresholds and cerebral event-related potentials following painful CO₂ laser stimulation in subjects with fibromyalgia syndrome. *Pain*. 1994;58:185-193.
- Giesecke T, Williams DA, Harris RE, Cupps TR, Tian X, Tian TX, Gracely RH, Clauw DJ. Subgrouping of fibromyalgia patients on the basis of pressure pain thresholds and psychological factors. *Arthr Rheum*. 2003;48:2916-2922.
- Giesecke T, Gracely RH, Williams DA, Geisser ME, Petzke FW, Clauw DJ. The relationship between depression, clinical pain, and experimental pain in a chronic pain cohort. *Arthr Rheum*. 2005;52:1577-1584.

-
- Giovengo SL, Russell IJ, Larson AA. Increased concentrations of nerve growth factor in cerebrospinal fluid of patients with fibromyalgia. *J Rheumatol*. 1999;26:1564-1569.
 - Glass JM. Fibromyalgia and cognition. *J Clin Psychiatry*. 2008;69:20-24.
 - Gowers WR. Lumbago: Its lessons and analogues. *BMJ*. 1904;1:117-121.
 - Gracely RH, Petzke F, Wolf JM, Clauw DJ. Functional magnetic resonance imaging evidence of augmented pain processing in fibromyalgia. *Arthr Rheum*. 2002;46:1333-1343.
 - Gracely RH, Grant MA, Giesecke T. Evoked pain measures in fibromyalgia. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2003;17:593-609.
 - Gracely RH, Geisser ME, Giesecke T, Grant MA, Petzke F, Williams DA, Clauw DJ. Pain catastrophizing and neural responses to pain among persons with fibromyalgia. *Brain*. 2004;127:835-843.
 - Gracely RH, Ambrose KR. Neuroimaging of fibromyalgia. *Best Practice & Res Clin Rheumatol*. 2011;25:271-284.
 - Granges G, Littlejohn GO. Pressure pain threshold in pain-free subjects, in patients with chronic regional pain syndromes, and in patients with fibromyalgia syndrome. *Arth Rheum*. 1993a;36:642-646.
 - Granges G, Littlejohn GO. A comparative study of clinical signs in fibromyalgia/ fibrositis syndrome, healthy and exercising subjects. *J Reumatol*. 1993b;20:344-351.
 - Granot M, Buskila D, Granovsky Y, Sprecher E, Neumann L, Yarnitsky D. Simultaneous recording of late and ultra-late pain evoked potentials in fibromyalgia. *Clin Neurophysiol*. 2001;112:1881-1887.

-
- Graven-Nielsen T, Arendt-Nielsen L, Svensson P, Jensen TS. Stimulus-response functions in areas with experimentally induced referred muscle pain—a psychophysical study. *Brain Res.* 1997;744:121-128.
 - Graven-Nielsen T, Babenko V, Svensson P, Arendt-Nielsen L. Experimentally induced muscle pain induces hypoalgesia in heterotopic deep tissues, but not in homotopic deep tissues. *Brain Res.* 1998;787:203-210.
 - Graven-Nielsen T, Aspegren Kendall S, Henriksson KG, Bengtsson M, Sörensen J, Johnson A, Gerdle B, Arendt-Nielsen L. Ketamine reduces muscle pain, temporal summation, and referred pain in fibromyalgia patients. *Pain.* 2000;85:483-491.
 - Griep FM, Oersma JW, De Kloet ER. Altered reactivity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in the primary fibromialgia syndrome. *J Rheumatol.* 1993;20:469-474.
 - Grisart J, Van der LM, Masquelier E. Controlled processes and automaticity in memory functioning in fibromyalgia patients: relation with emotional distress and hypervigilance. *J Clin Exp Neuropsychol.* 2002;24:994-1009.
 - Günaydin I, Terhorst T, Eckstein A, Daikeler T, Kanz L, Kötter I. Assessment of keratoconjunctivitis sicca in patients with fibromyalgia: results of a prospective study. *Rheumatol Int.* 1999;19:7-9.
 - Gupta A, McBeth J, Macfarlane GJ, Morriss R, Dickens C, Ray D, Chiu YH, Silman AJ. Pressure pain thresholds and tender point counts as predictors of new chronic widespread pain in somatising subjects. *Ann Rheum Dis.* 2007;66:517-521.

-
- Gur A, Karakoc M, Nas K, Remzi, Cevik, Denli A, Sarac, J. Citokines and depression in cases with fibromyalgia. *J Rheumatol*. 2002;292:358-361.
 - Gürsoy S, Erdal E, Herken H, Madenci E, Alasehirli B: Association of T102C polymorphism of the 5-HT2A receptor gene with psychiatric status in fibromyalgia syndrome. *Rheumatol Int*. 2001;21:58-61.
 - Gürsoy S, Erdal E, Herken H, Madenci E, Alaşehirli B, Erdal N. Significance of catechol-O-methyltransferase gene polymorphism in fibromyalgia syndrome. *Rheumatol Int*. 2003;23:104-107.
 - Hagglund KJ, Deuser WE, Buckelew SP, Hewett J, Kay DR. Weather, beliefs about weather, and disease severity among patients with fibromyalgia. *Arthritis Care Res*. 1994;7:130-135.
 - Hallett M, Chen R, Ziemann U, Cohen LG. Reorganization in motor cortex in amputees and in normal volunteers after ischemic limb deafferentation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1999;51(Suppl):183-187.
 - Harden RN, Revivo G, Song S, Nampiaparampil D, Golden G, Kirincic M, Houle TT. A critical analysis of the tender points in fibromyalgia. *Pain Med*. 2007;8:147-156.
 - Harding SM. Sleep in fibromyalgia patients: subjective and objective finding. *Am J Med Sciences Sci*. 1998;315:367-376.
 - Hardy JD, Wolff HG, Goodell H. Experimental evidence on the nature of cutaneous hyperalgesia. *J Clin Invest*. 1950;29:115-140.
 - Harris RE, Clauw DJ. How do we know that the pain in fibromyalgia is “real”? *Curr Pain Headache Rep*. 2006a;10:403-407.

-
- Harris RE, Gracely RH, McLean SA, Williams DA, Giesecke T, Petzke F, Sen A, Clauw DJ. Comparison of clinical and evoked pain measures in fibromyalgia. *J Pain*. 2006b;7:521-527.
 - 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):10000-10006.
 - Harris RE, Sundgren PC, Craig AD, Kirshenbaum E, Sen A, Napadow V, Clauw DJ. Elevated insular glutamate in fibromyalgia is associated with experimental pain. *Arthr Rheum*. 2009;60:3146-3152.
 - Headache Classification Committee of the International Headache Society. The international classification of headache disorders. *Cephalalgia*. 2004;24(suppl 1):1-160.
 - Helfenstein M Jr, Feldman D. Prevalência da síndrome da fibromialgia em pacientes diagnosticados como portadores de lesões por esforços repetitivos (LER). *Rev Bras Reumatol*. 1998;38:71-77.
 - Helfenstein M Jr, Goldenfum MA, Siena CAF. Fibromialgia: aspectos clínicos e ocupacionais. *Rev Assoc Med Bras*. 2012;58:358-365.
 - Hench PK. Nonarticular rheumatism. Twenty-second rheumatism review: review of the American and English literature for the years 1973 and 1974. *Arthritis Rheum*. 1976;19(Suppl):1081-1089.
 - Henriksson KG, Bengtsson A. Fibromyalgia--a clinical entity? *Can J Physiol Pharmacol*. 1991;69:672-677.
 - Hoffman DL, Dukes EM. The health status burden of people with fibromyalgia: a review of studies that assessed health status with the SF-36 or the SF-12. *Int J Clin Pract*. 2008; 62:115-126.

-
- Hong CZ. Myofascial trigger point injection. *Critical Rev Phys Rehabil.* 1993;5:203-217.
 - Houvenagel E, Forzy G, Leloire O, Gallois P, Hary S, Hautecoeur P, Convain L, Henniaux M, Vincent G, Dhondt JL. Cerebrospinal fluid monoamines in primary fibromyalgia. *Rev Rheum Mal Osteoartic.* 1990;57:21-23.
 - Hsu MC, Harris RE, Sundgren PC, Welsh RC, Fernandes CR, Clauw DJ, Williams DA. No consistent difference in gray matter volume between individuals with fibromyalgia and age-matched healthy subjects when controlling for affective disorder. *Pain.* 2009;143: 262-267.
 - Hudson JI, Pope HG Jr. The relationship between fibromyalgia and major depressive disorder. *Rheum Dis Clin North Am.* 1996;22:285-303.
 - Hurtig IM, Raak R, Kendall SA, Gerdle B, Wahren LK. Quantitative sensory testing in fibromyalgia patients and in healthy subjects: identification of subgroups. *Clin J Pain.* 2001;117:316-322.
 - Inanici F, Yunus MB. History of fibromyalgia: past to present. *Curr Pain Headache Rep.* 2004;8:369-378.
 - Jensen K, Andersen HO, Olesen J, Lindblom U. Pressure-pain threshold in human temporal region: evaluation of a new pressure algometer. *Pain.* 1986; 25:313-323.
 - Jensen KB, Kosek E, Petzke F, Carville S, Fransson P, Marcus H, Williams SC, Choy E, Giesecke T, Mainguy Y, Gracely R, Ingvar M. Evidence of dysfunctional pain inhibition in fibromyalgia reflected in rACC during provoked pain. *Pain.* 2009;144(1-2):95-100.

-
- Julien N, Goffaux P, Arsenault P, Marchand S. Widespread pain in fibromyalgia is related to a deficit of endogenous pain inhibition. *Pain*. 2005;114:295-302.
 - Kadi F, Thornell L. Work-related myalgia: pathological mechanisms. *J. Musculoskeletal Pain*. 1998;6(Suppl 2):1.
 - Kajantie E, Phillips DI: The effects of sex and hormonal status on the physiological response to acute psychosocial stress. *Psychoneuroendocrinology* 2006, 31(2):151-178.
 - Kato K, Sullivan PF, Evengard B, Pedersen NL. Importance of genetic influences on chronic widespread pain. *Arthr Rheum*. 2006;54:1682-1686.
 - Kaziya HHS, Teixeira MJ, Lin TY. Fibromyalgia and hemisensitive syndromes [abstract]. Abstracts of the 10th IASP World Congress. IASP 9th World Congress, June 1999. Vienna: Áustria; 1999. p.550.
 - Keene JJ Jr, Galasko GT, Land MF. Antidepressant use in psychiatry and medicine: importance for dental practice. *J Am Dent Assoc*. 2003;134:71-79.
 - Kim JJ, Diamond DM. The stressed hippocampus, synaptic plasticity and lost memories. *Nat Rev Neurosci*. 2002;3:453-462.
 - Kindler LL, Bennett RM, Jones KD. Central sensitivity syndromes: mounting pathophysiologic evidence to link fibromyalgia with other common chronic pain disorders. *Pain Management Nurs*. 2011;12:15-24.
 - Klauenberg S, Maier C, Assion HJ, Hoffmann A, Krumova EK, Magerl W, Scherens A, Treede RD, Juckel G. Depression and changed pain perception: hints for a central desinhibition mechanism. *Pain*. 2008;140:332-343.

-
- Kobayashi K, Yamanaka H, Fukuoka T, Dai Y, Obata K, Noguchi K. P2Y₁₂ receptor upregulation in activated microglia is a gateway of p38 signaling and neuropathic pain. *J Neurosci*. 2008;28:2892-2902.
 - Kosek R, Ekholm J, Hansson P. Increased pressure pain sensibility in fibromyalgia patients is located deep to the skin but not restricted to muscle tissue. *Pain*. 1995;63:335-339.
 - Kosek E, Ekholm J, Hansson P. Sensory dysfunction in fibromyalgia patients with implications for pathogenic mechanisms. *Pain*. 1996;68:375-383.
 - Kosek E, Hansson P. Modulatory influence on somatosensory perception from vibration and heterotopic noxious conditioning stimulation (HNCS) in fibromyalgia patients and healthy subjects. *Pain*. 1997;70:41-51.
 - Kosek E, Ordeberg G. Lack of pressure pain modulation by heterotopic noxious conditioning stimulation in patients with painful osteoarthritis before, but not following, surgical pain relief. *Pain*. 2000;88:69-78.
 - Kötter I, Neuscheler D, Günaydin I, Wernet D, Klein RI. Is there a predisposition for the development of autoimmune diseases in patients with fibromyalgia? Retrospective analysis with long term follow-up. *Rheumatol Int*. 2007;27:1031-1039.
 - Krnjević K, Randić M, Straughan DW. An inhibitory process in the cerebral cortex. *J Physiol*. 1966a;184:16-48.
 - Krnjević K, Randić M, Straughan DW. Nature of a cortical inhibitory process. *J Physiol*. 1966b;184:49-77.
 - Krnjević K, Randić M, Straughan DW. Pharmacology of cortical inhibition. *J Physiol*. 1966c;184:78-105.

-
- Kuchinad A, Schweinhardt P, Seminowicz DA, Wood PB, Chizh BA, Bushnell MC. Accelerated brain gray matter loss in fibromyalgia patients: premature aging of the brain? *Neurosci*. 2007;27:4004-4007.
 - Kujirai T, Caramia MD, Rothwell JC, Day BL, Thompson PD, Ferbert A, Wroe S, Asselman P, Marsden CD. Corticocortical inhibition in human motor cortex. *J Physiol*. 1993;471:501-519.
 - Kundermann B, Sernal J, Huber MT, Krieg JC, Lautenbacher S. Sleep deprivation affects thermal pain thresholds but not somatosensory thresholds in healthy volunteers. *Psychosom Med*. 2004;66:932-937.
 - Kwiatek R, Bamden L, Tedman R, Jarrett R, Chew J, Rowe C, Pile K. Regional cerebral blood flow in fibromyalgia: Single-photon-emission computed tomography evidence of reduction in the pontine tegmentum and thalami. *Arthr Rheum*. 2000;43:2823-2833.
 - Landis CA, Lentz MJ, Rothermel J, Riffle SC, Chapman D, Buchwald D, Shaver JL. Decreased nocturnal levels of prolactin and growth hormone in women with fibromyalgia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86:1672-1678.
 - Landis CA, Lentz MJ, Rothermel J, Buchwald D, Shaver JL. Decreased sleep spindles and spindle activity in midlife women with fibromyalgia and pain. *Sleep*. 2004;27:741-750.
 - Landis CA, Lentz MJ, Tsuji J, Buchwald D, Shaver JL. Pain, psychological variables, sleep quality, and natural killer cell activity in midlife women with and without fibromyalgia. *Brain Behav Immun*. 2004;18:304-313.
 - Latremoliere A, Woolf CJ. Central sensitization: a generator of pain hypersensitivity by central neural plasticity. *J Pain*. 2009;10(9):895-926.

-
- Laursen BS, Bajaj P, Olesen AS, Delmar C, Arendt-Nielsen L. Health related quality of life and quantitative pain measurement in females with chronic non-malignant pain. *Eur J Pain*. 2005;9(3):267-275.
 - Lautenbacher S, Rollman GB. Sex differences in responsiveness to painful and non-painful stimuli are dependent upon the stimulation method. *Pain*. 1993;53:255-264.
 - Lautenbacher S, Rollman GB, McCain GA. Multi-method assessment of experimental and clinical pain in patients with fibromyalgia. *Pain*. 1994;59:45-53.
 - Lautenbacher S, Rollman GB. Possible deficiencies of pain modulation in fibromyalgia. *Clin J Pain*. 1997;13:189-196.
 - Lautenschlager J, Seglias J, Bruckle W, Muller W. Comparisons of spontaneous pain and tenderness in patients with primary fibromyalgia. *Clin Rheumatol*. 1991;10:168-173.
 - Lefaucheur JP, Drouot X, Ménard-Lefaucheur I, Keravel Y, Nguyen JP. Motor cortex rTMS restores defective intracortical inhibition in chronic neuropathic pain. *Neurology*. 2006;67:1568-1574.
 - Leavitt F, Katz RS. Distraction as a key determinant of impaired memory in patients with fibromyalgia. *J Rheumatol*. 2006;33:127-132.
 - Leffler A, Kosek E, Hansson P. The influence of pain intensity on somatosensory perception in patients suffering from subacute/chronic lateral epicondylalgia. *Eur J Pain*. 2000;4:57-71.

-
- Leffler AS, Hansson P, Kosek E. Somatosensory perception in a remote pain-free area and function of diffuse noxious inhibitory controls (DNIC) in patients suffering from long-term trapezius myalgia. *Eur J Pain*. 2002;6:149-159.
 - Li J, Simone D, Larsson A. Wind-up leads to characteristics of central sensitization. *Pain*. 1999;79:75-82.
 - Lin T Y, Teixeira M J, Fischer A A, Barbosa H F G, Imamura S T, Mattar Jr R. Work-related musculoskeletal disorders. *Phys Med Rehabil Clin North Am*. 1997;83:113-118.
 - Lindblom U, Verrillo R. Sensory functions in chronic neuralgia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1978; 42:422-435.
 - Littlejohn GO, Weinstein C, Helme RD. Increased neurogenic inflammation in fibrositis syndrome. *J Rheumatol*. 1987;14:1022-1025.
 - Lorenz J, Grasedyck K, Bromm B. Middle and long latency somatosensory evoked potentials after painful laser stimulation in patients with fibromyalgia syndrome. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1996; 100:165-168.
 - Luerding R, Weigand T, Bogdahn U, Schmidt-Wilcke T. Working memory performance is correlated with local brain morphology in the medial frontal and anterior cingulate cortex in fibromyalgia patients: structural correlates of pain-cognition interaction. *Brain*. 2008;131(Pt 12):3222-3231.
 - Lutz J, Jäger L, de Quervain D, Krauseneck T, Padberg F, Wichnalek M, Beyer A, Stahl R, Zirngibl B, Morhard D, Reiser M, Schelling G. White and gray matter abnormalities in the brain of patients with fibromyalgia: a diffusion-tensor and volumetric imaging study. *Arthr Rheum*. 2008;58: 3960-3969.

-
- Macfarlane TV, Blinkhorn A, Worthington HV, Davies RM, Macfarlane GJ: Sex hormonal factors and chronic widespread pain: a population study among women. *Rheumatology*. 2002;41:454-457.
 - Mahowald MW. Restless leg syndrome and periodic limb movements of sleep. *Curr Treat Options Neurol*. 2003;5:251-260.
 - Mailis A, Papagapiou M, Umana M, Cohodarevic T, Nowak J, Nicholson K. Unexplainable nondermatomal somatosensory deficits in patients with chronic nonmalignant pain in the context of litigation/compensation: A role for involvement of central factors? *J Rheumatol*. 2001;28:1385-1393.
 - Mailis A, Giannoylis I, Downar J, Kwan C, Mikulis D, Crawley A, Nicholson K, Davis K. Altered central somatosensory processing in chronic pain patients with “Histerical” anaesthesia. *Neurology*. 2003;60:1501-1507.
 - Mailis-Gagnon A, Nicholson K. Non dermatomal somatosensory deficits: overview of unexplainable negative sensory phenomena in chronic pain patients. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2010;23:593-597.
 - Mailis-Gagnon A, Nicholson K. On the nature of nondermatomal somatosensory deficits. *Clin J Pain*. 2011;27:76-84.
 - Maixner W, Fillingim R, Booker D, Sigurdsson A. Sensitivity of patients with painful temporomandibular disorders to experimentally evoked pain. *Pain*. 1995;63:341-351.
 - Maquet D, Croisier JL, Demoulin C, Crielaard JM. Pressure pain thresholds of tender point sites in patients with fibromyalgia and in healthy controls. *Eur J Pain*. 2004;8:111-117.

-
- Marcolino JAM, Mathias LAST, Piccinini Filho L, Guaratini AA, Suzuki FM, Alli LAC. Escala hospitalar de ansiedade e depressão: estudo da validade de critério e da confiabilidade com pacientes no pré-operatório. *Rev Bras Anesthesiol*. 2007;1:52-62.
 - Marcus DA, Bernstein C, Rudy TE. Fibromyalgia and headache: an epidemiological study supporting migraine as part of the fibromyalgia syndrome. *Clin Rheumatol*. 2005;24:595-601.
 - Marques AP, Santos AMB, Assumpção A, Matsutani LA, Lage LV, Pereira CAB. Validation of the Brazilian version of the Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ). *Rev Bras Reumatol*. 2006;46:24-31.
 - Martinez JE, Ferraz MB, Fontana AM, Atra E. Psychological aspects of Brazilian women with fibromyalgia. *J Psychosom Rev*. 1995; 39:167-174.
 - Martínez-Lavín M, Hermosillo AG, Rosas M, Soto ME. Circadian studies of autonomic nervous balance in patients with fibromyalgia: a heart rate variability analysis. *Arthritis Rheum*. 1998;41:1966-1971.
 - Martínez-Lavin M, López S, Medina M, Nava A. Use of the leeds assessment of neuropathic symptoms and signs questionnaire in patients with fibromyalgia. *Semin Arthritis Rheum*. 2003;32:407-411.
 - Matsuda JB, Barbosa FR, Morel LJ, França S de C, Zingaretti SM, da Silva LM, Pereira AM, Marins M, Fachin AL. Polimorfismos dos genes do receptor de serotonina (5-HT_{2A}) e da catecol-O-metiltransferase (COMT): fatores desencadeantes da fibromialgia? *Rev Bras Reumatol*. 2010;50: 141-149.

-
- McBeth J, Chiu YH, Silman AJ, Ray D, Morriss R, Dickens C, Gupta A, Macfarlane GJ: Hypothalamic–pituitary–adrenal stress axis function and the relationship with chronic widespread pain and its antecedents. *Arthritis Res Ther*. 2005;7:R992-R1000.
 - McCain GA. Role of physical fitness training in the fibrositis/fibromyalgia syndrome. *Am J Med*. 1986;29-81(3A):73-77.
 - McCain GA, Tilbe KS. Diurnal hormone variation in fibromyalgia syndrome: a comparison with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol (Suppl)*. 1989;19:154-157.
 - McCormick DA. GABA as an inhibitory neurotransmitter in human cerebral cortex. *J Neurophysiol*. 1989;62:1018-1027.
 - McDermid AJ, Rollman GB, McCain GA. Generalized hypervigilance in fibromyalgia: evidence of perceptual amplification. *Pain*. 1996;66:133-144.
 - McEwen BS. Plasticity of the hippocampus: adaptation to chronic stress and allostatic load. *Ann N Y Acad Sci*. 2001;933:265-277.
 - Mease P. Fibromyalgia syndrome: review of clinical presentation, pathogenesis, outcome measures, and treatment. *J Rheumatol*. 2005; (Suppl.75):6-21.
 - Mease PJ, Clauw DJ, Gendreau RM, Rao SG, Kranzler J, Chen W, Palmer RH. The efficacy and safety of milnacipran for treatment of fibromyalgia. a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Rheumatol*. 2009;36:398-409.
 - Melzack R. The McGill Pain Questionnaire: major properties and scoring methods. *Pain*. 1975;1:277-299.

-
- Melzack R. The McGill Pain Questionnaire: from description to measurement. *Anesthesiology*. 2005;103:199-202.
 - Mense S. Nociception from skeletal muscle pain in relation to clinical muscle pain. *Pain*. 1993;54:241-289.
 - Mense S, Hoheisel U. Central nervous sequelae of local muscle pain. *J Musculoskeletal Pain*. 2004;12:101-109.
 - Merskey H, Bogduk N. Classification of chronic pain: description of chronic pain syndromes and definitions of pain terms. Seattle: IASP Press; 1994.
 - Mhalla A, de Andrade DC, Baudic S, Perrot S, Bouhassira D. Alteration of cortical excitability in patients with fibromyalgia. *Pain*. 2010;149:495-500.
 - Mikkelsen M, Latikka P, Kautiainen H, Isomeri R, Isomäki H. Muscle and bone pressure pain threshold and pain tolerance in fibromyalgia patients and controls. *Arch Phys Med Rehabil*. 1992;73:814-818.
 - Mills KR. Magnetic stimulation of the human nervous system. New York: Oxford University Press; 1999. p.27-115;155-238.
 - Moldofsky H, Scarisbrick P, England R, Smythe H. Musculoskeletal symptoms and non REM deep Sleep disturbance in patients with "fibrositis syndrome" and healthy subjects. *Psychosom Med*. 1975;37(4): 341-351.
 - Moldofsky H. The significance of dysfunctions of the sleeping/waking brain to the pathogenesis and treatment of fibromyalgia syndrome. *Rheum Dis Clin North Am*. 2009;35:275-283.

-
- Moriwaki K, Yuge O. Topographical features of cutaneous tactile hypoesthetic and hyperesthetic abnormalities in chronic pain. *Pain*. 1999; 81:1-6.
 - Mountz JM, Bradley LA, Modell JG, Alexander RW, Triana-Alexander M, Aaron LA, Stewart KE, Alarcon GS, Mountz JD. Fibromyalgia in women. Abnormalities of regional cerebral blood flow in the thalamus and the caudate nucleus are associated with low pain threshold levels. *Arthr Rheum*. 1995;38:926-938.
 - Müller W, Schneider EM, Stratz T. The classification of fibromyalgia syndrome. *Rheumatol Int*. 2007;27:1005-1010.
 - Nebel MB, Gracely RH. Neuroimaging of fibromyalgia. *Rheum Dis Clin N Am*. 2009;35:313-327.
 - Neeck G. Pathogenic mechanisms of fibromyalgia. *Ageing Res Rev*. 2002;1:243-255.
 - Niddam DM, Chan RC, Lee SH, Yeh TC, Hsieh JC. Central representation of hyperalgesia from myofascial trigger point. *NeuroImage*. 2008;39:1299-1306.
 - Nielsen LA, Henriksson KG. Pathophysiological mechanisms in chronic musculoskeletal pain (fibromyalgia): the role of central and peripheral sensitization and pain disinhibition. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2007;21:465-480.
 - Offenbaecher M, Bondy B, de Jonge S, Glatzeder K, Krüger M, Schoeps P, Ackenheil M. Possible association of fibromyalgia with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Arthritis Rheum*. 1999;42:2482-2488.

-
- Okifuji A, Turk DC, Sinclair JD, Starz TW, Marcus DA. A standardized manual tender point survey. I. Development and determination of a threshold point for the identification of positive tender points in fibromyalgia syndrome. *J Rheumatol*. 1997;24:377-383.
 - Onen SH, Alloui A, Gross A, Eschallier A, Dubray C. The effects of total sleep deprivation, selective sleep interruption and sleep recovery on pain tolerance thresholds in healthy subjects. *J Sleep Res*. 2001;10:35-42.
 - Ostuni P, Botsios C, Sfriso P, Punzi L, Chieco-Bianchi F, Semerano L, Grava C, Todesco S. Fibromyalgia in Italian patients with primary Sjogren's syndrome. *Joint Bone Spine*. 2002;69:51-57.
 - Paiva ES, Deodhar A, Jones KD, Bennett R. Impaired growth hormone secretion in FMS patients: Evidence for augmented hypothalamic somatostatin tone. *Arthritis Rheum*. 2002;46:1344-1350.
 - Pamuk ON, Yethornil AY, Cakir N. Factors that affect the number of tender points in fibromyalgia and chronic widespread pain patients who did not meet the ACR 1990 criteria for fibromyalgia: are tender points a reflection of neuropathic pain? *Semin Arthr Rheum*. 2006;36:130-134.
 - Park DC, Glass JM, Minear M, Crofford LJ. Cognitive function in fibromyalgia patients. *Arthr Rheum*. 2001;44:2125-2133.
 - Parkin AJ. Human memory: the hippocampus is the key. *Curr Biol*. 1996; 6(12):1583–1585.
 - Pavlakovic G, Petzke F. The role of quantitative sensory testing in the evaluation of musculoskeletal pain conditions. *Curr Rheumatol Rep*. 2010;12:455-461.

-
- Pellegrino MJ, Waylonis GW, Sommer A. Familial occurrence of primary fibromyalgia. *Arch Phys Med Rehabil.* 1989;70:61-63.
 - Peres MF, Zukerman E, Senne Soares CA, Alonso EO, Santos BF, Faulhaber MH. Cerebrospinal fluid glutamate levels in chronic migraine. *Cephalalgia.* 2004;24(9):735–739.
 - Perrot S, Vicaut E, Servant D, Ravaud P. Prevalence of fibromyalgia in France: a multi-step study research combining national screening and clinical confirmation: The DEFI study (Determination of Epidemiology of Fibromyalgia). *BMC Musculoskelet Disord.* 2011;12:224.
 - Petzke F, Gracely RH, Khine A, Clauw DJ. Pain sensitivity inpatients with fibromyalgia (FM): expectancy effects on pain measurements [abstract]. *Arthr Rheum.* 1999;42:S342.
 - Petzke F, Khine A, Williams D, Groner K, Clauw DJ, Gracely RH. Dolorimetry performed at 3 paired tender points highly predicts overall tenderness. *J Rheumatol.* 2001;28:2568-2569.
 - Petzke F, Gracely RH, Park KM, Ambrose K, Clauw DJ. What do tender points measure? Influence of distress on 4 measures of tenderness. *J Rheumatol.* 2003;30:567-574.
 - Petzke F, Clauw DJ, Ambrose K, Khine A, Gracely RH. Increased pain sensitivity in fibromyalgia: effects of stimulus type and mode of presentation. *Pain.* 2003;105:403-413.
 - Philips H C. Avoidance behavior and its role in sustaining chronic pain. *Behav Res Ther.* 1987;25:273-279.

-
- Pillemer SR, Bradley LA, Crofford U, Moldofsky H, Chrousos GP. The neuroscience and endocrinology of fibromyalgia. *Arthr Rheum.* 1997;40:1911-1928.
 - Pimenta CAM, Teixeira MJ. Questionário de dor McGill proposta de adaptação para a língua portuguesa. *Rev Esc Enf USP.* 1996;30:473-83.
 - Piotrowski W, Foreman JC. Some effects of calcitonin gene related peptide in human skin and on histamine release. *Br J Dermatol.* 1986; 114:37-46.
 - Portnoi A G. Dor, stress e coping: grupos operativos em doentes com síndrome de fibromialgia. Tese [Doutorado]. São Paulo: Instituto de Psicologia da Universidade de São Paulo; 1999. 251p.
 - Price DD, Mao J, Frenk H, J. Mayer DJ. The N-methyl-D-aspartate receptor antagonist dextromethorphan selectively reduces temporal summation of second pain in man. *Pain.* 1994; 59:165-174
 - Price DD, Staud R, Robinson ME, Mauderli AP, Cannon R, Vierck CJ. Enhanced temporal summation of second pain and its central modulation in fibromyalgia patients. *Pain.* 2002;99:49-59.
 - Price DD, Patel R, Robinson ME, Staud R. Characteristics of electronic visual analogue and numerical scales for ratings of experimental pain in healthy subjects and fibromyalgia patients. *Pain.* 2008;140:158-166.
 - Price EJ, Venables PJ. Dry eyes and mouth syndrome—a subgroup of patients presenting with sicca symptoms. *Rheumatology (Oxford).* 2002; 41:416-422.

-
- Quimby LG, Block SR, Gratwick GM. Fibromyalgia: generalized pain intolerance and manifold symptom reporting. *J Rheumatol*. 1988;15:1264-1270.
 - Rainville P, Duncan GH, Price DD, Carrier B, Bushnell MC. Pain affect encoded in human anterior cingulate but not somatosensory cortex. *Science*. 1997;277:8-15.
 - Ramos-Casals M, Munoz S, Zeron PB. Hepatitis C virus and Sjogren's syndrome: trigger or mimic? *Rheum Dis Clin North Am*. 2008;34:869-884.
 - Raphael KG, Janal MN, Nayak S, Schwartz JE, Gallagher RM. Familial aggregation of depression in fibromyalgia: A community-based test or alternate hypotheses. *Pain*. 2004;110:449-460.
 - Raspe H, Croft P. Fibromyalgia *Baillieres Clin Rheumatol*. 1995;9:599-614.
 - Reilly PA, Littlejohn GO. Peripheral arthralgic presentation of fibrositis/fibromyalgia syndrome. *J Rheumatol*. 1992;19:281-283.
 - Ressler KJ, Nemeroff CB. Role of serotonergic and noradrenergic systems in the pathophysiology of depression and anxiety disorders. *Depress Anxiety*. 2000;12 (Suppl 1):2-19.
 - Rhodus NL, Friction J, Carlson P, Messner R. Oral symptoms associated with fibromyalgia syndrome. *J Rheumatol*. 2003;30:1841-1845.
 - Rizzi M, Sarzi-Puttini P, Atzeni F, Capsoni F, Andreoli A, Pecis M, Colombo S, Carrabba M, Sergi M. Cyclic alternating pattern: a new marker of sleep alteration in patients with fibromyalgia? *J Rheumatol*. 2004;31:1193-1199.

-
- Rocha APC, Kraychete DC, Lemonica L, de Carvalho LR, de Barros GAM, Garcia JBS, Sakata RK. Pain: Current aspects on peripheral and central sensitization. *Rev Bras Anesthesiol.* 2007;57:94-105.
 - Rohrbeck J, Jordan K, Croft P. The frequency and characteristics of chronic widespread pain in general practice: a case-control study. *Br J Gen Pract.* 2007;57:109-115.
 - Rommel O, Gehling M, Dertwinkel R, Witscher H, Zenz M, Malina JP, Wilfrid Jänig W. Hemisensory impairment in patients with complex regional pain syndrome. *Pain.* 1999;80:95-101.
 - Ross RL, Jones KD, Bennett RM, Ward RL, Druker BJ, Wood LJ. Preliminary evidence of increased pain and elevated cytokines in fibromyalgia patients with defective growth hormone response to exercise. *Open Immunol J.* 2010;3:9-18.
 - Rossini PM, Narici L, Martino G, Pasquarelli A, Peresson M, Pizzella V, Tecchio F, Romani GL. Analysis of interhemispheric asymmetries of somatosensory evoked magnetic fields to right and left median nerve stimulation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1994;91:476-482.
 - Rumi DO. Estimulação magnética transcraniana de repetição: potencializando o efeito de antidepressivos. Tese [Doutorado]. São Paulo: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; 2003.
 - Russell IJ, Vaeroy H, Javors M, Nyberg F. Cerebrospinal fluid biogenicamine metabolites in fibromyalgia/fibrositis syndrome and rheumatoid arthritis. *Arthr Rheum.* 1992;35:550-556.
 - Russell IJ, Orr MD, Littman B, Vipraio GA, Alboukrek D, Michalek JE, Lopez Y, Mackillip F. Elevated cerebrospinal fluid levels of substance P in patients with the FMS syndrome. *Arthr Rheum.* 1994;37:1593-1601.

-
- Russell IJ, Kamin M, Bennett RM, Schnitzer TJ, Green JA, Katz WA. Efficacy of tramadol in treatment of pain in fibromyalgia. *J Clin Rheumatol*. 2000; 6:250-257.
 - Russell IJ. Fibromyalgia syndrome. In: Mense S, Simons DG, editors. *Muscle pain understanding its nature, diagnosis, and treatment*. Baltimore: Lippincott Williams and Wilkins; 2001. p.289-337.
 - Russell IJ. Future perspective in generalized musculoskeletal pain syndromes. *Best Practice Res Clin Rheumatol*. 2011;25:321-331.
 - Salemi S, Rethage J, Wollina U, Michel BA, Gay RE, Gay S, Sprott H. Detection of interleukin 1beta (IL-1beta), IL-6, and tumor necrosis factor-alpha in skin of patients with fibromyalgia. *J Rheumatol*. 2003;30:146-50.
 - Salerno A, Thomas E, Olive P, Blotman F, Picot MC, Georgesco M. Motor cortical dysfunction disclosed by single and double magnetic stimulation in patients with fibromyalgia. *Clin Neurophysiol*. 2000;111:994-1001.
 - Sandberg M, Larsson B, Lindberg LG, Gerdle B. Different patterns of blood flow response in the trapezius muscle following needle stimulation (acupuncture) between healthy subjects and patients with fibromyalgia and work-related trapezius myalgia. *Eur J Pain*. 2005;9:497-510.
 - Sann H, Pierau FK. Efferent functions of C-fiber nociceptors. *Z Rheumatol*. 1998;57:8-13.
 - Sarchielli P, Di Filippo M, Nardi K, Calabresi P. Sensitization, glutamate, and the link between migraine and fibromyalgia. *Curr Pain Headache Rep*. 2007;11:343-351.

-
- Schmidt-Wilcke T, Luedin R, Weigand T, Jürgens T, Schuierer G, Leinisch E, Bogdahn U. Striatal grey matter increase in patients suffering from fibromyalgia--a voxel-based morphometry study. *Pain*. 2007;132 (Suppl 1):S109-16.
 - Scudds RA, Rollman GB, Harth M, McCain GA. Pain perception and personality measures as discriminators in the classification of fibrositis. *J Rheumatol*. 1987;14:563-569.
 - Scudds RA, Trachsel LC, Luckhurst BJ, Percy JS. A comparative study of pain, sleep quality and pain responsiveness in fibrositis and myofascial pain syndrome. *J Rheumatol (Suppl)*. 1989;19:120-126.
 - Senna ER, De Barros AL, Silva EO, Costa IF, Pereira LV, Ciconelli RM, Ferraz MB. Prevalence of rheumatic diseases in Brazil: A study using the COPCORD approach. *J Rheumatol*. 2004;31:594-597.
 - Shah JP, Phillips TM, Danoff JV, Gerber LH. An in vivo microanalytical technique for measuring the local biochemical milieu of human skeletal muscle. *J Appl Physiol (1985)*. 2005;99:1977-84.
 - Siao P, Cros DP. Quantitative sensory testing. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2003;14:261-286.
 - Simms RW. Fibromyalgia is not a muscle disorder. *Am J Med Sci*. 1998; 315:346-350.
 - Simons DG, Travell JG, Simons LS. Myofascial pain and dysfunction: The Trigger Point Manual. Vol.1 Upper Half Body. Baltimore: Williams & Wilkins; 1999. p.237-277.

-
- Siviero M, Teixeira MJ, de Siqueira JT, Siqueira SR. Somesthetic, gustatory, olfactory function and salivary flow in patients with neuropathic trigeminal pain. *Oral Dis.* 2010;16:482-487.
 - Sivri A, Cindaş A, Dinçer F, Sivri B. Bowel dysfunction and irritable bowel syndrome in fibromyalgia patients. *Clin Rheumatol.* 1996;15:283-286.
 - Smith BW, Tookey EM, Montague EQ, Robinson AE, Cosper CJ, Mullins PG. Habituation and sensitization to heat and cold pain in women with fibromyalgia and healthy controls. *Pain.* 2008;140:420-428.
 - Smith MT, Edwards RR, McCann UD, Haythornthwaite JA. The effects of sleep deprivation on pain inhibition and spontaneous pain in women. *Sleep.* 2007;30:494-505.
 - Smythe HA, Moldofsky H. Two contributions to understanding the "fibrositis" syndrome. *Bull Rheum Dis.* 1977;28:928-931.
 - Smythe HA, Buskila D, Urowitz S, Langevitz P. Control and "fibrositic" tenderness: comparison of two dolorimeters. *J Rheumatol.* 1992;19:768-771.
 - Sorensen J, Bengtsson A, Ahlner J, Henriksson KG, Ekselius L, Bengtsson M. Fibromyalgia: are there different mechanisms in the processing of pain? A double blind crossover comparison of analgesic drugs. *J Rheumatol.* 1997;24:1615-1621.
 - Sorensen J, Graven-Nielsen T, Henriksson KG, Bengtsson M, Arendt-Nielsen L. Hyperexcitability in fibromyalgia. *J Rheumatol.* 1998, 25:152-155.

- Soy M, Guldiken S, Arikan E, Altun BU, Tugrul A. Frequency of rheumatic diseases in patients with autoimmune thyroid disease *Rheumatol Int.* 2007;27:575-577.
- Sperber AD, Atzmon Y, Neumann L, Weisberg I, Shalit Y, Abu-Shakrah M, Fich A, Buskila D. Fibromyalgia in the irritable bowel syndrome: studies of prevalence and clinical implications. *Am J Gastroenterol.* 1999; 94:3541-3546.
- Sernal J, Krieg JC, Lautenbacher S. Pain thresholds as a putative functional test for cerebral laterality in major depressive disorder and panic disorder. *Neuropsychobiology.* 2003;48:146-151.
- Staud R, Domingo M. Evidence for abnormal pain processing in fibromyalgia syndrome. *Pain Med.* 2001;2:208-215.
- Staud R, Vierck CJ, Cannon RL, Mauderli AP, Price DD. Abnormal sensitization and temporal summation of second pain (wind-up) in patients with fibromyalgia syndrome. *Pain.* 2001;91:165-175.
- Staud R. Evidence of involvement of central neural mechanisms in generating fibromyalgia pain. *Curr Rheumatol Rep.* 2002;4:299-305.
- Staud R, Cannon RC, Mauderli AP, Robinson ME, Price DD, Vierck CJ. Temporal summation of pain from mechanical stimulation of muscle tissue in normal controls and subjects with FMS syndrome. *Pain.* 2003a;102(1-2):87-95.
- Staud R, Robinson ME, Vierck CJ Jr, Price DD. Diffuse noxious inhibitory controls (DNIC) attenuate temporal summation of second pain in normal males but not in normal females or fibromyalgia patients. *Pain.* 2003b;101:167-174.

-
- Staud R, Vierck CJ, Robinson ME, Price DD. Effects of the N-methyl-D-aspartate receptor antagonist dextromethorphan on temporal summation of pain are similar in fibromyalgia patients and normal control subjects. *J Pain*. 2005a; 6:323-332.
 - Staud R. Predictors of clinical pain intensity in patients with fibromyalgia syndrome. *Curr Pain Headache Rep*. 2005b; 9:316-321.
 - Staud R, Robinson ME, Price DD: Isometric exercise has opposite effects on central pain mechanisms in fibromyalgia patients compared to normal controls. *Pain*. 2005c;118:176-184.
 - Staud R, Bovee CE, Robinson ME, Price DD Cutaneous C-fiber pain abnormalities of fibromyalgia patients are specifically related to temporal summation. *Pain*. 2008; 139:315-323.
 - Staud R. Abnormal pain modulation in patients with spatially distributed chronic pain: fibromyalgia. *Rheum Dis Clin North Am*. 2009;35:263-274.
 - Staud R, Weyl EE, Price DD, Robinson ME. Mechanical and heat hyperalgesia highly predict clinical pain intensity in patients with chronic musculoskeletal pain syndromes. *J Pain*. 2012;13:725-735.
 - Stehlik R, Arvidsson L, Ulfberg J. Restless legs syndrome is common among female patients with fibromyalgia. *Eur Neurol*. 2008;61:107-111.
 - Steinbrocker O, Isenburg SA, Silver M, Neustadt D, Kuhn P, Schittone M. Observations on pain produced by injection of hypertonic saline into muscles and other supportive tissues. *J Clin Invest*. 1953;32:1045-1051.
 - Subcomitê de Classificação das Cefaléias da Sociedade Internacional de Cefaléia. Classificação internacional das cefaléias. 2. ed. Trad.

- Sociedade Brasileira de Cefaléia. São Paulo: Segmento Farma Editores; 2004. p.51-56.
- Teixeira M J. Mecanismos de ocorrência de dor. Rev Med. 2001a;80(ed. esp. pt.1):22-62.
 - Teixeira MJ, Teixeira WGJ, Santos FPS, Andrade DCA, Bezerra SL, Figueiró JB, Okada M. Epidemiologia clínica da dor músculo-esquelética. Rev Med. (São Paulo). 2001b;80(ed. esp. pt.1):1-21.
 - Teixeira MJ, Yeng I T, Fernandes JD, Hernandez AJ, Romano MA, Forni JDA, Amatuzzi M. Dor nos membros inferiores. Rev Med. (São Paulo). 2001c; 80(ed. esp. pt.2):391-414.
 - Teixeira MJ. Fisiopatologia da dor crônica. In: Alves Neto O, Costa CMC, Siqueira JTT, Teixeira MJ. editores. Dor: princípios e prática. Porto Alegre: Artmed; 2009. p.145-175.
 - Thieme K, Turk DC, Flor H. Comorbid depression and anxiety in fibromyalgia syndrome: relationship to somatic and psychosocial variables. Psychosom Med. 2004;66:837-844.
 - Thimineur M, Sood P, Kravitz E, Gudin J, Kitaj M. Central nervous system abnormalities in complex regional pain syndrome (CRPS): clinical and quantitative evidence of medullary dysfunction. Clin J Pain. 1998;14:256-267.
 - Tischler L, Brand SR, Stavitsky K, Labinsky E, Newmark R, Grossman R, Buchsbaum MS, Yehuda R. The relationship between hippocampal volume and declarative memory in a population of combat veterans with and without PTSD. Ann N Y Acad Sci. 2006;1071:405-409.

-
- Torebjörk E, Wahren L, Wallin G, Hallin R, Koltzenburg M. Noradrenaline-evoked pain in neuralgia. *Pain*. 1995;63:11-20.
 - Torpy DJ, Papanicolaou DA, Lotsikas AJ, Wilder RL, Chrousos GP, Pillemer SR. Responses of the sympathetic nervous system and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis to interleukin-6: a pilot study in fibromyalgia. *Arth Rheum*. 2000;43:872-880.
 - Treede RD, Meyer RA, Raja SN, Campbell JN. Peripheral and central mechanisms of cutaneous hyperalgesia. *Prog Neurobiol*. 1992;38:397-421
 - Tunks E, Crook J, Norman G, Kalaher S. Tender points in fibromyalgia. *Pain*. 1988;34:11-19.
 - Turk DC, Okifuji A, Sinclair JD, Starz TW. Pain, disability and physical functioning in subgroups of patients with fibromyalgia. *J Rheumatol*. 1996;23:1255-1562.
 - Turk DC, Okifuji A, Sinclair JD, Starz TW. Differential responses by psychosocial subgroups of fibromyalgia syndrome patients to an interdisciplinary treatment. *Arthritis Care Res*. 1998;11:397-404.
 - Üçeyler N, Zeller D, Kahn A-K, Kewenig S, Kittel-Schneider S, Schmid A, Casanova-Molla J, Reiners K, Sommer C. Small fibre pathology in patients with fibromyalgia syndrome. *Brain*. 2013;1-11.
 - Ursin H, Endresen I, M Haland EM, Mjellem N. Sensitization: a neurobiological theory for muscle pain. In: H. Vaeroy and H. Merskey (Eds.). *Progress in fibromyalgia and myofascial pain*. Amsterdam: Elsevier; 1993. p.413-427.

-
- Vaeroy H, Helle R, Førre O, Kåss E, Terenius L. Elevated CSF levels of substance P and high incidence of Raynaud phenomenon in patients with fibromyalgia: new features for diagnosis. *Pain*. 1988;32:21-26.
 - Vaerøy H, Qiao ZG, Mørkrid L, Førre O. Altered sympathetic nervous system response in patients with fibromyalgia (fibrositis syndrome). *J Rheumatol*. 1989;16:1460-1465.
 - Vaerøy H, Nyberg F, Terenius L. No evidence for endorphin deficiency in fibromyalgia following investigation of cerebrospinal fluid (CSF) dynorphin A and Met-enkephalin-Arg6-Phe7. *Pain*. 1991;46:139-43.
 - Vaeroy, H, Merskey, H. Research and future trends. In: Vaeroy H, Merskey H, editors. *Progress in fibromyalgia and myofascial pain*. Elsevier: Amsterdam; 1993. p.443-449.
 - Valls-Solé J, Pascual-Leone A, Wassermann EM, Hallett M. Human motor evoked responses to paired transcranial magnetic stimuli. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1992;85:355-364.
 - Vanderschueren S, Van Wambeke P, Morlion B. Fibromyalgia: do not give up the tender point count too easily: comment on the article by Wolfe et al. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010;62:1675.
 - Veale D, Kavanagh G, Fielding JF, Fitzgerald O. Primary fibromyalgia and the irritable bowel syndrome: different expressions of a common pathogenetic process. *Br J Rheumatol*. 1991;30:220-222.
 - Verdugo R, Ochoa JL. Quantitative somatosensory thermotest. A key method for functional evaluation of small calibre afferent channels. *Brain*. 1992;115:893-913.

-
- Verdugo R, Campero M, Villarroel M. Testes sensitivos quantitativos: princípios básicos e aplicações clínicas. In: Pinto LC, editor. Neurofisiologia clínica princípios básicos e aplicações clínicas. São Paulo: Atheneu; 2006. p.587-596.
 - Walitt B, Roebuck-Spencer T, Bleiberg J, Foster G, Weinstein A. Automated neuropsychiatric measurements of information processing in fibromyalgia. *Rheumatol Int.* 2008;28:561-566.
 - Wallace DJ, Linker-Israeli M, Hallegua D, Silverman S, Silver D, Weisman MH. Cytokines play an aetiopathogenic role in fibromyalgia: A hypothesis and pilot study. *Rheumatol.* 2001;4:743-49.
 - Wang C, Ge HY, Ibarra JM, Yue SW, Madeleine P, Arendt-Nielsen L. Spatial pain propagation over time following painful glutamate activation of latent myofascial trigger points in humans. *J Pain.* 2012; 13:537-545.
 - Wassermann EM, Pascual-Leone A, Valls-Solé J, Toro C, Cohen LG, Hallett M. Topography of the inhibitory and excitatory responses to transcranial magnetic stimulation in a hand muscle. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1993;89:424-433.
 - Watkins LR, Milligan ED, Maier SF. Glial activation: a driving force for pathological pain. *Trends in Neurosciences.* 2001;24:450–455.
 - Watkins LR, Milligan ED, Maier SF. Glial proinflammatory cytokines mediate exaggerated pain states: implications for clinical pain. *Adv Exp Med Biol.* 2003;521:1-21.
 - Williams DA, Clauw DJ. Understanding fibromyalgia: Lessons from the Broader Pain Research Community. *J Pain.* 2009;10:777-791.

- Wilson HD, Starz TW, Robinson JP, Turk DC. Heterogeneity within the fibromyalgia population: theoretical implications of variable tender point severity ratings. *J Rheumatol*. 2009;36:2795-2801.
- Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, Bennett RM, Bombardier C, Goldenberg DL, Tugwell P, Campbell SM, Abeles M, Clark P, Fam AG, Farber SJ, Fiechtner JJ, Franklin CM, Gatter RA, Hamaty D, Lessard J, Lichtbroun AS, Masi AT, McCain GA, Reynolds WJ, Romano TJ, Russell IJ, Sheon RP. The American College of Rheumatology 1990. Criteria for the classification of fibromyalgia: Report of the Multicenter Criteria Committee. *Arthritis Rheum*. 1990;33:160-172.
- Wolfe F, Ross K, Anderson J, Russell IJ. Aspects of fibromyalgia in the general population: sex, pain threshold, and fibromyalgia symptoms. *J Rheumatol*. 1995a;22:151-156.
- Wolfe F, Ross K, Anderson J, Russell IJ, Hebert L. The prevalence and characteristics of general population. *Arthritis Rheum*. 1995b;38:19-28.
- Wolfe F, Russell IJ, Viapraio G, Ross K, Anderson J. Serotonin levels, pain threshold, and fibromyalgia symptoms in the general population. *J Rheumatol*. 1997;24:555-559.
- Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, Goldenberg DL, Katz RS, Mease P, Russell AS, Russell IJ, Winfield JB, Yunus MB. The American College of Rheumatology Preliminary Diagnostic Criteria for Fibromyalgia and Measurement of Symptom Severity. *Arthritis Care Res*. 2010; 62:600-610.
- Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, Goldenberg DL, Häuser W, Katz RS, Mease P, Russell AS, Russell IJ, Winfield JB. Fibromyalgia criteria and severity scales for clinical and epidemiological studies: a modification of the ACR Preliminary Diagnostic Criteria for Fibromyalgia. *J Rheumatol*. 2011;38:1113-1122.

-
- Wood PB, Patterson 2nd JC, Sunderland JJ, Tainter KH, Glabus MF, Lilien DL. Reduced presynaptic dopamine activity in fibromyalgia syndrome demonstrated with positron emission tomography: a pilot study. *J Pain*. 2007;8:51-58.
 - Woolf CJ, Thompson SW. The induction and maintenance of central sensitization is dependent on N-methyl-D-aspartic acid receptor activation: implications for the treatment of post-injury pain hypersensitivity states. *Pain*. 1991;44:293-299.
 - Woolf CJ. Windup and central sensitization are not equivalent. *Pain*. 1996;66:105-108.
 - Woolf CJ, Mannion RJ. Neuropathic pain: aetiology, symptoms, mechanisms, and management. *Lancet* 1999;353:1959-64.
 - Woolf CJ. Central sensitization: implications for the diagnosis and treatment of pain. *Pain*. 2011;152 (Suppl 3):S2-15.
 - Yarnitsky D. Conditioned pain modulation (the diffuse noxious inhibitory control-like effect): its relevance for acute and chronic pain states. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2010;23:611-615.
 - Yunus MB, Masi AT, Calabro JJ. Primary fibromyalgia (fibrositis). Clinical study of 50 patients with matched normal controls. *Semin Arthritis Rheum*. 1981;11:151-171.
 - Yunus MB. Primary fibromyalgia syndrome: current concepts. *Compr Ther*. 1984;10:21-28.
 - Yunus MB, Masi AT, Aldag JC. A controlled study of primary fibromyalgia syndrome: clinical features and association with other functional syndromes. *J Rheumatol (Suppl)*. 1989;19:62-71.

- Yunus MB. Towards a model of pathophysiology of fibromyalgia: aberrant central pain mechanisms with peripheral modulation. *J Rheumatol.* 1992a;19:846-850.
- Yunus MB, Dailey JW, Aldag JC, Masi AT, Jobe PC. Plasma tryptophan and other amino acids in primary fibromyalgia: a controlled study. *J Rheumatol.* 1992b;19:90-94.
- Yunus MB. Psychological aspects of fibromyalgia syndrome: a component of the dysfunctional spectrum syndrome. *Baillieres Clin Rheumatol.* 1994b;8:811-837.
- Yunus MB, Khan MA, Rawlings KK, Green JR, Olson JM, Shah S: Genetic linkage analysis of multicase families with fibromyalgia syndrome. *J Rheumatol.* 1999, 26:408-412.
- Yunus MB, Inanici F, Aldag JC, Mangold RF. Fibromyalgia in men: comparison of clinical features with women. *J Rheumatol.* 2000;27:485-490.
- Yunus MB, Inanici F. Fibromyalgia syndrome. In: *Myofascial pain and fibromyalgia syndromes. A clinical guide to diagnosis and management.* London: Churchill Livingstone; 2001. p.351-398.
- Yunus MB. Fibromyalgia and overlapping disorders: the unifying concept of central sensitivity syndromes. *Semin Arthritis Rheum.* 2007;36:339-356.
- Yunus MB. Central sensitivity syndromes: a new paradigm and group nosology for fibromyalgia and overlapping conditions, and the related issue of disease versus illness. *Semin Arthritis Rheum.* 2008b;37:339-352.

-
- Yunus MB. The prevalence of fibromyalgia in other chronic pain conditions. *Pain Res Treat.* 2012, Article ID 584573, 8 pages doi:10.1155/2012/584573.
 - Ziegler E, Magerl W, Treede R D. Secondary hyperalgesia to secondary hyperalgesia to punctate mechanical stimuli. Central sensitization to A-fiber nociceptor input. *Brain.* 1999; 122:2245-2257.
 - Ziemann U, Lonnecker S, Steinhoff BJ, Paulus W. Effects of antiepileptic drugs on motor cortex excitability in humans: a transcranial magnetic stimulation study. *Ann Neurol.* 1996;40:367-378.
 - Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand.* 1983;67:361-370.
 - Zubieta JK, Heitzeg MM, Smith YR, Bueller JA, Xu K, Xu Y, Koeppe RA, Stohler CS, Goldman D. COMT val158met genotype affects mu-opioid neurotransmitter responses to a pain stressor. *Science.* 2003;299 (5610): 1240-1243.

8 APÊNDICES

**HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE
DE SÃO PAULO-HCFMUSP**

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME:
DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº: SEXO: .M ☐ F ☐
DATA NASCIMENTO:/...../.....
ENDEREÇO Nº APTO:
BAIRRO: CIDADE
CEP: TELEFONE: DDD (.....)
2. RESPONSÁVEL LEGAL
NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)
DOCUMENTO DE IDENTIDADE: SEXO: M ☐ F ☐
DATA NASCIMENTO:/...../.....
ENDEREÇO: Nº APTO:
BAIRRO: CIDADE:
CEP: TELEFONE: DDD (.....)

DADOS SOBRE A PESQUISA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: **Caracterização clínica e avaliação das sensibilidades de
paciente com dor: Síndrome fibromiálgica e síndrome hemissensitiva.**

PESQUISADOR RESPONSÁVEL

CARGO/FUNÇÃO: **:Prof. Dr. Manoel Jacobsen Teixeira** INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº 17968

PESQUISADOR EXECUTANTE: **Helena Hideko Seguchi Kaziyama** INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº 25657

CARGO/FUNÇÃO: Médica assistente

UNIDADE DO HCFMUSP: Divisão de Clínica Neurológica

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

RISCO MÍNIMO ☒ RISCO MÉDIO ☐

RISCO BAIXO ☐ RISCO MAIOR ☐

1 - Estudo transversal, descritivo.

A Sr(a) que têm queixa de dor há muito tempo no corpo está sendo convidada a participar de um estudo para avaliar e medir as alterações da sensibilidade.

2 - Primeiramente, o sr(a) responderá a um questionário sobre sua dor. Em seguida faremos testes com um aparelho computadorizado que registrará os testes que faremos com uma agulha, fios de nylon e superfície quente e fria em áreas do seu corpo que são muito importantes para conhecer os problemas do paciente.

3 - Será realizada a análise com agulhas, fios de nylon e superfícies quentes e frias.

4 - O(a) senhor(a) pode sentir uma dor mínima quando encostarmos a agulha no corpo, e um desconforto com o frio, calor, fios de nylon.

5 - Através desse estudo poderemos compreender melhor a sensibilidade do corpo e a Sra. estará colaborando para possíveis avanços no tratamento de pessoas que também têm dores pelo corpo todo

6 - Atualmente essas avaliações são feitas com a queixa e exame físico do paciente por meio de algodão ou agulhas para avaliar a sua sensibilidade e a palpação do corpo que não é medido objetivamente. O resultado destas análises nos orientará o tratamento da sua dor.

7 - Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O principal investigador é o Dr Manoel Jacobsen Teixeira, que pode ser encontrada no endereço Rua Gal Menna Barreto, 756, tel 38851365. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – tel: 3069-6442 ramais 16, 17, 18 ou 20, FAX: 3069-6442 ramal 26 – E-mail: cappesq@hcnet.usp.br

8 - É garantida a liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição;

9 - As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgado a identificação de nenhum paciente;

10 - Direito de ser mantido atualizado sobre os resultados parciais das pesquisas, quando em estudos abertos, ou de resultados que sejam do conhecimento dos pesquisadores;

11 - Não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação. Se existir qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa.

12 - Em caso de dano pessoal, diretamente causado pelos procedimentos ou tratamentos propostos neste estudo (nexo causal comprovado), o participante tem direito a tratamento médico na Instituição, bem como às indenizações legalmente estabelecidas.

13 - Compromisso do pesquisador de utilizar os dados e o material coletado somente para esta pesquisa.

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o projeto de pesquisa: Caracterização clínica e avaliação das sensibilidades de paciente com dor: Síndrome fibromiálgica e síndrome sensitiva.

para casos de pacientes menores de 18 anos, analfabetos, semi-analfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual.

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

Assinatura do responsável pelo estudo Data ____/____/____

APROVAÇÃO

A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 16/03/2011, **APROVOU** o Protocolo de Pesquisa nº **0077/11**, intitulado: "**CARACTERIZAÇÃO CLÍNICA E AVALIAÇÃO DAS SENSIBILIDADES DE PACIENTE COM DOR: SÍNDROME FIBROMIÁLGICA E SÍNDROME HEMISSENSITIVA**" apresentado pelo Departamento de **NEUROLOGIA**, inclusive o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar à CAPPesq, os relatórios parciais e final sobre a pesquisa (Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 196, de 10/10/1996, inciso IX.2, letra "c").

Pesquisador (a) Responsável: **Prof.Dr. Manoel Jacobsen Teixeira**

Pesquisador (a) Executante: **Helena Hideko Seguchi Kaziyama**

Co-autores: **Daniel Ciampi de Andrade, Silvia Regina Dowgan Tesseroli de Siqueira**

CAPPesq, 17 de Março de 2011

PROF. DR. EUCLIDES AYRES DE CASTILHO
Coordenador
Comissão de Ética para Análise de
Projetos de Pesquisa - CAPPesq