

RODRIGO PEGADO DE ABREU FREITAS

AVALIAÇÃO DO CORTISOL, DEHIDROEPIANDROSTERONA SULFATO E DOS
PERFIS LIPÍDICO E IMUNOLÓGICO E SUAS CORRELAÇÕES COM A
SENSIBILIDADE DOLOROSA, DEPRESSÃO E FUNCIONALIDADE EM
MULHERES COM FIBROMIALGIA NA PÓS-MENOPAUSA

Dissertação apresentada à Universidade
Federal do Rio Grande do Norte, para
obtenção do título de Mestre em
Psicobiologia.

NATAL/ RN

2009

RODRIGO PEGADO DE ABREU FREITAS

AVALIAÇÃO DO CORTISOL, DEHIDROEPIANDROSTERONA SULFATO E DOS
PERFIS LIPÍDICO E IMUNOLÓGICO E SUAS CORRELAÇÕES COM A
SENSIBILIDADE DOLOROSA, DEPRESSÃO E FUNCIONALIDADE EM
MULHERES COM FIBROMIALGIA NA PÓS-MENOPAUSA

Dissertação apresentada à Universidade
Federal do Rio Grande do Norte, para
obtenção do título de Mestre em
Psicobiologia.

Orientador: Prof^ª. Dra. Maria Bernardete Cordeiro de Sousa

NATAL/ RN

2009

AVALIAÇÃO DO CORTISOL, DEHIDROEPIANDROSTERONA SULFATO E DOS
PERFIS LIPÍDICO E IMUNOLÓGICO E SUAS CORRELAÇÕES COM A
SENSIBILIDADE DOLOROSA, DEPRESSÃO E FUNCIONALIDADE EM
MULHERES COM FIBROMIALGIA NA PÓS-MENOPAUSA

RODRIGO PEGADO DE ABREU FREITAS

Natal, 29/04/2009

Banca Examinadora:

Prof^a. Dra. Sandra Cristina de Andrade

Universidade Potiguar, RN.

Prof^a. Dra. Maria José Pereira Vilar

Universidade Federal do Rio Grande do Norte, RN.

Prof^a. Dra. Maria Bernardete Cordeiro de Sousa

Universidade Federal do Rio Grande do Norte, RN

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais Ítalo e Rose, por tudo.

As professoras Ana Mércia e Ângela Maria por trilhar minha vida profissional e me direcionar à carreira docente e da pesquisa científica.

À Thereza Micussi pela ajuda, incentivo e carinho.

À minha orientadora professora Maria Bernardete Cordeiro de Sousa, fonte de sabedoria, gentileza e profissionalismo.

À professora Telma Maria Araújo Moura Lemos e a todos da Faculdade de Farmácia – UFRN pela parceria e seriedade na condução dos trabalhos.

À professora Maria Helena Spyrides pela delicadeza e colaboração científica.

Ao grande Alfredo de Araújo Silva (Farmacêutico-Bioquímico) por ajudar nas análises hormonais.

Aos professores da PPG em Psicobiologia.

À professora Elizabel pelo apoio científico.

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) pelo financiamento dessa pesquisa.

Em especial, às participantes do estudo, “mulheres de fibra, com ou sem algias” como dizia Ranulfo e Aluízio grandes conhecedores da fibromialgia.

Aos amigos e colegas pela solidariedade e ajuda nos momentos de estresse.

SUMÁRIO	
RESUMO	viii
ABSTRACT	ix
I. INTRODUÇÃO GERAL	1
Fibromialgia	1
Sintomas da fibromialgia	2
Alterações hormonais na fibromialgia	5
Quadro bioquímico	7
Menopausa e fibromialgia	9
Objetivos	10
Hipóteses e predições	10
II. ARTIGO 1 – Avaliação lipídica e imunológica de mulheres com fibromialgia no período da menopausa	12
Resumo	13
Abstract	14
Introdução	15
Objetivo	18
Métodos	18
Análise estatística	20
Resultados	20
Discussão	25
Conclusão	26
Referências	27

III. ARTIGO 2 - Avaliação do cortisol e dehidroepiandrosterona sulfato e sua correlação com a sensibilidade dolorosa, estado depressivo e funcionalidade em mulheres com fibromialgia na pós-menopausa	29
Resumo	30
Abstract	31
Introdução	32
Métodos	35
<i>Grupos experimentais</i>	35
<i>Dosagens hormonais</i>	36
<i>Avaliação da sensibilidade dolorosa</i>	37
<i>Avaliação dos estados de humor e grau de impacto da fibromialgia</i>	38
<i>Análise Estatística</i>	39
Resultados	40
<i>Variáveis de depressão e funcionalidade</i>	40
<i>Variáveis algésicas</i>	41
<i>Variáveis endócrinas</i>	42
<i>Correlações entre as variáveis do estudo</i>	45
Discussão	46
Referências	54
IV. DISCUSSÃO GERAL	60
V. CONCLUSÕES GERAIS	64
VI. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	65
VII. ANEXOS	72

ANEXO 1: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	72
ANEXO 2: Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ)	73
ANEXO 3: Inventário de Depressão de Beck (IDB)	75
ANEXO 4: Dados hormonais dos níveis de cortisol do grupo CT.	78
ANEXO 5: Dados hormonais dos níveis de cortisol do grupo FM.	79
ANEXO 6: Dados hormonais dos níveis de DHEA-S do grupo CT.	80
ANEXO 7: Dados hormonais dos níveis de DHEA-S do grupo FM.	81

RESUMO

A fibromialgia (FM) é uma síndrome reumática não inflamatória caracterizada por fadiga, distúrbios do sono e dor muscular difusa com presença de sítios dolorosos a palpação denominados *Tender Points*. Pacientes com FM apresentam alterações hormonais que estão diretamente correlacionados com os sintomas da síndrome. A regulação neuroendócrina pode ser considerada prejudicada, sendo encontradas anormalidades no eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA) com diversos hormônios apresentando alterações em seus níveis. Em mulheres no período fértil, diversos hormônios gonadais estão associados com os sintomas da síndrome, porém estudos enfatizando unicamente uma população de mulheres no período pós-menopausa que não fazem uso de reposição hormonal são raros. Com base nesse fato foi desenvolvido este estudo analítico transversal para avaliar os níveis plasmáticos de cortisol e dehidroepiandrosterona sulfato (DHEA-S) através da quimioluminescência em um grupo de 17 mulheres com FM e 19 mulheres saudáveis e observar se há correlação com os sintomas de dor através da algometria, estado de humor com o Índice de Depressão de Beck (BDI) e grau de funcionalidade com o Questionário de Impacto de FM (*Fibromyalgia Impact Questionnaire* – FIQ). Foram realizadas três coletas de sangue com um intervalo de 24 horas entre elas, no período da manhã para as dosagens hormonais e estudo do perfil bioquímico das pacientes. Não foram observadas alterações imunológicas ou lipídicas nas pacientes com FM. Quando comparados os dois grupos, não houve diferença significativa nos níveis de cortisol, mas foi encontrado um efeito tangencial para o DHEA-S ($p=0,094$) com níveis mais baixos no grupo FM. O DHEA-S apresentou correlação significativa positiva com o limiar ($r=0,7$) e a tolerância ($r=0,65$) à dor no grupo FM. Foi encontrada presença de estado depressivo e baixa funcionalidade no grupo FM. Estes resultados sugerem que nas mulheres no período pós-menopausa o DHEA-S deve influenciar os sintomas de maior sensibilidade à dor, mas não a presença de estado depressivo e a baixa funcionalidade.

Palavras Chaves: Fibromialgia, cortisol, DHEA-S, dor, depressão.

ABSTRACT

Fibromyalgia (FM) is a non-inflammatory rheumatic syndrome characterized by widespread musculoskeletal pain with palpable tender points, muscle stiffness, fatigue, and sleep disturbances. Patients with FM have hormonal changes that are directly correlated with symptoms of the syndrome. The neuroendocrine regulation may be impaired, with abnormalities in the hypothalamus-pituitary-adrenal (HPA) axis with various hormones showing changes in their levels. In women in fertile period, various gonadal hormones are associated with symptoms of the syndrome, but studies focusing only a population of women in post-menopausal period who do not use hormone replacement are rare. We developed an analytical cross sectional study to assess the plasma levels of cortisol and dehydroepiandrosterona sulfate (DHEA-S) with quimioluminescence method in a group of 17 women with FM and 19 healthy women in post-menopause who do not use hormone replacement and observe the correlation with the symptoms of pain through algometry, depression and physical functional capacity measured from the Beck Depression Index (BDI) and the Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ). Three blood samples were collected in the morning (between 8:00 – 9:30) with an interval of 24 hours for the measurements of hormonal levels and biochemical profile. There were no immunological or lipid changes in patients with FM. Comparing the two groups, there is no difference in levels of cortisol and a tangential effect for DHEA-S ($p=0,094$) with the lowest levels in the FM. DHEA-S also correlated with pain threshold ($r=0,7$) and tolerance ($r=0,65$) in group FM. We found the presence of depressive state and low physical functional capacity in FM. It was also evident that women in post-menopausal period, DHEA-S should influence the symptoms of increased sensitivity to pain, but not the presence of depressive status and low physical functional.

Palavras Chaves: Fibromyalgia, cortisol, DHEA-S, pain, depression.

INTRODUÇÃO GERAL

Fibromialgia

Fibromialgia (FM) é uma síndrome reumática não-articular, de etiologia desconhecida, caracterizada por dor musculoesquelética difusa, crônica e presença de sítios anatômicos específicos dolorosos à palpação, denominados “*tender points*”, localizados especialmente no esqueleto axial. Dentre os sintomas frequentemente associados ao quadro doloroso encontram-se a fadiga, distúrbios do sono, rigidez muscular matinal, ansiedade e depressão (Marques et al. 2002). O paciente com FM apresenta dificuldade em trabalhar normalmente, interferindo negativamente no desempenho de outras atividades diárias e, conseqüentemente, na qualidade de vida (Andrade et al. 2008). A prevalência da FM varia entre 0,66 e 4,4% na população em geral, sendo mais prevalente em mulheres do que em homens, especialmente na faixa etária entre 35 e 60 anos (Cavalcante et al. 2006).

Devido à ausência de exames complementares que possam descrever alterações características da síndrome, o diagnóstico da FM é baseado em critérios clínicos. O *American College of Rheumatology* (ACR) em 1990, estabeleceu critérios diagnósticos para essa síndrome observando os sinais de dor muscular intensa em diversas regiões do corpo (dor difusa) por no mínimo três meses de duração, associada à maior sensibilidade dolorosa em pelo menos 11 dos 18 pontos dolorosos específicos. Outros sintomas como fadiga, depressão, estresse e distúrbio do sono também são valorizados, mas não constituem critérios obrigatórios para o diagnóstico (Wolfe et al. 1990; Haun, Ferraz & Pollak, 1999).

Embora mecanismos tenham sido propostos para etiopatogenia da FM, estes ainda permanecem sob investigação. Algumas hipóteses etiológicas sugerem que a FM seja uma

anormalidade na capacidade de reparo muscular que resultaria nos mecanismos de dor periférica, porém, através de microscopia eletrônica não foram encontradas alterações consideráveis da microestrutura do músculo esquelético (Wallace, 2001).

Outras hipóteses etiológicas em questão sugerem que a FM pode apresentar alguma ligação com fator reumatóide, doença ou distúrbio da musculatura esquelética com anormalidades no sistema de reparo muscular, origens imuno-psiconeuroendócrina, psicológica ou psiquiátrica relacionada à depressão grave (Gur et al. 2004).

Por sua fisiopatologia ainda não ser totalmente compreendida, acredita-se que o distúrbio primário na FM seria uma alteração em algum mecanismo central de controle da dor, o qual poderia ser resultado de uma disfunção de neurotransmissores. Essas disfunções poderiam ser geneticamente pré-determinadas e talvez desencadeadas por algum estresse não-específico como, por exemplo, uma infecção viral, estresse mental ou um trauma físico (Gur et al. 2002; Haun et al. 2001).

Os pacientes com FM podem apresentar alterações hormonais que estão diretamente correlacionados com os sintomas da síndrome. A regulação neuroendócrina pode ser considerada prejudicada, sendo encontradas anormalidades no eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA) e hipotálamo-pituitária-gonadal (HPG) com diversos hormônios apresentando alterações em seus níveis (Crofford et al. 2004).

Sintomas da fibromialgia

A associação entre os hormônios sexuais, o sistema nervoso central e dor crônica estão no foco de extensa investigação. Experimentos com animais e seres humanos demonstraram que diferenças na percepção da dor não poderiam ser atribuídas unicamente ao condicionamento social. Várias teorias tentam elucidar a interação do limiar

da percepção à dor e a ação dos hormônios sexuais em mulheres. Estudos anteriores apresentaram alteração do limiar de dor durante o ciclo menstrual. Além disso, os hormônios gonadais tem mostrado influência para a percepção da dor pelo sistema nervoso central (Vishne et al. 2008; Kuba & Quinones-Jenab, 2005).

A principal queixa dos pacientes com FM é a dor difusa e o aumento da sensibilidade em pontos específicos chamados *tender points*. Esses pontos de tensão são anatomicamente específicos localizados em tendões ou na parte ventral de músculos, totalizando 18 pontos, 10 localizados na parte anterior e 8 na parte posterior do corpo, como descrito pelo ACR (1990). O aumento da sensibilidade à dor provoca incapacidade parcial para algumas atividades de vida diária, sendo pertinente analisar o impacto da FM no grau de funcionalidade dos pacientes através do *Fibromyalgia Impact Questionnaire* (FIQ) um bom instrumento validado para avaliar esse dado (Marques et al. 2005).

Os baixos níveis de cortisol em mulheres com FM estão associados com os sintomas de dor e depressão, apontando correlação entre a variação diária da liberação de cortisol com a intensidade da sensação dolorosa. Em mulheres com FM com baixos níveis de DHEA são evidenciadas alterações na percepção da dor e grau de fadiga muscular aumentado. O limiar de dor de estruturas periféricas e viscerais está globalmente diminuído (Bradley et al. 2000; Finckh et al. 2005). Isto foi demonstrado para pressão, calor, frio e estimulação elétrica. Estas observações, na ausência de patologia periférica detectável, mudaram a atenção para o sistema nervoso central (SNC) (Dessein et al. 2000).

Na última década, o estudo da dor crônica tem contribuído com novas descobertas sobre a fisiopatologia da síndrome da FM e de transtornos relacionados como a síndrome da fadiga crônica (SFC). Os achados demonstram que pacientes com FM possuem uma sensibilidade à dor diferente da população geral devido, provavelmente, a uma disfunção

no processamento da dor no SNC. Essa alteração no processamento da sensação dolorosa e os sintomas associados da doença podem ser o resultado de vários mecanismos, incluindo: sensibilização central, perturbação dos percursos inibitórios da dor, alterações nos neurotransmissores, condições e comorbidades psiquiátricas (Abeles et al. 2007).

Embora na maioria dos estudos anteriores não fossem encontradas anormalidades consistentes nos tecidos periféricos, Staud et al. (2006) propõe que alterações na pele e na musculatura possam contribuir para o aumento de entrada de estímulos nociceptivos na medula espinhal, o que resultaria no aumento da dor e sensibilização central. Os autores descrevem que não há a necessidade de grandes estímulos nociceptivos nos tecidos periféricos de pacientes com FM, pois devido à sensibilização central, apenas quantidades mínimas de aferências nociceptivas são necessárias para a manutenção do estado de dor crônica.

A nociceção intensa ou persistente pode induzir modificações neurais na medula espinhal e no cérebro, resultando em sensibilização central e dor. Este mecanismo constitui uma característica marcante da FM e muitas outras síndromes dolorosas crônicas, incluindo a síndrome do intestino irritável, disfunção temporomandibular, enxaqueca, e lombalgia (Staud & Rodriguez, 2006).

Staud & Spaeth (2008) descrevem que a FM apresenta como possível origem uma anormalidade no sistema de processamento central da dor, incluindo somação temporal. A persistência de estímulos nociceptivos aos tecidos periféricos pode ocasionar alterações plásticas no sistema nervoso central (SNC) resultando em sensibilização central e aumento da sensibilidade à dor. Após o estabelecimento da sensibilização central, apenas quantidades mínimas de aferências nociceptivas são exigidas para a manutenção do estado de dor crônica.

A alta taxa de depressão entre as mulheres com FM está associada com o aumento significativo da incidência de dor. Carter et al. (2002) relataram uma tolerância reduzida à dor em pacientes expostos a estímulos depressivos. Bar et al. (2003) estudaram a percepção da dor em pacientes deprimidos e em grupos saudáveis através da aplicação de um teste incluindo percepção e tolerância à dor ao aumento de temperatura. Os dois estudos evidenciaram redução significativa nos limiares de dor nos pacientes depressivos, principalmente nas mulheres.

Walker & Littlejohn (2007) relatam que problemas de saúde mental especialmente a depressão, pode acompanhar distúrbios músculo-esqueléticos. Há relações recíprocas entre depressão, distúrbios do sono, dor e incapacidade física, que conduz a um ciclo vicioso entre má saúde mental e estado físico. A depressão pode causar diminuição da eficácia do tratamento e aumentar a morbidade e mortalidade. Diversos autores enfocam o estudo para a investigação de anormalidades neuroendócrinas e a correlação com os sintomas característicos da FM. As alterações no eixo HPA podem ser uma das causas de proximidade das muitas queixas somáticas, físicas e emocionais presentes na FM (Tanriverdi et al. 2007).

Alterações hormonais na fibromialgia

A FM afeta, aproximadamente, oito vezes mais mulheres do que homens, apresentando início em indivíduos na faixa entre 35 a 40 anos. Essa questão despertou interesse na observação dos níveis dos hormônios sexuais e seu envolvimento na fisiopatologia da síndrome. Como ainda não está elucidada a alta frequência de FM no sexo feminino, alguns estudos buscam tornar clara essa razão descrevendo a relação entre os hormônios sexuais com a expressão da patologia e com o agravamento dos sintomas.

Análises hormonais durante a fase folicular em mulheres com FM demonstram que os níveis de estrógenos são significativamente mais baixos e os de hormônio folículo estimulante (FSH) apresentam-se elevados, sugerindo que as alterações nos hormônios sexuais podem estar envolvidos na etiopatologia da FM (Gupta & Silman, 2004; Riedel, Layka & Neeck, 1998).

Outros estudos sugerem que pode haver uma diminuição da atividade do eixo HPA e alterações na função do sistema nervoso autônomo. A redução hormonal e das respostas autonômicas parece ser reflexo de um comprometimento no hipotálamo ou na resposta do sistema nervoso central a estímulos externos, e não a um defeito primário a nível da hipófise ou de glândulas periféricas. Uma combinação de vários fatores como situações de estresse podem gerar conseqüências clínicas e fisiológicas, contribuindo para o agravamento dos sintomas de dor generalizada, fadiga crônica, alterações no sono, queixas gastrointestinais, e problemas psicológicos (Adler, Manfredsdottir & Creskoff 2002; Tanriverdi et al. 2007).

Crofford et al. (2004) defende a hipótese de que quando tomados em conjunto, seus dados sugerem diferenças nas características das alterações do eixo HPA com hiperatividade do eixo na FM e com hipofunção na síndrome da fadiga crônica (SFC). O autor ressalta que é importante notar que na maioria dos estudos de pacientes com FM não são excluídos os pacientes com SFC ou fornecidos informações sobre o número de indivíduos incluídos no estudo. Assim, as análises hormonais envolvendo as duas patologias reumáticas podem estar interferindo nos resultados da função adrenal, especialmente, se as alterações do eixo HPA diferem entre os pacientes que possuem sintomas predominantes de dor generalizada ou fadiga. Estas questões metodológicas

podem fornecer explicação para resultados inconsistentes, ora normais ora diminuídos, quanto aos níveis de cortisol livre (Crofford & Neeck, 2000; Tanriverdi et al. 2007).

Gupta & Silman (2004) descrevem que há poucos estudos clínicos sobre pacientes com FM e níveis plasmáticos de DHEA. Em um estudo envolvendo 56 mulheres com FM, Dessein e colaboradores (1999) observaram que os níveis séricos de DHEA e os níveis de testosterona eram marcadamente diminuídos em pacientes com FM, em comparação com controles saudáveis. Curiosamente, os baixos níveis de DHEA foram significativamente correlacionados com a dor. Os autores enfatizam a importância de avaliar juntamente fatores como idade, estado menopausal, índice de massa corporal, o uso de contraceptivos orais e de outras drogas como glicocorticóides.

Além dos andrógenos e cortisol, estudos apontam para diminuição no hormônio do crescimento em mulheres com FM. Porém, não foram encontradas alterações nos níveis do hormônio da tireóide, prolactina e melatonina (Pamuk, Dönmez & Çakir, 2009).

Quadro bioquímico

Com a intenção de observar alterações metabólicas que possam contribuir para causa da FM, estão sendo realizados diversos estudos que possibilitem descrever se há relação entre a FM e distúrbios metabólicos. Esses trabalhos têm mostrado associação entre doenças musculoesqueléticas e hiperlipidemia (Klemp, 1993).

Os resultados mais recentes que abordam a FM e dislipidemia mostraram que no grupo das pacientes fibromiálgicas, o colesterol total, triglicérides, lipoproteínas de alta densidade (HDL), lipoproteínas de baixa densidade (LDL) e lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL) não apresentaram diferença significativa em relação aos grupos de

pacientes controle. Parece não haver relação significativa entre alterações lipídicas e os sintomas da FM (Ozgoçmen & Ardicoglu, 2000).

Muitos pesquisadores demonstram interesse em apresentar alterações imunológicas como causa da FM. Em um estudo para analisar a presença de anticorpos em uma variedade de desordens reumatológicas, foram encontrados nos pacientes com FM uma maior frequência de anticorpos (47%) do que em outras doenças reumáticas. A presença desses anticorpos também foi significativamente mais elevada nos doentes com quadro severo de FM, comparado com pacientes que apresentavam quadro leve da doença. Alterações imunológicas poderiam estar associadas à existência ou não de enfermidades concomitantes ou sinais de agressão inflamatória muscular, levando a quadros de diminuição da regeneração do músculo, fadiga e dor, sintomas característicos da FM (Richards, 2001).

No entanto, não existem evidências conclusivas de que a fibromialgia é acompanhada por ativação do sistema inflamatório, pela ativação imune ou por um processo inflamatório local. Há alguns indícios de que a fibromialgia apresenta alguns sinais de imunossupressão, sugerindo que as drogas utilizadas no tratamento da fibromialgia poderiam ter um potencial imunossupressor. Possíveis alterações em células inflamatórias, teriam como causa a ação medicamentosa e não como parte da fisiopatologia da FM (Van West & Maes, 2001).

Para a exclusão de alguma doença inflamatória, ou anormalidades clínicas, foram realizados exames laboratoriais de rotina em todas as participantes do estudo, observando o perfil hematológico com as células sanguíneas e plaquetas, o perfil metabólico com a função hepática e renal e o perfil lipídico, através dos níveis de colesterol total, triglicérides, HDL e LDL.

Menopausa

A FM possui uma incidência maior em mulheres de meia idade no período perimenopausa e menopausa. Durante essas fases, ocorrem alterações hormonais importantes como a diminuição da testosterona, progesterona, dehidroepiandrosterona (DHEA) e dehidroepiandrosterona sulfato (DHEA-S) (Shuer, 2003). As alterações hormonais que ocorrem no período fértil, e nos períodos pré-menopausa e pós-menopausa influem nos sintomas da FM, sugerindo que os hormônios sexuais femininos podem desempenhar um papel importante na patogênese e no agravamento dos sintomas da FM (Pamuk, Dönmez & Çakir, 2009; Abeles, 2007; Gupta & Silman 2004).

Pamuk, Dönmez & Çakir (2009) relatam que há uma tendência de aumento e agravamento dos sintomas de dor generalizada e outros sintomas relacionados com a FM em mulheres no período pós-menopausa. No mesmo estudo, os autores observaram que a incidência de menopausa precoce é significativamente maior em pacientes com FM quando comparados com pacientes com artrite reumatóide e controles saudáveis. Os autores argumentam que a menopausa pode ser um dos fatores que contribuem para o agravamento da FM.

Em mulheres no período fértil, diversos hormônios gonadais estão associados com os sintomas da síndrome, porém estudos enfatizando unicamente uma população de mulheres no período pós-menopausa que não fazem uso de reposição hormonal são raros. Nosso estudo enfatiza a importância de análise dos sintomas e da função adrenocortical nessa população.

A fim de observar distúrbios nos hormônios adrenocorticais, estudamos por meio da quimioluminescência os níveis de cortisol e DHEA-S e através de exame clínico, os sintomas de dor, depressão e funcionalidade em mulheres com FM, objetivando descrever

uma possível alteração hormonal e uma correlação entre os hormônios adrenocorticais e os sintomas associados a FM em uma população de mulheres no período pós-menopausa.

OBJETIVOS

- Identificar possíveis alterações na função adrenocortical através dos níveis de cortisol e DHEA-S, em mulheres com FM no período pós-menopausa.

- Identificar se há alterações bioquímicas e metabólicas em mulheres com FM no período pós-menopausa.

- Verificar a possível influência dos hormônios cortisol e DHEA-S com a sensibilidade dolorosa, estado depressivo e o grau de funcionalidade em mulheres com FM no período pós-menopausa.

HIPÓTESE E PREDIÇÕES

H1 – Existem alterações nos níveis de cortisol e DHEA-S em mulheres com FM no período pós-menopausa, contribuindo para o agravamento dos sintomas de dor, depressão e baixa funcionalidade.

P1 – As anormalidades neuroendócrinas encontradas na FM apontam para uma hipofunção adrenal com níveis de cortisol e DHEA-S mais baixos. Espera-se que a diminuição desses hormônios possua correlação com os sintomas de dor, depressão e baixa funcionalidade em mulheres com FM no período pós-menopausa.

H2 – No exame físico, a percepção à dor está aumentada com hipersensibilidade a estímulos dolorosos. As pacientes com FM possuem alterações no estado de humor e na funcionalidade para as atividades de vida diária.

P2 – O limiar e a tolerância à dor a pressão se encontram globalmente diminuídos. Há um aumento do estado depressivo e baixa funcionalidade nas mulheres com FM.

H3 – Os sintomas de dor e fadiga em pacientes com FM podem estar associados com quadros de alterações lipídicas, processo inflamatório crônico ou doença auto-imune, repercutindo em achados laboratoriais alterados.

P3 – Considerando não haver sinal de dislipidemia, inflamação ou distúrbio auto-imune na FM, espera-se não ser encontrado nenhum sinal de alterações lipídicas ou imunológicas nas pacientes com FM, apresentando valores dentro dos padrões de normalidade.

II - ARTIGO 1 – Avaliação lipídica e imunológica de mulheres com fibromialgia no período pós-menopausa.

Lipid and immune evaluation of women with fibromyalgia in postmenopausal period.

Rodrigo Pegado de Abreu Freitas¹. Telma Maria Araújo Moura Lemos¹. Lailane Saturnino da Silva¹. Maria Bernardete Cordeiro de Sousa¹.

¹Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal – RN, Brasil.

Rodrigo Pegado de Abreu Freitas

Campus Universitário - Caixa Postal 1511

CEP: 59078 970 - Natal (RN) Brasil

Fone: (0**84) 3215 3410

Fax: (0**84) 3211 9206

e-mail: rodrigopegado@gmail.com

Artigo completo publicado nos Anais do VI Congresso Científico Norte-nordeste – XXVII Congresso Internacional de Educação Física e Fisioterapia – COINAFF (ISBN: 85-85253-69-X).

RESUMO

A Fibromialgia (FM) é uma síndrome reumática não inflamatória caracterizada por fadiga, distúrbios do sono e dor muscular difusa com presença de sítios dolorosos a palpação denominados *Tender Points*. Com a intenção de observar alterações metabólicas que possam contribuir para causa da FM, estão sendo realizados diversos estudos que possibilitem descrever se há relação entre a FM e distúrbios metabólicos. Esses trabalhos têm mostrado associação entre doenças musculoesqueléticas e hiperlipidemia. O estudo objetiva avaliar alterações lipídicas e imunológicas em pacientes com FM no período pós-menopausa. Foi realizada a média dos grupos e a correlação entre elas através da estatística não paramétrica do Teste U de *Mann Whitney*, considerando o p valor <0,05 para resultados estatisticamente significativos. Não foi encontrado nenhum sinal de alterações hematológicas e das células da imunidade. Defendemos a idéia de que a FM não se enquadra nas doenças auto-imune ou de quadros inflamatórios crônicos que possibilitariam achados imunológicos importantes. Não houve nenhum sinal de alterações lipídicas no grupo com fibromialgia. Avaliando as médias dos grupos, não foram encontrados alterações nos valores dos leucócitos, linfócitos, monócitos, eosinófilos e basófilos, apresentando-se dentro dos parâmetros de normalidade, não sendo identificado qualquer tipo de processo inflamatório. O estudo descarta a idéia de doença auto-imune ou quadros de processo inflamatório crônico que desencadeassem os sintomas de dor, fadiga e sensação de edema em pacientes com FM.

Palavras Chave: fibromialgia, perfil lipídico e imunológico.

ABSTRACT

Fibromyalgia (FM) is a non-inflammatory rheumatic syndrome characterized by fatigue, sleep disorders, diffuse muscle pain and presence of *Tender Points*. Intended to observe metabolic changes that may contribute to cause of FM, many studies have describe possible relationship between the FM and metabolic disorders. These studies have shown an association between musculoskeletal diseases and hyperlipidemia. The aims of this study is evaluate a lipid disorders and immune system in patients with FM in postmenopausal status. We calculate the average of groups and the correlation between them with nonparametric Mann Whitney U test, using p value <0.05 for statistically significant results. Could not find any sign of hematological changes and cell immunity, defended the idea that the FM does not fall in autoimmune diseases or important chronic inflammatory findings. There was no sign of lipid disorders in patients with fibromyalgia. Evaluating the averages of groups, was not found changes in the values of leukocytes, lymphocytes, monocytes, eosinophils and basophils, presenting itself within the parameters of normality and not identified any of the inflammatory process. The study exclude the idea of an autoimmune disease or those of chronic inflammatory process that triggered the symptoms of pain, fatigue and feeling of swelling in patients with FM.

Key Words: fibromyalgia, lipid and immune profile.

INTRODUÇÃO

A Fibromialgia (FM) é uma síndrome reumática não inflamatória caracterizada por, fadiga, distúrbios do sono e dor muscular difusa com presença de sítios dolorosos a palpação denominados Tender Points (ANDRADE *et al*, 2008).

Sua etiologia encontra-se desconhecida com prevalência em mulheres e sintomas musculoesqueléticos e psicológicos bem definidos. Os mecanismos de sua fisiopatologia ainda não estão esclarecidos e a regulação neuroendócrina encontra-se prejudicada, encontrando anormalidades no eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA) e hipotálamo-hipófise-gonadal (HHG) com diversos hormônios apresentando alterações em seus níveis (BARSKY & BORUS, 1999; KROENKE, ARRINGTON & MANGELSDORFF, 1990).

Alguns mecanismos foram propostos para etiopatogenia da FM, porém estes ainda não parecem estar claros, havendo a necessidade de se detectar a causa inicial que desencadeia os demais sintomas. Algumas hipóteses etiológicas atuais sugerem que a FM seria uma anormalidade na capacidade de reparo muscular que resultaria nos mecanismos de dor periférica, porém estudos com eletromiografia e microscopia eletrônica não evidenciaram alterações na elétricas ou na estrutura muscular. A eletromiografia não demonstrou alterações elétricas como: denervação, alteração miopáticas ou miosíticas, mas em 56,4 por cento dos pacientes foi observada uma grande dificuldade para o relaxamento muscular (PROVENZA, 1997).

Algumas outras hipóteses se estendem às origens imunológicas, ao processamento central de estímulos nociceptivos, e a desordens psicológica ou psiquiátrica relacionada à depressão. Há evidências convincentes de hipofunção adrenal, diminuição de serotonina e aumento de substância P no líquido, porém alterações na microestrutura muscular ou de

mecanismos imunológicos ainda são obscuros (WOLFE, SMYTHE & YUNUS, 1990; WALLACE, 2001).

Muitos pesquisadores demonstram interesse em apresentar alterações imunológicas como causa da FM. Foi constatado que existe um aumento da prevalência de anticorpos (antipolímero) em pacientes que realizaram implante de silicone. Em um estudo para analisar a presença de anticorpos em uma variedade de desordens reumatológicas, foram encontrados nos pacientes com FM uma maior frequência desses anticorpos (47%) do que em outras condições, independentemente do implante de silicone. A presença desses anticorpos também foi significativamente mais elevada nos doentes com quadro severo de FM, comparado com pacientes que apresentavam quadro leve da doença. Alterações imunológicas poderiam estar associadas à existência ou não de enfermidades concomitantes ou sinais de agressão inflamatória muscular, levando a quadros de diminuição da regeneração do músculo, fadiga e dor, sintomas característicos da FM (RICHARDS, 2001). Observa-se o interesse em avaliar se há alterações imunológicas que pudesse sugerir um envolvimento muscular inflamatório ou auto-imune.

Não existe uma grande evidência de que a fibromialgia é acompanhada por ativação do sistema inflamatório, pela ativação imune ou por um processo inflamatório local. Há alguns indícios de que a fibromialgia é acompanhado por alguns sinais de imunossupressão, sugerindo que as drogas utilizadas no tratamento da fibromialgia poderiam ter um potencial imunossupressor (VAN WEST & MAES, 2001).

Com a intenção de observar alterações metabólicas que possam contribuir para causa da FM, estão sendo realizados diversos estudos que possibilite descrever se há relação entre a FM e distúrbios metabólicos. Esses trabalhos têm mostrado associação entre doenças musculoesqueléticas e hiperlipidemia (KLEMP, 1993).

RAIMUNDO e PATO (2008) descrevem dislipidemia ou hiperlipidemia como o aumento anormal dos níveis séricos de colesterol total e/ou triglicérides (podendo resultar em aterosclerose). Considera-se como um distúrbio genético com ou sem influência de fatores ambientais. Há poucos trabalhos na literatura que tratam sobre síndromes reumáticas e dislipidemia e, nestes trabalhos, as alterações musculoesqueléticas que são relacionadas com a hiperlipidemia são a poliarterite migratória e a tendinopatia do Aquiles.

Os resultados mais recentes que aborda o tema fibromialgia e dislipidemia mostraram que no grupo das pacientes fibromiálgicas, o colesterol total, triglicérides, *high density lipoproteins* (HDL), *low density lipoproteins* (LDL) e *very low density lipoproteins* (VLDL) não apresentaram diferença significativa em relação aos grupos de pacientes controle (OZGOCMEN & ARDICOGLU, 2000).

Estudos clínicos em mulheres com FM na idade fértil, observam um decréscimo nos níveis basais de hormônios andrógenos quando comparados com o grupo controle, descrevendo também alta correlação entre esses hormônios e a dor (OZGOCMEN & ARDICOGLU, 2000; BAGATELL & BREMNER, 1996).

Essa seria uma evidência indireta de que a FM poderia ser uma conseqüência dos baixos níveis de andrógenos. Esses hormônios exercem efeito anabólico, particularmente nos músculos, promovendo crescimento muscular e regeneração das fibras. Dentre seus sintomas, a FM apresenta efeitos anti-anabólicos como dor muscular e fadiga, características típicas em estados de deficiência de andrógenos (BAGATELL & BREMNER, 1996).

Nos anos que antecedem a menopausa ocorre de forma acelerada uma diminuição nos níveis de andrógenos. No período pós-menopausa é encontrada diminuição significativa e irreversível dos hormônios andrógenos e estrógenos. Nesse período as

alterações dos níveis de hormônio, interferem nos sintomas clínicos da menopausa e são capazes de influenciar negativamente na qualidade de vida (BURD & BACHMANN, 2001).

O paciente com FM apresenta dificuldade em trabalhar normalmente, interferindo negativamente no desempenho de outras atividades diárias e, conseqüentemente, na qualidade de vida, sendo pertinente analisar o impacto dessa patologia no grau de funcionalidade dos pacientes, sendo o *Fibromyalgia Impact Questionnaire* (FIQ) um bom instrumento para avaliar esse dado (WOLFE, 1995).

Este questionário envolve questões relacionadas à capacidade funcional, situação profissional, distúrbios psicológicos e sintomas físicos. É composto por 19 questões, organizadas em 10 itens. Quanto maior o escore, maior é o impacto da FM na qualidade de vida (MARQUES, 2006).

OBJETIVO

Objetivamos avaliar os níveis lipídicos, alterações imunológicas e o grau de funcionalidade de mulheres com fibromialgia no período de menopausa e comparar com o grupo controle de mulheres saudáveis.

MÉTODOS

O estudo apresenta característica observacional de caráter analítico com tipo de delineamento transversal.

Foram estudadas mulheres com diagnóstico clínico de fibromialgia, residentes na cidade de Natal, Rio Grande do Norte, que freqüentam o setor de Fisioterapia do Hospital Universitário Onofre Lopes e a Clínica Escola de Fisioterapia da Universidade Potiguar. O

estudo foi realizado com 14 mulheres com fibromialgia e 17 mulheres saudáveis como grupo controle. Todas as participantes possuíram diagnóstico médico de FM predito através dos critérios da *American College of Rheumatology* (1990), estando todas as mulheres no período de menopausa.

A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Rio Grande do Norte. As participantes foram informadas sobre os propósitos da pesquisa, podendo participar mediante o preenchimento e assinatura de um “Termo de Consentimento Livre e Esclarecido”. Para os critérios de inclusão na pesquisa, foram apontados; possuir diagnóstico médico de fibromialgia, capacidade cognitiva de entender o intuito da pesquisa e de responder aos questionários, estar no período de menopausa, não estar fazendo uso de reposição hormonal ou outros medicamentos que afetem o metabolismo lipídico ou que cause imunossupressão. Os critérios de exclusão incluem a comprovação de algum déficit intelectual, como também aquelas com dificuldades físicas e orgânicas, cuja aplicação do questionário fique limitada; portadoras de doenças endócrinas e reumáticas como diabetes, artrite reumatóide e gota; pacientes que fazem uso de medicamentos corticoesteróides, psicoativos e antidepressivos; história de desordens psiquiátricas como depressão grave, dependência de álcool ou substância entorpecente, esquizofrenia e desordens de personalidade.

Para todos os pacientes os procedimentos experimentais foram aplicados na seguinte seqüência: (1) coleta de sangue (2) aplicação do *Fibromyalgia Impact Questionnaire* (FIQ).

As participantes da pesquisa foram submetidas à coleta de 15 ml de sangue no braço não dominante, no período da manhã (8:00 às 9:00), com todas as participantes apresentando jejum total de 8 horas. Como avaliação do impacto da FM nos participantes

do estudo, foi utilizado o FIQ. Este questionário é específico para a FM e envolve questões relacionadas à capacidade funcional, situação profissional, distúrbios psicológicos e sintomas físicos. Os *scores* são pontuados de 0 a 100, sendo que os mais elevados revelam alto fator de impacto da FM nas atividades de vida dos pacientes.

Investigando o material coletado, foi realizado a análise de hematoscopia, eritrograma, e os valores dos leucócitos, linfócitos, monócitos, eosinófilos e basófilos. Diante dos exames bioquímicos, foram avaliados colesterol total (mg/dl), triglicerídeos (mg/dl), HDL (mg/dl), LDL (mg/dl).

Análise Estatística

Foi utilizado o programa Microsoft Excel[®] para descrição dos dados em planilhas e o programa estatístico GraphPad InStat[®] para análise estatística, considerando o p valor <0,05 para resultados estatisticamente significativos. Para a comparação entre o grupo fibromialgia (GF) e o grupo controle (GC), foi realizada a média de cada grupo e a correlação entre elas através de estatística não paramétrica do Teste U de *Mann Whitney*.

RESULTADOS

Foram avaliados um total de 31 pacientes sendo 17 do grupo controle (GC) e 14 do grupo com FM (GF). Todas as pacientes realizaram o questionário de funcionalidade e a coleta de sangue sem nenhuma desistência.

Foi calculado a média e o desvio padrão para a idade e início da menopausa das participantes do estudo. Dos 31 pacientes examinados, a idade variou entre 42 a 66 anos, tendo uma média geral de 54 anos, sendo 53 anos para o GC e 51 anos para o GF. A média

de início da menopausa foi de 47 anos para o GC e 44 para o GF, demonstrando homogeneidade dos grupos do estudo (Tabela 1).

Tabela 1: Média e desvio padrão da idade e início da menopausa das participantes.

Amostra	Grupo Controle 17	Grupo Fibromialgia 14
Parâmetro	M (DP)	M (DP)
Idade	53,8 ±6,4	51,2 ±6,3
Idade de Início da menopausa	47,1 ±3,8	44,7 ±4,7

M – média; DP – desvio padrão.

Analisando os *scores* do FIQ, foi observada uma diferença bastante significativa entre o grupo com FM e o controle ($72,8 \pm 15$ vs $18,7 \pm 12,9$; $p < 0.0001$). Mesmo sendo um questionário específico para a FM, o FIQ também pode ser aplicado a populações saudáveis com o objetivo de descrever a diferença da capacidade funcional dos grupos (ELIZABETH, 2007). Além do *score* total, foi realizado o estudo detalhado de cada questionamento do FIQ, abordando a capacidade funcional, dias sem sintomas, falta no trabalho, dificuldade para tarefas, escala de dor, cansaço, disposição ao despertar, rigidez, ansiedade e depressão. Sendo realizada a média, desvio padrão e a comparação entre os grupos. As questões do FIQ 12 ao FIQ 19 são pontuadas entre 0 a 10 pontos, apresentando os piores resultados aqueles que estiverem a pontuação mais alta. O GF apresentou um quadro de deficiência funcional maior que o GC, apontando piora em todos os dados avaliados (Tabela 2).

Tabela 2: Valores médios e relação de diferença significativa do *Fibromyalgia Impact Questionnaire* (FIQ) aplicados ao grupo controle (GC) e grupo com fibromialgia (GF).

FIQ	Fibromialgia M (DP)	Controle M (DP)	p valor
FIQ Total	72,8 ± 15	18,78 ± 12,9	<0.0001*
FIQ1-10 (capacidade funcional)	3,38 ± 1,1	1,13 ± 2	0.0011*
FIQ11 (dias sem sintomas)	8,32 ± 2,2	1,34 ± 1,6	<0.0001*
FIQ12 (faltas no trabalho)	5,46 ± 4,2	0,16 ± 0,69	0.002*
FIQ13 (dificuldade p/ tarefas)	7,90 ± 2,3	1,52 ± 2,6	0.0001*
FIQ14 (escala de dor)	8,63 ± 1,9	2 ± 2,2	<0.0001*
FIQ15 (cansaço)	8 ± 2,5	3,05 ± 2	0.0002*
FIQ16 (disposição ao despertar)	9,54 ± 1	1,59 ± 1,9	<0.0001*
FIQ17 (rigidez)	8,2 ± 2	2,29 ± 2,2	<0.0001*
FIQ18 (ansiedade)	9,2 ± 1,4	3,47 ± 1,9	<0.0001*
FIQ19 (depressão)	6,36 ± 3,9	2,58 ± 1.8	0,0118*

* Significativo com $p < 0,05$. M – média; DP – desvio padrão.

Houve diferença estatisticamente significante ($p=0.0224$) entre os níveis de colesterol total entre o grupo fibromialgia e grupo controle. O segundo apresentou média geral de 213 mg/dl, valor considerado limítrofe para grupos de indivíduos maiores de 20 anos, enquanto que o grupo fibromialgia demonstrou média de 179 mg/dl, categoria ideal de acordo com a III Diretrizes Brasileiras sobre Dislipidemias e Diretriz de Prevenção da Aterosclerose (2001) (Quadro 1). As médias de triglicérides, HDL e LDL dos dois grupos, apresentaram-se dentro dos padrões desejáveis, não havendo diferença significativa entre eles (Tabela 3).

Tabela 3: Média, desvio padrão e correlação de lípides no grupo fibromialgia e grupo controle (mg/dl).

	Fibromialgia (n = 14) M (DP)	Controle (n = 17) M (DP)	p valor
Colesterol total	179 ± 26	213 ± 46	0,0224*
Triglicerídeos	130 ± 56	143 ± 120	0.7441
HDL	43 ± 13	48 ± 15	0.6052
LDL	108 ± 23	129 ± 24	0.0519

Significativo com $p < 0,05$. M – média; DP – desvio padrão.

Investigando a função imunológica das pacientes, não encontramos quadro de imunossupressão, alterações hematoscópicas e no eritrograma (hematócrito, hemoglobina e hemácias). Avaliando as médias dos grupos, não foi encontrado alterações nos valores dos leucócitos, linfócitos, monócitos, eosinófilos e basófilos, apresentando-se dentro dos parâmetros de normalidade, não sendo identificado qualquer tipo de processo inflamatório ou infeccioso (Tabela 4).

Lípides	Valores	Categoria
Colesterol total	<200	Ótimo
	200 – 239	Limítrofe
	>= 240	Alto
LDL – colesterol	<100	Ótimo
	100 – 129	Limítrofe
	129 – 159	Desejável
	160 – 189	Alto
	>= 190	Muito alto
HDL – colesterol	>40	Baixo
	<60	Alto
Triglicerídeos	<150	Ótimo
	150 – 200	Limítrofe
	201- 499	Alto
	>= 500	Muito alto

Quadro 1: Valores de referência dos lípidos para indivíduos >20 anos de idade. III Diretrizes Brasileiras sobre Dislipidemias e Diretriz de Prevenção da Aterosclerose (2001).

Tabela 4: Análise da função imunológica e correlação entre o grupo fibromialgia e grupo controle (em /mm³).

	Fibromialgia	Controle	
	M (DP)	M (DP)	p valor
Leucócitos	6228 ±1280	5987 ±1312	0.3388
Linfócitos	2163 ±670	1913 ±598	0.2794
Monócitos	278 ±139	251 ±42	0.5254
Eosinófilos	224 ±306	162 ±155	0.9683

Significativo com $p < 0,05$. M – média; DP – desvio padrão.

DISCUSSÃO

A FM causa um impacto significativo na qualidade de vida e na capacidade funcional dos pacientes. Sua etiopatologia permanece desconhecida e seu tratamento, mesmo não parecendo ser realmente eficaz para todos os pacientes, consiste no combate dos sintomas (ANDRADE, 2008).

A expressão “qualidade de vida” é utilizada em vários campos de conhecimentos e transmite uma grande variedade de conceitos, a partir de um estado de boa saúde, com a idéia de satisfação social e mental. Importante ressaltar que o FIQ permite avaliar a qualidade de vida mediante o grau de funcionalidade que a paciente apresenta. Diversos estudos comprovam queda da capacidade funcional dos pacientes com FM, principalmente no sexo feminino, sendo a dor e a fadiga a principal causa de alteração na funcionalidade (ANDRADE, 2008; MARQUES, 2005).

Na tentativa de observar a existência de alterações metabólicas, foram realizados exames bioquímicos e hematológicos. Não encontramos alterações em elementos do sangue e a análise bioquímica não apresentou perturbações importantes.

GURER et al, (2006) também não encontrou alterações metabólicas importantes ao analisar o colesterol e a taxa de triglicédeos em um grupo de 82 mulheres com FM, quando comparado com o CG (82 mulheres).

O mesmo foi encontrado por RAIMUNDO e PATO, (2008) ao analisarem 42 pacientes com FM. O autor descreve que os resultados do único e mais recente trabalho que aborda o tema fibromialgia e dislipidemia mostraram que no grupo das pacientes com FM, o colesterol total, triglicérides, HDL, LDL e VLDL não apresentaram diferença significativa em relação aos controles, resultado semelhante ao nosso estudo, destacando que os valores do colesterol total foram maior no grupo controle. Esse dado descarta a

possibilidade de hipercolesterolemia no grupo com FM, porém descreve uma alteração dos lípides no grupo controle, dado que necessita de maior investigação para conhecer sua real causa.

Avaliando 30 mulheres com FM e 30 voluntárias saudáveis, OZGOCMEN e ARDICOGLU (2000) não observaram alterações nos níveis de colesterol, triglicerídeos, HDL, LDL, VLDL. Nenhum desses dados obteve relação significativa com a sensibilidade à dor e o período de menopausa.

Segundo o IBGE, mais de 13,5 milhões de mulheres (14% da população feminina) estão no climatério, período que se estende dos 45 aos 64 anos e se caracteriza pela diminuição da produção de hormônio estrogênio e andrógenos. Mulheres no período pós-menopausa apresentam alteração do perfil lipídico que pode ser melhorado com o uso de terapia de reposição hormonal (SILMAN, SCHOLLUM & CROFT, 1994).

Por não ser encontrado nenhum sinal de alterações hematológicas e das células da imunidade, defendemos a idéia de que a FM não se enquadra nas doenças auto-imunes ou de quadros inflamatórios crônicos que possibilitariam achados imunológicos importantes.

CONCLUSÃO

Não houve nenhum sinal de alterações lipídicas ou imunológicas nas pacientes com FM, apresentando valores dentro dos padrões de normalidade. O estudo descarta a idéia de doença auto-imune ou quadros de processo inflamatório crônico que desencadeassem os sintomas de dor, fadiga e sensação de edema em pacientes com FM.

REFERÊNCIAS

1. ANDRADE, S. C. *et al.* Thalassotherapy for Wbromyalgia: a randomized controlled trial comparing aquatic exercises in sea water and water pool. *Rheumatol Int. Berlin.* v. 29, n. 2, p.147-152, December, 2008.
2. BARSKY, A. J.; BORUS, J. F. Functional somatic syndromes. *Ann Intern Med.* Philadelphia. v. 130, n. 11, p.910-21, 1999.
3. KROENKE, K.; ARRINGTON, M.E.; MANGELSDORFF, A. D. The prevalence of symptoms in medical outpatients and the adequacy of therapy. *Arch Intern Med.* v. 150, n. 8, p.1685-9, 1990.
4. PROVENZA, J. R. Fibromialgia: correlação clínica, laboratorial e eletromiográfica. *Rev. ciênc. méd. São Paulo*, v. 6 n. 2, p.88-94, maio-dez. 1997.
5. WOLFE, F.; SMYTHE, H. A.; YUNUS, M. B. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia. *Arthritis and Rheum*, New York, v. 33 n.1, p.160-72, 1990.
6. WALLACE, D.J. Cytokines play an etiopathogenetic role in fibromyalgia: a hypothesis and pilot study. *Rheumatology*, Oxford, v. 40 n. 9, p.743, 2001.
7. RICHARDS, S. The pathophysiology of Fibromyalgia. *CPD Rheumatology*. London, v. 2, n. 2, p.31-35, 2001.
8. VAN WEST, D.; MAES, M. Neuroendocrine and immune aspects of Fibromyalgia. *BioDrugs*. v. 15 n. 8, p.521-31, 2001.
9. KLEMP, P. *et al.* Musculoskeletal manifestations in hyperlipidaemia: a controlled study. *Ann Rheum Dis.* v. 52, n. 1, p.44-48, 1993.
10. RAIMUNDO, V.M.; PATO, T. R. Study of the lipid profile of patients with Fibromyalgia *Acta Fisiatr.* São Paulo, v. 15, n. 2, p.87-91, 2008.

11. OZGOCMEN, S.; ARDICOGLU, O. Lipid profile in patients with fibromyalgia and myofascial pain syndromes. *Yonsei Med, Tokio*. v. 1, n. 5, p.541-546, 2000.
12. BAGATELL, C. J.; BREMNER, W. J. Androgens in men — uses and abuses. *N Engl J Med*. London, v. 334, n. 2, p.707-714, 1996.
13. BURD, I. D.; BACHMANN, G. A. Androgen replacement in menopause. *Curr Womens Health Rep*. Washington, v. 1, n. 3, p.202-207, Dec. 2001.
14. WOLFE, T. A. *et al.* Aspects of fibromyalgia in the general population: sex, pain threshold, and fibromyalgia symptoms. *J Rheumatol*, London. v. 22, n. 1, p.151-6, 1995.
15. MARQUES, A. M. *et al.* Validation of the Brazilian Version of the Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ). *Rev Bras Reumatol*, São Paulo, v. 46, n. 1, p.24-31, jan/fev. 2006.
16. ELIZABETH, B. *et al.* Circadian Rhythms of Women with Fibromyalgia. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. Stanford, v. 86, n. 3, p.1034-1039, 2007.
17. III Diretrizes Brasileiras sobre Dislipidemias e Diretriz de Prevenção da Aterosclerose do Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Arq Bras Cardiol*. n. 77, supl. III, p.1-48, 2001.
18. MARQUES, A. P. *et al.* Quantifying pain threshold and quality of life of fibromyalgia patients. *Clin Rheumatol*. London, v. 24, p.266–271, 2005.
19. GURER, G.; SENDUR, O. F.; AY C. Serum lipid profile in Fibromyalgia women. *Clin Rheumatol*. London, v. 25, n. 3, p.300-303, May 2006.
20. OZGOCMEN, S.; ARDICOGLU, O. Lipid profile in patients with fibromyalgia and myofascial pain syndromes. *Yonsei Med, Tokyo*, v. 41, n. 5, p.541-546, 2000.
21. CROFT, P.; SCHOLLUM, J.; SILMAN, A. Population study of tender point count and pain as evidence of fibromyalgia. *BMJ*. v. 309, p.696–699, 1994.

III. ARTIGO 2 - Avaliação do cortisol e dehidroepiandrosterona sulfato e sua correlação com a sensibilidade dolorosa, estado depressivo e funcionalidade em mulheres com fibromialgia na pós-menopausa

Rodrigo Pegado de Abreu Freitas*, Telma Maria Araújo Moura Lemos**, Maria Helena Spyrides***. Maria Bernardete Cordeiro de Sousa*

* Departamento de Fisiologia – Programa de Pós Graduação em Psicobiologia. Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, RN, Brasil.

** Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas. Centro de Ciências da Saúde Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, RN, Brasil.

*** Departamento de Estatística. Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, RN, Brasil.

R. P. de Abreu Freitas
Campus Universitário - Caixa Postal 1511
CEP: 59078 970 - Natal (RN) Brasil
Fone: (0**84) 3215 3410
Fax: (0**84) 3211 9206
e-mail: rodrigopegado@gmail.com

Rheumatology International (Berlin), Qualis B2 : A ser submetido.

RESUMO

O objetivo do presente estudo foi avaliar os níveis de cortisol e DHEA-S em mulheres com diagnóstico clínico de FM no período pós-menopausa que não fazem uso de reposição hormonal, correlacionando com o limiar e tolerância à dor à pressão, estado depressivo - medido a partir do Índice de Depressão de Beck (BDI) - e a funcionalidade, aferida com a utilização do Questionário de impacto de fibromialgia (*Fibromyalgia Impact Questionnaire* – FIQ). Foram estudadas 17 mulheres com FM diagnosticadas de acordo com os critérios do American College of Rheumatology (grupo FM) e um grupo controle de 19 voluntárias saudáveis (grupo CT). Foram realizadas três coletas de 15ml de sangue de cada participante, com um intervalo de 24 horas entre elas, no período da manhã (8:00 às 9:30h), para as dosagens hormonais. Foi encontrada diferença significativa no limiar e tolerância à dor ($p < 0,0001$), no BDI ($p < 0,0001$) e em todos os parâmetros do FIQ ($p < 0,0001$). Quando comparados os dois grupos, não foi encontrada diferença significativa nos níveis de cortisol ($p=0,325$) e um efeito tangencial para o DHEA-S ($p= 0,094$). Não houve correlação entre os níveis de cortisol e as variáveis de dor, depressão e funcionalidade em nenhum dos dois grupos. Por outro lado, o DHEA-S apresentou correlação com o limiar ($r= 0,70$; $p= 0,017$) e a tolerância ($r= 0,65$; $p= 0,044$) à dor no grupo FM, mas não com o FIQ ou o BDI. Conclui-se que nas mulheres no período pós-menopausa o DHEA-S deve influenciar os sintomas de maior sensibilidade à dor, mas não a presença de estado depressivo e a baixa funcionalidade.

Palavras Chaves: Fibromialgia, cortisol, DHEA-S, dor, depressão.

ABSTRACT

We proposed to assess the levels of cortisol and DHEA-S in women with FM in post-menopausal period that do not use hormone replacement and correlating with threshold and pain tolerance to pressure, depressed state - measured from the Beck Depression Index (BDI) - and functionality, as measured using the Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ). We studied 17 women diagnosed with FM according to the criteria of the American College of Rheumatology (FM group) and a control group of 19 healthy volunteers (group CT). We collected three samples of 15ml of blood from each participant, with an interval of 24 hours between them, in the morning (8:00 to 9:30 h), for hormonal dosages and study the biochemical profile of patients. We found significant difference in pain threshold and tolerance ($p < 0.0001$), the BDI ($p < 0.0001$) and all parameters of the FIQ ($p < 0.0001$). Comparing the two groups was not found significant differences in levels of cortisol ($p = 0,325$) and a tangential effect for DHEA-S ($p = 0094$). There was no correlation between cortisol levels and the variables of pain, depression and function in either group. Moreover, the DHEA-S also correlated with the threshold ($r = 0,70$; $p = 0017$) and tolerance ($r = 0,65$; $p = 0044$) to pain in FM group, but not with the FIQ and the BDI. It is concluded that women in post-menopause the DHEA-S should influence the symptoms of increased sensitivity to pain, but not the presence of depressive state and low functionality.

Keywords: Fibromyalgia, cortisol, DHEA-S, pain, depression.

INTRODUÇÃO

A vivência clínica em serviços de reabilitação física e a análise de trabalhos científicos vêm demonstrando um histórico de pacientes com sintomas físicos e psicológicos comuns, evidenciado por um quadro de limitação funcional e perda da qualidade de vida. Em avaliações complementares, não são encontrados nenhum sinal de alteração muscular, tendínea ou de estruturas ósseas e os exames laboratoriais não apresentam nenhuma anormalidade importante. É notável que a condição clínica desses pacientes se agrava e a evolução do tratamento diminui diante do relato de estresse físico ou emocional.

Esse quadro clínico se manifesta diante da Síndrome da Fibromialgia (FM), caracterizada por ser uma doença reumática não-inflamatória, de etiologia desconhecida, com sintomas de dor músculoesquelética difusa e presença de sítios anatômicos específicos dolorosos à palpação, denominados “*tender points*”, localizados especialmente no esqueleto axial [1].

Dentre os sintomas freqüentemente associados, estão a fadiga, distúrbios do sono, rigidez matinal, alterações na percepção da dor, ansiedade e depressão [2,3]. Na presença dos sintomas clínicos, o paciente com FM apresenta dificuldade nas atividades laborais, interferindo negativamente na qualidade de vida [4,5]. A prevalência da FM varia entre 0,66 e 4,4% na população em geral, sendo mais prevalente em mulheres do que em homens, especialmente na faixa etária entre 35 e 60 anos [6].

Devido à ausência de exames complementares que possam descrever alterações características da síndrome, o diagnóstico da FM é baseado em critérios clínicos. O *American College of Rheumatology* [1] (ACR) em 1990, estabeleceu critérios diagnósticos

para essa síndrome observando os sinais de dor muscular intensa em diversas regiões do corpo (dor difusa) por no mínimo três meses de duração, associada à maior sensibilidade dolorosa em pelo menos 11 dos 18 pontos dolorosos específicos. Outros sintomas como fadiga, depressão, estresse e distúrbio do sono também são valorizados, mas não constituem critérios obrigatórios para o diagnóstico [1,7].

Staud & Spaeth [8] descrevem que a FM apresenta como possível origem uma anormalidade no sistema de processamento central da dor, incluindo somação temporal. A persistência de estímulos nociceptivos aos tecidos periféricos pode ocasionar alterações plásticas no sistema nervoso central (SNC) resultando em sensibilização central e aumento da sensibilidade à dor.

Associado ao quadro algico, Walker & Littlejohn [9] relatam que problemas de saúde mental especialmente a depressão, pode acompanhar distúrbios músculo-esqueléticos. Há relações recíprocas entre depressão, distúrbios do sono, dor e incapacidade física, que conduz a um ciclo vicioso entre má saúde mental e estado físico.

Além dos sintomas de dor, fadiga e estado depressivo, são encontradas evidências de alterações hormonais com alterações nos níveis de cortisol e esteróides adrenais como a dehidroepiandrosterona (DHEA) e dehidroepiandrosterona sulfato (DHEA-S). Por ser uma síndrome com grande incidência em mulheres no período perimenopausa e pós-menopausa, acentuam-se as alterações hormonais decorrentes desse período reprodutivo, com baixa de testosterona, progesterona, DHEA e DHEA-S [10,11].

As alterações hormonais que ocorrem no período fértil, e nos períodos pré-menopausa e pós-menopausa influem nos sintomas da FM, sugerindo que os hormônios sexuais podem desempenhar um papel importante na patogênese e no agravamento dos sintomas da FM [10, 12,13].

Pamuk, Dönmez & Çakir [12] relatam que há uma tendência de aumento e agravamento dos sintomas de dor generalizada, fadiga e outros sintomas relacionados com a FM em mulheres no período pós-menopausa. No mesmo estudo, os autores observaram que a incidência de menopausa precoce é significativamente maior em pacientes com FM quando comparados com pacientes com artrite reumatóide e controles saudáveis. Os autores defendem que a menopausa pode ser um dos fatores que contribuem para o agravamento da FM.

Alguns estudos em mulheres com FM demonstram correlação entre baixos níveis de cortisol, com os sintomas de dor e depressão, apontando relação entre a variação diária da liberação de cortisol com a intensidade da sensação dolorosa. Mulheres com FM que apresentam baixos níveis de andrógenos adrenais, apresentam alterações na percepção da dor e grau de fadiga muscular aumentado. O limiar de dor de estruturas periféricas e viscerais está globalmente diminuído [14,15].

Não há estudos prévios que avaliem os níveis de cortisol e DHEA-S em um grupo de mulheres com FM apenas no período pós-menopausa e que não façam uso de reposição hormonal ou qualquer tipo de terapia física. As modificações na produção dos hormônios sexuais desse período reprodutivo devem ser consideradas, podendo ser critério de agravamento nos sintomas da FM ou apresentar alterações adrenocorticais específicas. Nosso estudo avalia essa população excluindo outras patologias de dor crônica como a síndrome da fadiga crônica, lombalgia ou pubalgia e correlaciona os níveis de cortisol e DHEA-S com os sintomas da síndrome. Nesse estudo buscou-se analisar possíveis alterações nos hormônios adrenocorticais, cortisol e DHEA-S, estudados por meio da quimioluminescência e sua possível correlação com os sintomas de dor, depressão e funcionalidade em mulheres na pós-menopausa com FM.

MÉTODOS

O presente estudo apresenta característica observacional de caráter analítico com tipo de delineamento transversal.

Foram estudadas mulheres voluntárias com diagnóstico clínico de FM, residentes na cidade de Natal, Rio Grande do Norte, que realizaram consulta no setor de Clínica Médica do Hospital Universitário Onofre Lopes (Universidade Federal do Rio Grande do Norte) e que freqüentaram a Clínica Escola de Fisioterapia da Universidade Potiguar. Todas as participantes foram convidadas e encaminhadas para a participação no estudo no período de agosto a dezembro de 2008.

Grupos experimentais

O estudo foi realizado com a formação de dois grupos: (a) O grupo FM composto por 17 mulheres, as quais foram examinadas pelo médico reumatologista e diagnosticadas de acordo com os critérios do American College of Rheumatology (1990); (b) O segundo constituiu o grupo controle (CT) composto de 19 voluntários saudáveis escolhidas aleatoriamente a partir do quadro de funcionários do hospital e das acompanhantes dos pacientes em tratamento.

A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Rio Grande do Norte sob o parecer número 0038.0.51.000.08. As participantes foram informadas sobre os propósitos da pesquisa, podendo participar mediante o preenchimento e assinatura de um “Termo de Consentimento Livre e Esclarecido”.

Foram observados os critérios de inclusão no grupo FM: (a) possuir diagnóstico médico de FM; (b) capacidade cognitiva de entender o intuito da pesquisa e de responder

aos questionários; (c) estar no período de pós-menopausa; (d) não estar fazendo uso de reposição hormonal ou outros medicamentos que afetem o metabolismo dos hormônios sexuais e do cortisol; (e) não estar realizando a menos de 1 mês qualquer tratamento fisioterapêutico ou de reabilitação física. Para o grupo CT foram obedecidos todos os critérios de inclusão citados, excluindo-se o diagnóstico de FM ou de qualquer doença reumática ou endócrina.

Como critérios de exclusão destacamos: (a) comprovação de algum déficit cognitivo; (b) presença de dificuldades físicas e/ou orgânicas, caso estas comprometessem a aplicação dos questionários e limitassem os testes algésicos; (c) portadoras de doenças endócrinas, reumáticas e/ou auto-imune, tais como: síndrome da fadiga crônica, pubalgia, dor pélvica crônica, depressão atípica, síndrome do cólon irritável, artrite reumatóide, gota e lúpus; (d) pacientes que fazem uso de medicamentos corticoesteróides, analgésicos, antiinflamatórios, psicoativos e antidepressivos; (e) história de desordens psiquiátricas como depressão grave, dependência de álcool ou substância entorpecente, esquizofrenia e desordens de personalidade.

Todas as participantes estavam livres de infecção, inflamação ou quadro alérgico há pelo menos duas semanas antes da coleta de sangue. Foram ainda questionadas as participantes se durante o dia anterior a coleta de sangue houve algum episódio de estresse como discussões ou notícias desagradáveis, ou se estas realizaram atividade física intensa.

Dosagens hormonais

Durante o procedimento de coleta de sangue, as participantes foram orientadas a realizar jejum de 8 horas, terem uma noite tranquila de sono e comparecer ao local de coleta no horário combinado. As três coletas de sangue foram realizadas com um intervalo

de um dia entre elas, com volume de 15ml de sangue do braço não dominante de cada participante, no período da manhã (entre 8:00 e 9:30 horas). As amostras foram centrifugadas para obtenção do plasma e estocadas em freezer a -20°C , para posterior análise das concentrações de cortisol e DHEA-S. Os níveis dos hormônios foram determinados em duplicata pelo método de quimioluminescência com o Immulite 1000 Immunoassay System[®] com kits comercialmente disponíveis (Diagnostic Products Corporation - Immunolite Kits[®] – 2000, USA). Foi também realizado o perfil hematológico, lipídico, hepático e renal dos participantes da pesquisa. Os coeficientes de variação foram de 2,20% para o cortisol e de 1,32% para o DHEA-S.

As avaliações de sensibilidade à dor, estado de humor e grau de funcionalidade foram realizadas no primeiro dia de coleta de sangue.

Avaliação da sensibilidade dolorosa

Imediatamente após a primeira coleta de sangue, foi realizada a algometria (dolorimetria), observando o limiar e a tolerância à dor à pressão. Os pontos foram marcados com um lápis demográfico em 18 *tender points* e avaliados com a paciente em posição ortostática e com os pés ligeiramente separados.

Os testes de sensibilidade dolorosa foram realizados nos 18 pontos preditos pelo ACR, como preconizado por Okifuji et al. [16] com intervalo de cerca de 5 a 10 segundos entre eles, de forma perpendicular a pele, aplicados pelo mesmo avaliador devidamente capacitado. Foi utilizado um algômetro de pressão (Pain Diagnostics and Thermography[®], Great Neck, NY, USA) com uma ponta de borracha de 1 cm de diâmetro, sendo quantificados em termos de limiar e de tolerância à dor à pressão, na unidade de kg/cm^2 . O

examinador posicionou a ponta de borracha sobre a área de exame e gradualmente foi aumentando a pressão com aproximadamente 1 kg/cm² por segundo.

O limiar de dor foi descrito quando a paciente relatou início da percepção dolorosa através da frase “comecei a sentir dor”, enquanto que para a tolerância, foi pedido que a participante sustentasse o máximo de pressão do algômetro até referir incapacidade total de receber tal pressão do equipamento, com a frase “pare, não estou suportando mais”. Foi solicitado que as participantes repetissem exatamente essas duas frases para completa padronização do exame.

Avaliação dos estados de humor e grau de impacto da fibromialgia

Foi inicialmente esclarecido a participante o propósito do teste e o modo como deveria ser respondido. A avaliação do estado de humor foi realizada de forma individual, sem nenhuma interferência do avaliador.

Para a avaliação do estado de humor, foi realizado um estudo dos níveis de depressão das pacientes através do *Beck Depression Inventory* (BDI) [17]. Esse questionário constitui um instrumento de auto-relato composto por 21 itens referentes a sintomas e atitudes cognitivas. Em cada item a paciente deve escolher uma ou mais afirmações que melhor descrevem como ele se sentiu na última semana. A pontuação máxima é de 63 pontos e os altos escores indicam níveis severos de depressão. Beck, Steer & Garbin [18] recomendam os seguintes pontos de quantificação do quadro depressivo: a pontuação menor que 10 indica sem depressão ou depressão mínima; de 10 a 18 depressão de leve a moderada; de 19 a 29 depressão de moderada a grave; de 30 a 63 depressão grave.

A capacidade funcional foi avaliada pela versão brasileira do *Fibromyalgia Impact Questionnaire* (FIQ), validada por Marques et al [3]. Este é um questionário auto-aplicável que compreende aspectos funcionais do indivíduo ao longo das últimas semanas, composto por três questões do tipo escala *Likert* (escala de respostas gradativas) e sete perguntas classificadas numa escala visual analógica (EVA). Todas as escalas variam de 0 a 10, onde uma pontuação alta indica elevado impacto negativo e uma maior severidade dos sintomas. O *score* total do FIQ é graduado de 0 a 100 pontos, sendo as maiores pontuações relacionadas ao alto impacto da doença na funcionalidade do indivíduo, conseqüentemente piorando sua qualidade de vida [19].

Análise Estatística

A análise dos dados foi realizada utilizando o software de computador SPSS 12,0 (SPSS Inc., Chicago, IL, E.U.A.). Foi utilizada a estatística descritiva com a média (MED), desvio padrão (DP), erro padrão da média (EPM), máximo (MAX) e mínimo (MIN) dos parâmetros quantitativos.

A primeira etapa da análise estatística foi realizada para testar o padrão de normalidade de todos os parâmetros através do teste Kolmogorov-Smirnov. Na análise intra-grupos, foi utilizado o teste paramétrico t-student pareado. Para a análise paramétrica inter-grupo, utilizamos o teste t-student não pareado. Na comparação de médias não paramétricas inter-grupo foi utilizado o teste de Mann-Whitney. Para testar a significância das covariáveis, foi utilizado o teste de correlação de Pearson com um modelo linear geral de análise de variância. Foi considerado o p valor <0,05 para resultados estatisticamente significativos em todos os testes.

RESULTADOS

Todas as pacientes dos grupos FM e grupo CT foram submetidas à avaliação da sensibilidade dolorosa, aos questionários de funcionalidade e depressão e realizadas as três coletas de sangue sem nenhuma desistência, sendo analisados os dados de 17 mulheres com FM e 19 voluntárias saudáveis.

Foi calculada a média e o desvio padrão para as variáveis idade e início da menopausa das participantes do estudo. Das 36 participantes, a idade variou entre 42 a 66 anos, tendo uma média de $53 \pm 7,98$ anos para o grupo FM e $53,32 \pm 6,46$ anos para o grupo CT. A média de início da menopausa foi de $45,53 \pm 4,78$ anos para o GF e $46,50 \pm 4,13$ para o CT, demonstrando homogeneidade dos dois grupos do estudo. As características e variáveis estudadas dos grupos FM e CT são apresentadas na Tabela 1.

Variáveis de depressão e funcionalidade

A presença de estado depressivo, avaliado através do BDI, demonstrou ser significativamente maior no grupo FM ($17,94 \pm 7,37$) quando comparado com o grupo CT ($7,53 \pm 5,14$) com $p < 0,0001$. A média de pontuação do grupo FM permaneceu entre a classificação de depressão leve a moderada, enquanto que o CT obteve uma pontuação classificada como sem depressão ou depressão mínima (Tabela 1).

Na análise dos escores do FIQ, comparamos a média de cada grupo, sendo observada uma diferença significativa entre os grupos FM e o grupo CT ($p < 0,0001$) (Tabela 1). Além do escore total, foi realizado o estudo detalhado de cada questionamento do FIQ, abordando a capacidade funcional, dias sem sintomas, falta no trabalho, dificuldade para tarefas, escala de dor, cansaço, disposição ao despertar, rigidez, ansiedade e depressão. As questões do FIQ 12 ao FIQ 19 são pontuadas entre 0 a 10 pontos,

apresentando os piores resultados aqueles que estiverem a pontuação mais alta. O grupo FM apresentou um quadro de deficiência funcional maior que o grupo CT, apontando piora em todos os dados avaliados (Tabela 2).

TABELA 1: Estatística inferencial da distribuição dos valores das medidas central e de variabilidade de todas as variáveis estudadas entre os grupos fibromialgia e grupo controle.

Variáveis	Grupo	Média	EPM	DP	Min.	Max.	p valor
Idade	Controle	53,32	1,48	6,46	44,0	66,0	0.7512
	Fibromialgia	53,00	1,93	7,98	42,0	68,0	
Idade da menopausa	Controle	46,50	1,03	4,13	39,0	55,0	0.8147
	Fibromialgia	45,53	1,16	4,78	36,0	52,0	
FIQ	Controle	18,44	2,94	12,82	4,0	42,29	<0,0001*
	Fibromialgia	68,43	4,22	17,38	35,13	95,20	
BDI	Controle	7,53	1,18	5,14	0,00	18,0	<0,0001*
	Fibromialgia	17,94	1,79	7,37	4,0	38,0	
Limiar à dor	Controle	3,568	0,283	1,23	2,20	7,80	<0,0001**
	Fibromialgia	1,636	0,140	0,57	1,0	2,70	
Tolerância à dor	Controle	4,4	0,327	1,424	2,70	9,30	<0,0001**
	Fibromialgia	2,354	0,160	0,658	1,45	3,70	
Cortisol	Controle	7,929	0,567	2,472	4,56	15,01	0.325
	Fibromialgia	8,992	0,775	3,196	4,88	15,11	
DHEA-S	Controle	78,95	7,80	34,00	22,5	139,0	0.094
	Fibromialgia	60,12	7,59	31,27	18,83	117,8	

Limiar e tolerância à dor à pressão em kg/cm². Cortisol e DHEA-S (dehidroepiandrosterona sulfato) em ug/dL. * Significativo a 5%; ** Significativo a 1%.

Variáveis algésicas

O grupo FM apresentou uma diminuição do limiar e da tolerância da dor à pressão, sendo observada uma maior sensibilidade algica neste último grupo. Observamos diferença

significativa entre as médias do limiar (CT= 3,63 ± 1,29; FM= 1,71 ± 0,58) e da tolerância à dor (CT 4,49 ± 1,47; FM= 2,33 ± 0,72) entre os grupos (p= <0,0001) (Tabela 1).

TABELA 2: Estatística inferencial da distribuição dos valores das medidas central e de variabilidade do *Fibromyalgia Impact Questionnaire* (FIQ) aplicados ao grupo controle e grupo com fibromialgia.

FIQ	Grupo Fibromialgia (média ± DP)	Grupo Controle (média ± DP)	p valor
FIQ Total	68,4 ± 17,3	18,4 ± 12,8	<0,0001*
FIQ1-10 (capacidade funcional)	3,3 ± 2,1	1 ± 1,9	0,0003*
FIQ11 (dias sem sintomas)	7,5 ± 2,8	1,2 ± 1,6	<0,0001*
FIQ12 (faltas no trabalho)	5 ± 4,4	0,1 ± 0,6	0,0013*
FIQ13 (dificuldade p/ tarefas)	7,6 ± 2,1	1,3 ± 2,5	<0,0001*
FIQ14 (escala de dor)	8,1 ± 1,8	1,7 ± 1,2	<0,0001*
FIQ15 (cansaço)	7,4 ± 2,5	3,2 ± 2	<0,0001*
FIQ16 (disposição ao despertar)	9,548 ± 3	1,6 ± 2	<0,0001*
FIQ17 (rigidez)	7,5 ± 2,2	2,3 ± 2,3	<0,0001*
FIQ18 (ansiedade)	8,2 ± 2,2	3,5 ± 2,2	<0,0001*
FIQ19 (depressão)	6,2 ± 3,8	2,4 ± 1,8	0,0041*

* Significativo p <0,05. FIQ 13 ao FIQ19 possui escala de 0 a10 pontos.

Variáveis endócrinas

Na análise hormonal todos os dados foram incluídos nas análises. O cortisol e o DHEA exibiram grande variabilidade entre as participantes do estudo. Não houve diferença significativa entre os grupos FM e CT em relação aos níveis de cortisol (p= 0,325). Foi encontrada uma tendência de diminuição dos níveis de DHEA-S no grupo FM (p= 0,094). Esses hormônios não apresentaram variação significativa entre a primeira, a segunda e a terceira coleta de sangue (Tabela 3; Figuras 1 e 2).

TABELA 3: Estatística inferencial da distribuição dos valores das medidas central e de variabilidade dos níveis de cortisol e dehidroepiandrosterona sulfato nos três momentos de coleta no grupo controle e no grupo fibromialgia.

Grupo	Variáveis	Coleta	Média	EPM	DP	Min.	Max.	p valor
Controle	Cortisol	1ª dia	8,345	0,758	3,303	5,10	16,85	0.7493
		2ª dia	7,774	0,636	2,770	2,90	14,15	
		3ª dia	7,679	0,603	2,627	4,30	14,20	
	DHEA-S	1ª dia	78,65	7,90	34,43	22,65	161,0	0.9693
		2ª dia	77,73	8,00	34,88	23,85	146,0	
		3ª dia	80,50	8,07	35,16	21,0	140,5	
Fibromialgia	Cortisol	1ª dia	7,706	0,721	2,971	4,60	15,0	0.7493
		2ª dia	9,526	0,863	3,557	4,10	17,25	
		3ª dia	9,75	1,15	4,76	4,40	20,95	
	DHEA-S	1ª dia	58,06	7,64	31,52	15,0	117,5	0,9342
		2ª dia	62,09	8,09	33,34	18,6	129,0	
		3ª dia	60,21	7,40	30,50	22,2	108,5	

* Significativo $p < 0,05$. Cortisol e DHEA-S (dehidroepiandrosterona sulfato) em ug/dL.

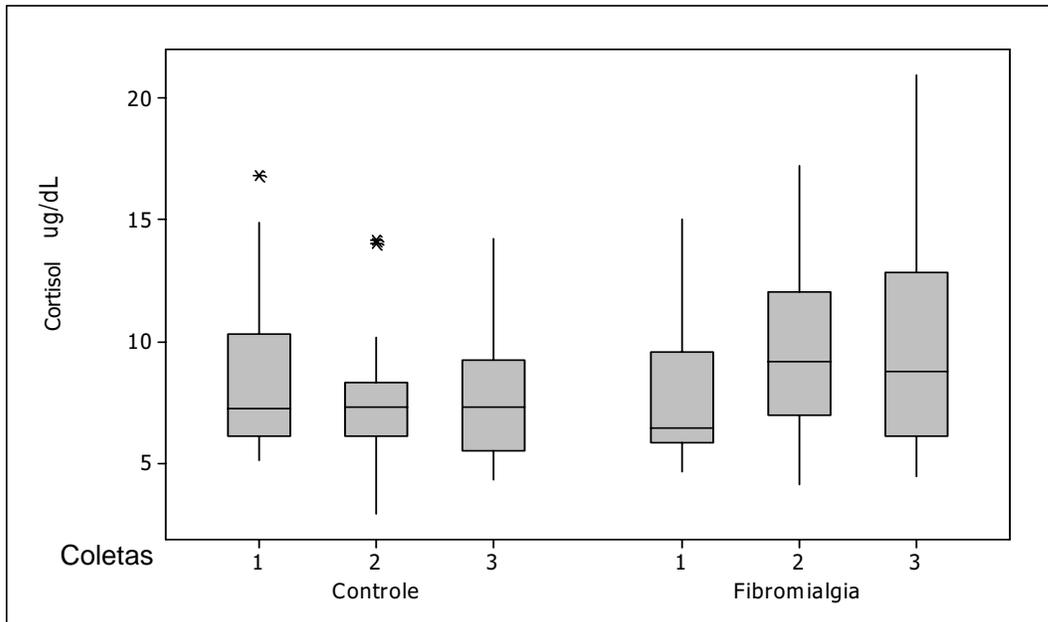


Figura 1: Boxplot comparativo dos níveis de cortisol nas três coletas de sangue realizadas com um intervalo de um dia entre elas no grupo controle e o grupo fibromialgia.

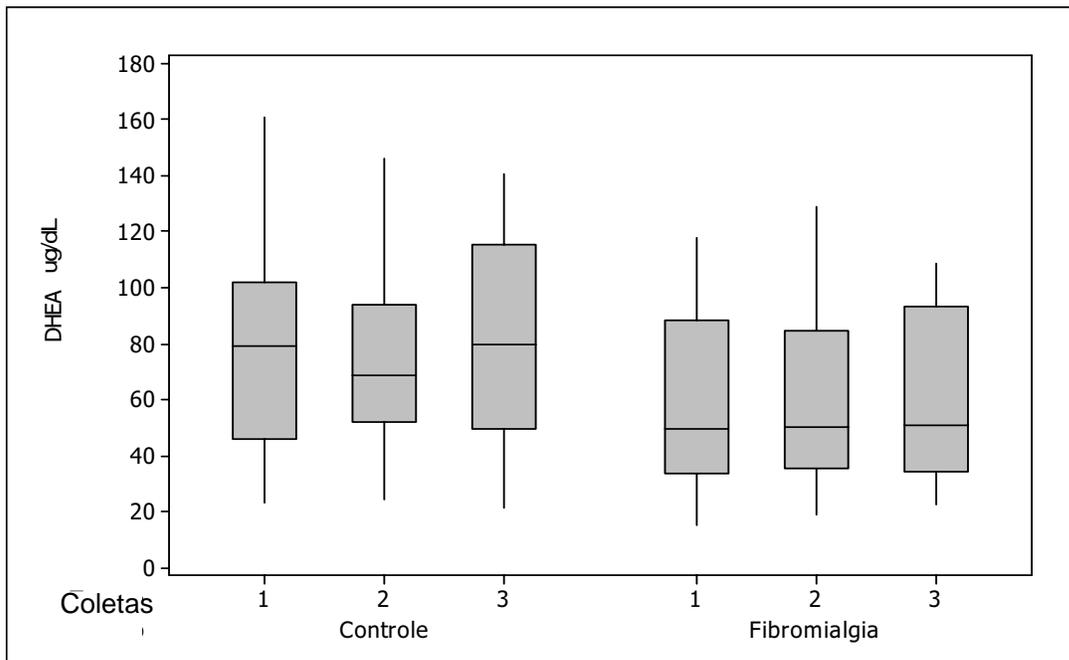


Figura 2: Boxplot comparativo dos níveis de dehidroepiandrosterona sulfato (DHEA-S) nas três coletas de sangue realizadas com um intervalo de um dia entre elas no grupo controle e o grupo fibromialgia.

Correlações entre as variáveis do estudo

Foi observada correlação positiva forte entre os níveis de DHEA-S com o limiar ($r = 0,7$; $p = 0,017$) e a tolerância à dor ($r = 0,65$; $p = 0,044$). Não foi observada correlação entre os níveis de cortisol com o limiar ou tolerância à dor, FIQ e BDI. Mesmo apresentado significativa diferença entre os grupos, o FIQ e o BDI não apresentaram correlação com os níveis de cortisol e DHEA-S (Tabela 4).

Tabela 4: Modelo de regressão linear geral descrevendo a correlação entre os níveis de cortisol e dehidroepiandrosterona sulfato (DHEA-S) com as variáveis clínicas entre o grupo fibromialgia e o grupo controle.

Correlação intergrupos				
Variáveis clínicas	Variáveis hormonais	F	P	r
<i>Limiar de dor</i>	Cortisol	0,18	0,670	
	DHEA-S	6,34	0,017*	0,70
<i>Tolerância à dor</i>	Cortisol	0,06	0,811	
	DHEA-S	4,43	0,044*	0,65
<i>FIQ</i>	Cortisol	1,06	0,311	
	DHEA-S	1,20	0,281	0,76
<i>BDI</i>	Cortisol	0,34	0,562	
	DHEA-S	0,60	0,443	0,43

*Significativo a 5%; **Significativo a 1%.

DISCUSSÃO

Entre os participantes do presente estudo, composto de mulheres no período pós-menopausa que não fazem uso de reposição hormonal, não houve diferença entre os níveis de cortisol plasmático entre pacientes com FM e indivíduos saudáveis. Parece ser incomum a utilização de uma população como a descrita nesse estudo para fins de pesquisa de variáveis hormonais e sintomas da síndrome.

O padrão semelhante de idade, sexo, período pós-menopausa, controle do uso de medicamentos hormonais e exclusão de outras síndromes dolorosas como a síndrome da fadiga crônica (SFC) podem ter influência direta nos níveis de cortisol. Não há estudos prévios com esse protocolo experimental e com o controle do uso de reposição hormonal e corticoesteróides pelas participantes. A inclusão dessas variáveis em estudos prévios com pacientes com FM é coerente com a heterogeneidade de seus resultados, que muitas vezes diverge com a presença ou não de alterações nos níveis de cortisol.

Em estudo realizado por Klerman et al. [20] utilizando um protocolo que controla estritamente as variáveis que poderiam afetar marcadores circadianos, não foram encontradas anormalidades no ritmo circadiano ou na amplitude da secreção de cortisol durante a vigília em mulheres com FM quando comparadas com mulheres saudáveis.

Riedel et al. [21] ao analisarem a resposta de liberação de cortisol induzida por hormônio liberador de corticotropina (corticotropin-releasing hormone, CRH) em 13 pacientes do sexo feminino com FM e 13 do grupo CT, observaram que o aumento do hormônio adenocorticotrófico (ACTH) e de cortisol após injeção de CRH não foram significativamente diferentes entre controles e pacientes com FM. Os autores não evidenciaram diferença entre os níveis de cortisol plasmático e ACTH entre os grupos. Os

resultados suportam as demonstrações de que a secreção hormonal do cortisol em pacientes com FM deve ser causada principalmente por estimulação na secreção de CRH, possivelmente como uma resposta à dor crônica e ao estresse.

Crofford et al. [22] realizaram um estudo comparativo da função adrenal em grupos de mulheres com FM, SFC e um grupo de voluntárias saudáveis. Os autores utilizaram em sua amostragem homens, mulheres no período pré-menopausa, pós-menopausa sem reposição hormonal e pós-menopausa com reposição hormonal. Não houve diferenças significativas nas médias hormonais entre os pacientes e os controles em relação ao ACTH e ao cortisol durante todo o período de 24 horas ou em qualquer período de tempo. Foi observado variação dos níveis de cortisol diante da correlação com o estado dos hormônios sexuais nas mulheres. O grupo de mulheres pré-menopausa independentemente do grupo FM, SFC ou controle, apresentaram os menores níveis de cortisol, enquanto que o grupo com mulheres pós-menopausa com uso de reposição estrogênica apresentou os níveis mais altos. Os autores reforçam ainda mais o conceito de que existem semelhanças e diferenças entre pacientes com FM, cuja queixa predominante é a dor, e aqueles com SFC que possui como queixa principal a fadiga crônica [22,23].

Os estudos descritos [20,21,22,23] corroboram com nossa pesquisa, não descrevendo alterações importantes nos níveis de cortisol, mesmo induzido por corticotropina [21] ou observado durante toda a fase de vigília [20]. Parece-nos que a homogeneidade metodológica entre esses estudos e o nosso possam ter evidenciado resultados semelhantes.

Gur et al. [24] ao estudarem 63 mulheres com FM e 38 controles saudáveis com média de idade de 29 anos, observaram níveis de cortisol significativamente menor nos

pacientes do que nos controles. Os autores ainda descrevem que em pacientes com alta taxa de depressão e fadiga, o nível de cortisol se apresenta mais baixo que nos controles.

Em estudo com 53 mulheres com FM com idade variando de 29 a 64 anos (média de 53 anos), Izquierdo-Álvarez et al. [25] descrevem que as mulheres do grupo FM apresentaram níveis de cortisol urinário significativamente inferior às mulheres saudáveis. A maioria dos pacientes com FM apresentou níveis de cortisol urinário abaixo do normal, indicando menor produção adrenal de cortisol. Estudos anteriores mostraram níveis de cortisol livre dentro da normalidade em pacientes com FM [20,21] ou significativamente abaixo do limite inferior normal [24, 26].

MacLean et al. [27] ao pesquisarem a função do eixo HPA em 20 pacientes com FM através dos níveis de cortisol salivar, com 5 coletas por 2 dias consecutivos, não observaram diferenças nos níveis e na variação diurna do cortisol quando comparado com o grupo controle.

Em nosso estudo não foi encontrada diferença do cortisol matinal em nenhum dos três dias de coleta. Os níveis desse hormônio não demonstraram diferença significativa quando comparados os dois grupos em estudo, mesmo o grupo FM apresentando uma média superior ao grupo CT. Também não houve correlação significativa entre o cortisol e os sintomas de dor, depressão e funcionalidade no grupo FM.

Parece haver outros fatores que influenciam as interações entre o cortisol e os sintomas da síndrome conforme relatam estudos prévios [24, 28, 29, 30]. Não apenas os níveis de cortisol, mas também o grau de sensibilização central nos mecanismos de nocicepção e o nível de depressão parecem influenciar a gravidade dos sintomas [31].

A FM se caracteriza por uma forte preponderância do sexo feminino e sua prevalência aumenta com a idade sugerindo um papel dos esteróides sexuais na sua

etiopatologia, descrevendo uma relação entre outras alterações neuroendócrinas e os sintomas da síndrome. A glândula adrenal é a principal fonte de testosterona nas mulheres, onde é diretamente responsável pela produção desse hormônio a partir do DHEA e DHEA-S. Os níveis desses andrógenos decrescem com a pré e pós-menopausa e são inversamente relacionados com a percepção de estresse e com os níveis de cortisol, apresentando efeitos fisiológicos antagonistas em relação aos corticoesteróides [13, 32].

Dessein et al. [32] em estudo envolvendo 56 mulheres com FM e um grupo de voluntárias saudáveis, encontraram correlação entre o DHEA e os sintomas de dor. Em seu estudo participaram mulheres no período pré-menopausa e pós-menopausa e em ambos os períodos os níveis de DHEA estavam diminuídos. Os autores relatam a interação entre os níveis de andrógenos adrenais com a percepção dolorosa e com variáveis que podem afetar essa relação como idade, estado menopausal, massa corporal, uso de contraceptivo oral e o uso recente de glicocorticóides. Em nosso estudo encontramos uma tendência de diminuição ($p=0,094$) nos níveis de DHEA-S no grupo FM, a qual apresentam correlação positiva com o limiar ($r=0,7$) e a tolerância ($r=0,65$) à dor à pressão neste grupo.

Há evidências indiretas de que a FM pode ser uma consequência da diminuição de andrógenos, por apresentar muitos sintomas anti-anabólicos, tais como dores musculares e fadiga, normalmente encontrados em estados de deficiência de andrógenos. Estes dados confirmam a hipótese de que os andrógenos estejam associados com sintomas da FM e é substancial para alterações na percepção da dor [26, 32].

Em nosso estudo assim como descrito na literatura, foi observado alto impacto da FM nas atividades de vida das pacientes, bem como um baixo grau de funcionalidade comprovado pelos altos *scores* do FIQ (GF: $68,4 \pm 17,3$ e CT; $18,4 \pm 12,8$). Importante ressaltar que o FIQ permite avaliar a qualidade de vida mediante o grau de funcionalidade

que a paciente apresenta [3]. Diversos estudos comprovam queda da capacidade funcional dos pacientes com FM, principalmente no sexo feminino, sendo a dor e a fadiga as principais causas [3,5,7]. Associados ao quadro de perda funcional são encontrados distúrbios de humor com quadros de depressão crônica. O quadro depressivo pode ser exacerbado com estresse físico ou mental como descrevem estudos prévios [31, 34].

Todas as pacientes do grupo FM apresentaram um quadro de depressão leve a moderada ou de moderada a grave. É evidente a ligação da FM com distúrbios depressivos, porém seu mecanismo desencadeador ainda é questionável. A depressão na FM é independente das características e da gravidade da dor, mas contribui para a queda da capacidade funcional e do desempenho das atividades da vida diária [34].

Berber, Kupek & Berber [35] ao estudarem a prevalência de depressão e sua relação com a qualidade de vida em 70 pacientes com FM, observou que os pacientes com FM possuem uma prevalência de 32,9% para depressão leve, 21,4% para depressão moderada e 12,9% para depressão severa. Os autores relatam que a depressão foi responsável pela queda estatisticamente significativa dos escores de qualidade de vida, e das escalas de condicionamento físico, funcionalidade física, percepção da dor, saúde social, mental, emocional e percepção da saúde em geral.

Os distúrbios depressivos complicam o curso de qualquer doença através de uma variedade de mecanismos possíveis: aumentando a sensação de dor, impossibilitando a adesão ao tratamento, diminuindo o suporte social e desregulando os sistemas humoral e imunológico. Pacientes com doenças crônicas que estão depressivos mostram maior incapacidade que aqueles não depressivos [36].

Pae et al. [37] apontam para semelhanças significativas entre os sinais clínicos da FM com distúrbio depressivo grave, anormalidades neuroendócrinas, características

psicológicas e sintomas físicos. No entanto, os achados disponíveis atualmente não apóiam a hipótese de que a depressão grave e FM possuam a mesma etiologia, ou seja, uma patologia subsidiária da outra.

O início da percepção dolorosa nas pacientes com FM parece ser precoce, quando comparado com indivíduos saudáveis. A capacidade de suportar um estímulo doloroso também está diminuída, demonstrando que pequenos estímulos de pressão na pele são capazes de gerar sensação algica atípica de forma intensa, diminuindo a tolerância dessas mulheres à dor.

A modulação endógena da dor em pacientes com FM é prejudicada em comparação os indivíduos saudáveis. A facilitação neuronal em vias descendentes originárias em áreas do córtex frontal tem causado aumento generalizado de ativação neuronal ao longo do neuroeixo. Essas investigações indicam que emoções como o medo pode levar ao desenvolvimento de dor generalizada e de sensibilização. A hipersensibilidade à dor devido a mudanças na função de vias descendente pode estar presente em pacientes com FM [38, 39].

Na maioria dos pacientes com FM a generalização da dor é precedida por dor crônica no local do estímulo doloroso inicial. A origem da dor pode estar em músculos, articulações e ligamentos sendo provável que a atividade que poderia dar origem a essa mudança nociceptiva seria causada por alterações na plasticidade neuronal devido ao longo bombardeamento de estímulos neuronais na medula espinhal por impulsos de dor transmitido por fibras tipo C e A-beta. A atividade tônica nas fibras tipo C e A-beta poderiam manter a sensibilização central [38].

A sensibilização central causa dor e hipersensibilidade generalizada. O estresse crônico e os problemas psicossociais são secundários à dor crônica contínua [39]. Em

nosso estudo observam-se sinais de hipersensibilidade álgica em mulheres com FM no período pós-menopausa. Apenas pequeno grau de pressão em pontos específicos foi capaz de gerar percepções dolorosas desproporcionais quando comparadas àquelas do grupo de mulheres sadias. Não apenas o limiar, mas a capacidade de sustentar o máximo de sensação álgica suportável à pressão também estava diminuída, resultando em sensação de dor intensa.

Subjacentes à sensibilização central que ocorre em pacientes com FM, Staud & Spaeth [8] citam a hiperexcitabilidade em neurônios do corno dorsal da medula espinhal que geram entrada de estímulos nociceptivos ao cérebro. Como consequência, pequena estimulação na pele ou tecido muscular geram altos níveis de estímulos para o cérebro, amplificando a percepção dolorosa.

Fatores psicológicos, bem como fatores relacionados à perturbação do sistema nervoso autônomo e do eixo HPA tem explicado uma parte substancial da variância da dor nos pacientes com FM, principalmente devido ao seu alto grau de correlação [39].

Corroborando com nosso estudo, Marques et al. [41] realizaram um estudo da percepção dolorosa em 205 pacientes com FM e 74 voluntárias saudáveis utilizando o algômetro e observaram valores de limiar e de tolerância no grupo com FM de 1,46 e 2,46 kg/cm², enquanto que no grupo controle, 2,36 e 4,02 kg/cm², destacando um aumento da percepção de dor em pacientes com FM.

Croft, Schollum & Silman [42] encontraram valores médios para a tolerância à dor de cerca de 2,7 kg/cm² em pacientes com FM e Wolfe et al. [1] encontraram valores médios de 2,60 kg/cm². Todos apontam para alterações na percepção dolorosa, provocando piora do quadro clínico e interferindo nos outros sintomas de depressão, fadiga e distúrbios do sono.

Laursen et al. [42] avaliaram e compararam a resposta à dor através do algômetro em pacientes com FM, artrite reumatóide e endometriose, descrevendo que o grupo com FM apresentou os menores limiares de percepção dolorosa.

Em resumo, nosso estudo demonstra que mulheres com FM no período pós-menopausa e que não fazem uso de reposição hormonal apresentam diferença significativa no limiar e tolerância à dor à pressão, no BDI e em todos os parâmetros do FIQ em relação ao grupo CT. Os dados indicam maior sensibilidade à dor, presença de estado depressivo e de baixa funcionalidade nas mulheres com FM. Não foi observada diferença significativa nos níveis de cortisol, mas foi encontrada uma tendência de diminuição do DHEA-S quando comparado com o grupo de mulheres saudáveis. Não houve correlação entre o cortisol e nenhum dos sintomas de dor, depressão e funcionalidade no grupo FM. O DHEA-S apresentou forte correlação com o limiar e a tolerância à dor à pressão no grupo FM, porém não demonstrou correlação com o FIQ ou com o BDI.

Embora estes dados tragam uma grande contribuição ao estudo da FM no período da pós-menopausa, se fazem necessários estudos de caráter longitudinal prospectivo, a fim de confirmar se os parâmetros adrenocorticais são uma causa e/ou uma relação de consequência com o mau estado da saúde muitas vezes incapacitantes encontradas em mulheres com FM.

REFERÊNCIAS

1. Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, Bennett RM, Bombardier C, Goldenberg DL, Tugwell P, Campbell SM, Abeles M, Clark P et al (1990) The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia. Report of the multicenter criteria committee. *Arthritis Rheum* 33:160–172
2. Marques AP, Matsutani LA, Ferreira EAG, Mendonça LLF (2002) A Fisioterapia no Tratamento de Pacientes com Fibromialgia: uma revisão da literatura. *Rev Bras Reumatol* 42:42-48 in Portuguese
3. Marques AP, Santos AMB, Assumpção A, Matsutani LA, Lage LV, Pereira CAB (2006) Validação da Versão Brasileira do Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ). *Rev Bras Reumatol* 46:24–31 in Portuguese
4. Andrade SC, Carvalho RF, Soares AS, Freitas RPA, Guerra LMM, Vilar MJ (2008) Thalassotherapy for fibromyalgia: a randomized controlled trial comparing aquatic exercises in sea water and water pool. *Rheumatol Int* 29:147-52
5. Martinez JE, Ferraz MB, Sato EI, Atra E (1994) Sequential evaluation of the impact of fibromyalgia and rheumatoid arthritis in the quality of life. *Rev. Bras Reumatol* 34:309 16
6. Cavalcante AB, Sauer JF, Chalot SD, Assumpção A, Lage LV, Matsutani LA, Marques AP (2006) The Prevalence of Fibromyalgia: a Literature Review. *Rev Bras Reumatol* 46:40-48
7. Haun MVA, Ferraz MB, Pollak DF (1999) Validação dos critérios do Colégio Americano de Reumatologia (1990) para classificação da fibromialgia em uma população brasileira. *Rev Bras Reumatol* 39: 221-30 in Portuguese
8. Staud R, Spaeth M (2008) Psychophysical and Neurochemical Abnormalities of Pain Processing in Fibromyalgia. *CNS Spectr* 13:12-17

9. Walker GJ, Littlejohn GO (2007) Measuring quality of life in rheumatic conditions. *Clin Rheumatol* 26:671-3
10. Gupta A, Silman AJ (2004) Psychological stress and fibromyalgia: a review of the evidence suggesting a neuroendocrine link. *Arthritis Res Ther* 6:98-106
11. Shuer ML (2003) Fibromyalgia. Symptom constellation and potential therapeutic options. *Endocrine* 22:67-75
12. Pamuk ON, Dönmez S, Çakir N (2009) Increased frequencies of hysterectomy and early menopause in fibromyalgia patients: a comparative study. *Clin Rheumatol*. DOI 10.1007/s10067-009-1087-1
13. Abeles AM, Pillinger MH, Solitar BM, Abeles M (2007) Narrative review: the pathophysiology of Fibromyalgia. *Ann Intern Med*. May 15:726-34
14. Bradley LA, McKendree-Smith NL, Alberts KR, Alarcón GS, Mountz JM, Deutsch G (2000) Use of neuroimaging to understand abnormal pain sensitivity in fibromyalgia. *Curr Rheumatol Rep* 2:131-40
15. Finckh A, Berner IC, Aubry-Rozier B, So AK (2005) A randomized controlled trial of dehydroepiandrosterone in postmenopausal women with fibromyalgia. *J Rheumatol* 32:1336-40
16. Okifuji A, Turk JD, Sinclair D, Starz TW, Marcus DA (1997) A standardized manual tender point survey. I. Development and determination of a threshold point for identification of positive tender points in Fibromyalgia Syndrome. *J Rheumatol* 24:377-383
17. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J (1961) An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry* 4:561–571

18. Beck AT, Steer RA, Garbin MG (1988) Psychometric Properties of the Beck Depression Inventory: Twenty-Five Years of Evaluation. *Clinical Psychology Review* 8:77-100
19. Burckhardt CS, Clark SR, Bennett RM (1991) The Fibromyalgia Impact Questionnaire: development and validation. *J Rheumatol* 18:728–733
20. Klerman EB, Goldenberg DL, Brown EN, Maliszewski AM, Adler GK (2007) Circadian Rhythms of Women with Fibromyalgia. *J Clin Endocrinol Metab* 86:1034-9
21. Riedel W, Schlapp U, Leck S, Netter P, Neeck G (2002) Blunted ACTH and Cortisol Responses to Systemic Injection of Corticotropin-Releasing Hormone (CRH) in Fibromyalgia. *Ann N Y Acad Sci* 966:483-490
22. Crofford LJ, Young EA, Engleberg NC, Korszun A, Brucksch CB, McClure LA, Brown MB, Demitrack MA (2004) Basal circadian and pulsatile ACTH and cortisol secretion in patients with fibromyalgia and/or chronic fatigue syndrome. *Brain Behav Immun* 18:314–325
23. Crofford LJ, Neeck G (2000) Neuroendocrine perturbations in fibromyalgia and chronic fatigue syndrome. *Rheum Dis Clin North Am* 26:989–1002
24. Gur A, Cevik R, Sarac AJ, Colpan L, Em S (2004) Hypothalamic-pituitary-gonadal axis and cortisol in young women with primary fibromyalgia: the potential roles of depression, fatigue, and sleep disturbance in the occurrence of hypocortisolism. *Ann Rheum Dis* 63:1504–1506
25. Izquierdo-Alvarez S, Bocos-Terraz JP, Bancalero-Flores JL, Pavón-Romero L, Serrano-Ostariz E, de Miquel CA (2008) Is there an association between fibromyalgia and below-normal levels of urinary cortisol? *BMC Res Notes* 1:134 doi:10.1186/1756-0500-1-134

26. Geenen R, Jacobs J, Bijlsma J (2002) Evaluation and management of endocrine dysfunction in Fibromyalgia Rheumatic Disease. *Rheum Dis Clin North Am* 28:389-404
27. McLean SA, Williams DA, Harris RE, Kop WJ, Groner KH, Ambrose K, Lyden AK, Gracely RH, Crofford LJ, Geisser ME, Sen A, Biswas P, Clauw DJ (2005) Momentary relationship between cortisol secretion and symptoms in patients with fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 52:3660-9
28. Tanriverdi F, Karaca Z, Unluhizarci K, Kelestimur F (2007) The hypothalamo-pituitary-adrenal axis in chronic fatigue syndrome and fibromyalgia syndrome. *Stress* 10:13-25
29. Adler GK, Manfredsdottir VF, Creskoff KW (2002) Neuroendocrine Abnormalities in Fibromyalgia. *Curr Pain Headache Rep* 6:289-298
30. Cleare AJ, Miell J, Heap E, Sookdeo S, Young L, Malhi GS, O'Keane V (2001) Hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysfunction in chronic fatigue syndrome, and the effects of low-dose hydrocortisone therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 86:3545-3554
31. Van Houdenhove B, Luyten P (2006) Stress, depression and fibromyalgia. *Acta Neurol Belg* 106:149-56
32. Desein PH, Shipton EA, Joffe BI, Hadebe DP, Stanwix AE, Van der Merwe BA (1999) Hyposecretion of adrenal androgens and the relation of serum adrenal steroids, serotonin and insulin-like growth factor-1 to clinical features in women with fibromyalgia. *Pain* 83:313-319
33. Vishne T, Fostick L, Silberman A, Kupchick M, Rubinow A, Amital H, Amital D (2008) Fibromyalgia among major depression disorder females compared to males. *Rheumatol Int* 28:831-836

34. Okifuji A, Turk DC, Sherman JJ (2002) Evaluation of the relationship between depression and fibromyalgia syndrome: why aren't all patients depressed? *J Rheumatol* 27: 212-9
35. Berber JSS, Kupek E, Berber SC (2005) Prevalence of depression and its relationship with quality of life in patients with fibromyalgia syndrome. *Rev Bras Reumatol* 45:47-54 in Portuguese
36. Ravindran AV, Matheson K, Griffiths J, Merali Z, Anisman H (2002) Stress, coping, uplifts and quality of life in subtypes of depression: a conceptual frame and emerging data. *J Affect Disord* 71:121-30
37. Pae CU, Luyten P, Marks DM, Han C, Park SH, Patkar AA, Masand PS, Van Houdenhove B (2008) The relationship between fibromyalgia and major depressive disorder: a comprehensive review. *Curr Med Res Opin* 24:2359-71
38. Staud R, Vierck CJ, Robinson ME, Price DD (2006) Overall fibromyalgia pain is predicted by ratings of local pain and pain related negative affect: possible role of peripheral tissues. *Rheumatology (Oxford)* 45:1409-1415
39. Nielsen AL (2007) Pathophysiological mechanisms in chronic musculoskeletal pain (fibromyalgia): the role of central and peripheral sensitization and pain disinhibition. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 21:465–480
40. Malt EA, Olafsson S, Lund A, Ursin H (2002) Factors explaining variance in perceived pain in women with Fibromyalgia. *BMC Musculoskelet Disord* 25:3-12
41. Marques AP, Assumpção A, Matsutani LA, Pereira CA, Lage L (2008) Pain in fibromyalgia and discrimination power of the instruments: Visual Analog Scale, Dolorimetry and the McGill Pain Questionnaire. *Acta Reumatol Port* 33:345-51

42. Croft P, Schollum J, Silman A (1994) Population study of tender point count and pain as evidence of fibromyalgia. *BMJ* 309:696–699
43. Laursen BS, Bajaj P, Olesen AS, Delmar C, Arendt-Nielsen L (2005) Health related quality of life and quantitative pain measurement in females with chronic non-malignant pain. *Eur J Pain* 9:267–275

IV. DISCUSSÃO GERAL

A análise dos hormônios adrenais em mulheres com FM confirma a hipótese de relação entre os hormônios sexuais com a patologia e com o agravamento dos sintomas. Foi observada uma tendência de diminuição dos níveis de DHEA-S no grupo FM. Esse hormônio apresentou correlação positiva com o limiar e a tolerância à dor à pressão. Baixos níveis de DHEA-S promovem diminuição da capacidade de suportar estímulos dolorosos, contribuindo para o agravamento do quadro algico da patologia. Tal fato coincide com a diminuição natural dos andrógenos em mulheres na pós-menopausa (Pamuk, Dönmez & Çakir, 2009; Abeles, 2007). Alguns estudos já descrevem que os baixos níveis de DHEA-S são significativamente correlacionados com a dor. A diminuição dos andrógenos no período pós-menopausa juntamente com o quadro de FM poderia aumentar a gravidade dos sintomas, diminuindo a funcionalidade e a qualidade de vida dessas mulheres. É importante avaliar juntamente com os hormônios, os fatores como idade, estado menopausal, o uso de contraceptivos orais e de outras drogas como glicocorticóides (Dessein et al. 1999). A exclusão dessas variáveis, juntamente com patologias como a SFC pode ter influenciado os resultados do nosso estudo.

Observamos que o início da menopausa nas mulheres com FM foi menor que a média brasileira de 51 anos (Orcesi et al. 2003). Alguns estudos já apontam para o surgimento de menopausa precoce em mulheres com FM quando comparadas com outras patologias reumáticas como a artrite reumatóide e com grupos de mulheres saudáveis (Pamuk, Dönmez & Çakir 2009).

Não houve diferença significativa entre os grupos FM e CT em relação aos níveis de cortisol. Esse hormônio não apresentou correlação com nenhum dos parâmetros de dor,

FIQ ou BDI. Também não encontrados diferença significativa do cortisol e do DHEA-S entre as 3 coletas de sangue realizadas.

A hipocortisolemia tem sido relatada em cerca de 20-25% dos pacientes com transtornos relacionados ao estresse tais como a SFC, dor pélvica crônica, estresse pós-traumático, síndrome do cólon irritável, lombalgia, depressão atípica e FM (Fries et al. 2005; Gur et al. 2004; Roberts et al. 2004; Rohleder et al. 2004). Associado ao quadro de hipocortisolemia, é possível observar transtornos físicos caracterizado por estresse, sensibilidade à dor e fadiga (Fries et al. 2005). Porém Crofford et al. (2004) defende a hipótese de que quando tomados em conjunto, seus dados sugerem diferenças nas características das alterações do eixo HPA com hiperatividade desse eixo na FM e com hipofunção na SFC. O autor ressalta que é importante notar que na maioria dos trabalhos envolvendo FM não são excluídos os pacientes com SFC ou fornecido informações sobre o número de indivíduos com essa patologia incluídos no estudo. As análises hormonais envolvendo as duas patologias reumáticas podem interferir nos resultados da função adrenal, especialmente se as alterações do eixo HPA diferem entre os pacientes que possuem sintomas predominantes de dor generalizada (FM) ou fadiga (SFC). Estas questões metodológicas podem fornecer explicação para resultados inconsistentes quanto aos níveis de cortisol livre.

Podemos observar alterações na percepção da dor à pressão nas mulheres com FM. O limiar de dor dessas mulheres foi 55,3% menor que o limiar das mulheres saudáveis, enquanto que a tolerância à dor à pressão foi 47,3% menor que o valor alcançado pelo grupo de mulheres saudáveis. O aumento da sensação dolorosa contribui para o impacto da FM, diminuindo a funcionalidade e a qualidade de vida das pacientes. Outros estudos

também revelam distúrbio na percepção dolorosa com baixo limiar e tolerância à dor em mulheres com FM (Croft, Schollum & Silman 1994; Marques et al. 2008).

Staud & Spaeth (2008) descrevem que a FM apresenta como possível origem uma anormalidade no sistema de processamento central da dor incluindo somação temporal com aumento nos níveis de substância P, resultando em sensibilização central a manutenção do estado de dor crônica. Subjacentes a sensibilização central que ocorre em pacientes com FM, os autores citam a hiperexcitabilidade em neurônios do corno dorsal da medula espinhal que geram estímulos nociceptivos ao cérebro. Baixos níveis de estímulos na pele ou tecido muscular, poderiam gerar altos níveis de excitação nas vias da dor para o cérebro, amplificando a percepção dolorosa.

No entanto, fatores psicológicos, bem como fatores relacionados à perturbação do sistema nervoso autônomo e do eixo HPA tem explicado uma parte da variância da dor nos pacientes com FM, principalmente devido ao seu alto grau de correlação (Malt et al. 2002).

Todas as pacientes do grupo FM apresentaram um quadro de depressão leve a moderada ou de moderada a grave. É evidente a ligação da FM com distúrbios depressivos, porém seu mecanismo desencadeador ainda se encontra questionável. O quadro depressivo está geralmente presente nos indivíduos com FM, sendo responsável por uma queda ainda maior na qualidade de vida das pacientes. Associados ao quadro depressivo, encontramos sinais como a fadiga, sentimentos de culpa e baixa auto-estima.

A FM possui grande prevalência entre os pacientes portadores de diversas doenças psiquiátricas incluindo estresse pós-traumático, ansiedade, síndrome do pânico, transtornos alimentares, dependência química, depressão grave, e transtornos bipolares. História prévia de depressão grave tem sido relatada em 50-70% dos doentes com FM e depressão recente detectada em 18-36% dos pacientes (Vishne et al. 2008).

Investigando a função imunológica e sanguínea das pacientes, não encontramos quadro de imunossupressão, alterações hematoscópicas e no eritrograma (hematócrito, hemoglobina e hemácias). Não foi encontrado alterações nos valores dos leucócitos, linfócitos, monócitos, eosinófilos e basófilos, apresentando-se dentro dos parâmetros de normalidade, não sendo identificado qualquer tipo de processo inflamatório ou infeccioso. Não encontramos nenhum sinal de alterações lipídicas com nenhuma alteração nos níveis de colesterol, triglicerídeos, HDL e LDL. Esse dado descarta a possibilidade de hipercolesterolemia no grupo com FM.

Por fim, o estudo descarta a idéia de doença auto-imune ou quadros de processo inflamatório crônico que desencadeassem os sintomas de dor, fadiga e sensação de edema em pacientes com FM. Não observamos correlação entre os níveis de cortisol e as variáveis de dor, depressão e funcionalidade em nenhum dos dois grupos. Nas mulheres com FM no período pós-menopausa o DHEA-S deve influenciar os sintomas de maior sensibilidade à dor, mas não a presença de estado depressivo e a baixa funcionalidade.

V. CONCLUSÕES GERAIS

1. Não foi encontrada diferença nos níveis de cortisol plasmático em mulheres com FM no período pós-menopausa e nenhuma correlação entre esse hormônio e os sintomas de dor, depressão e funcionalidade.

2. Foi observada em mulheres com FM no período pós-menopausa, uma tendência de diminuição dos níveis de DHEA-S e correlação positiva forte desse hormônio com o limiar e tolerância à dor à pressão.

3. O limiar e a tolerância à dor à pressão se encontram globalmente diminuídos em paciente com FM.

4. Há um aumento do estado depressivo e baixa funcionalidade nas mulheres com FM, avaliadas respectivamente pelo BDI e FIQ.

5. Não foi encontrado nenhum sinal de alterações lipídicas, inflamatórias ou distúrbio auto-imune na FM, apresentando valores dentro dos padrões de normalidade.

VI. REFERENCIA BIBLIOGRÁFICAS

1. Marques AP, Santos AMB, Assumpção A, Matsutani LA, Lage LV, Pereira CAB (2006) Validação da Versão Brasileira do Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ). *Rev Bras Reumatol* 46:24–31 in Portuguese
2. Marques AP, Matsutani LA, Ferreira EAG, Mendonça LLF (2002) A Fisioterapia no Tratamento de Pacientes com Fibromialgia: uma revisão da literatura. *Rev Bras Reumatol* 42:42-48 in Portuguese
3. Andrade SC, Carvalho RF, Soares AS, Freitas RPA, Guerra LMM, Vilar MJ (2008) Thalassotherapy for fibromyalgia: a randomized controlled trial comparing aquatic exercises in sea water and water pool. *Rheumatol Int* 29(2):147-52
4. Cavalcante AB, Sauer JF, Chalot SD, Assumpção A, Lage LV, Matsutani LA, Marques AP (2006) The Prevalence of Fibromyalgia: a Literature Review. *Rev Bras Reumatol* 46:40-48
5. Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, Bennett RM, Bombardier C, Goldenberg DL, Tugwell P, Campbell SM, Abeles M, Clark P et al (1990) The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia. Report of the multicenter criteria committee. *Arthritis Rheum* 33:160–172
6. Haun MVA, Ferraz MB, Pollak DF (1999) Validação dos critérios do Colégio Americano de Reumatologia (1990) para classificação da fibromialgia em uma população brasileira. *Rev Bras Reumatol* 39:221-30 in Portuguese
7. Wallace DJ, Linker-Israeli M, Hallegua D, Silverman S, Silver D, Weisman MH (2001) Cytokines play an etiopathogenetic role in fibromyalgia: a hypothesis and pilot study. *Rheumatology (Oxford)* 40:743–9

8. Kuba T, Quinones-Jenab V (2005) The role of female gonadal hormones in behavioral sex differences in persistent and chronic pain: clinical versus preclinical studies. *Brain Res Bull* 66:179–188
9. Staud R, Rodriguez ME (2006) Mechanisms of disease: pain in fibromyalgia syndrome. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2(2):90-8
10. Carter LE, McNeil DW, Vowles KE, Sorrell JT, Turk CL, Ries BJ, Hopko DR (2002) Effects of emotion on pain reports, tolerance and physiology. *Pain Res Manag* 7:21–30
11. Bar KJ, Greiner W, Letsch A, Kobele R, Sauer H (2003) Influence of gender and hemispheric lateralization on heat pain perception in major depression. *J Psychiatr Res* 37:345–353
12. Riedel W, Layka H, Neeck G (1998) Secretory pattern of GH, TSH, thyroid hormones, ACTH, cortisol, FSH, and LH in patients with fibromyalgia syndrome following systemic injection of the relevant hypothalamic-releasing hormones. *Z Rheumatol* 57:81-87
13. Staud R, Spaeth M (2008) Psychophysical and Neurochemical Abnormalities of Pain Processing in Fibromyalgia. *CNS Spectr* 13:3(Suppl 5):12-17
14. Walker GJ, Littlejohn GO (2007) Measuring quality of life in rheumatic conditions. *Clin Rheumatol* 26(5):671-3
15. Shuer ML (2003) Fibromyalgia. Symptom constellation and potential therapeutic options. *Endocrine* 22-1:67-75
16. Pamuk ON, Dönmez S, Çakir N (2009) Increased frequencies of hysterectomy and early menopause in fibromyalgia patients: a comparative study. *Clin Rheumatol*. DOI 10.1007/s10067-009-1087-1
17. Abeles AM, Pillinger MH, Solitar BM, Abeles M (2007) Narrative review: the pathophysiology of Fibromyalgia. *Ann Intern Med* May 15:726-34

18. Gupta A, Silman AJ (2004) Psychological stress and fibromyalgia: a review of the evidence suggesting a neuroendocrine link. *Arthritis Res Ther* 6:98-106
19. Bradley LA, McKendree-Smith NL, Alberts KR, Alarcón GS, Mountz JM, Deutsch G (2000) Use of neuroimaging to understand abnormal pain sensitivity in fibromyalgia. *Curr Rheumatol Rep* 2:131-40
20. Finckh A, Berner IC, Aubry-Rozier B, So AK (2005) A randomized controlled trial of dehydroepiandrosterone in postmenopausal women with fibromyalgia. *J Rheumatol*. 32:1336-40
21. Okifuji A, Turk JD, Sinclair D, Starz TW, Marcus DA (1997) A standardized manual tender point survey. I. Development and determination of a threshold point for identification of positive tender points in Fibromyalgia Syndrome. *J Rheumatol* 24:377-383
22. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J (1961) An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry* 4:561–571
23. Beck AT, Steer RA, Garbin MG (1988) Psychometric Properties of the Beck Depression Inventory: Twenty-Five Years of Evaluation. *Clinical Psychology Review* 8:77-100
24. Burckhardt CS, Clark SR, Bennett RM (1991) The Fibromyalgia Impact Questionnaire: development and validation. *J Rheumatol* 18:728–733
25. Klerman EB, Goldenberg DL, Brown EN, Maliszewski AM, Adler GK (2007) Circadian Rhythms of Women with Fibromyalgia. *J Clin Endocrinol Metab*. 86:1034-9
26. Riedel, W.; Schlapp U, Leck S, Netter P, Neeck G (2002) Blunted ACTH and Cortisol Responses to Systemic Injection of Corticotropin-Releasing Hormone (CRH) in Fibromyalgia. *Ann N Y Acad Sci* 966:483-490

27. Crofford LJ, Young EA, Engleberg NC, Korszun A, Brucksch CB, McClure LA, Brown MB, Demitrack MA (2004) Basal circadian and pulsatile ACTH and cortisol secretion in patients with fibromyalgia and/or chronic fatigue syndrome. *Brain Behav Immun* 18:314–325
28. Crofford LJ, Neeck G (2000) Neuroendocrine perturbations in fibromyalgia and chronic fatigue syndrome. *Rheum. Dis. Clin. North Am.* 26:989–1002
29. Gur A, Cevik R, Sarac AJ, Colpan L, Em S (2004) Hypothalamic-pituitary-gonadal axis and cortisol in young women with primary fibromyalgia: the potential roles of depression, fatigue, and sleep disturbance in the occurrence of hypocortisolism. *Ann Rheum Dis.* 63:1504–1506
30. Izquierdo-Alvarez S, Bocos-Terraz JP, Bancalero-Flores JL, Pavón-Romero L, Serrano-Ostariz E, de Miquel CA (2008) Is there an association between fibromyalgia and below-normal levels of urinary cortisol? *BMC Res Notes.* 1:134 doi:10.1186/1756-0500-1-134
31. Geenen R, Jacobs J, Bijlsma J (2002) Evaluation and management of endocrine dysfunction in Fibromyalgia Rheumatic Disease. *Rheum Dis Clin North Am* 28:389-404
32. McLean SA, Williams DA, Harris RE, Kop WJ, Groner KH, Ambrose K, Lyden AK, Gracely RH, Crofford LJ, Geisser ME, Sen A, Biswas P, Clauw DJ (2005) Momentary relationship between cortisol secretion and symptoms in patients with fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 52:3660-9
33. Tanriverdi F, Karaca Z, Unluhizarci K, Kelestimur F (2007) The hypothalamo-pituitary-adrenal axis in chronic fatigue syndrome and fibromyalgia syndrome. *Stress* 10:13-25

34. Adler GK, Manfredsdottir VF, Creskoff KW (2002) Neuroendocrine Abnormalities in Fibromyalgia. *Curr Pain Headache Rep* 6:289-298
35. Klemp P. et al (1993) Musculoskeletal manifestations in hyperlipidaemia: a controlled study. *Ann Rheum Dis* 52:44-48
36. Richards S. (2001) The pathophysiology of Fibromyalgia. *CPD Rheumatology*. London 2:31-35
37. Van West D, Maes, M (2001) Neuroendocrine and immune aspects of Fibromyalgia. *BioDrugs* 5:521-31
38. Ozgocmen S, Ardicoglu O (2000) Lipid profile in patients with fibromyalgia and myofascial pain syndromes. *Yonsei Med Tokio* 5:541-546
39. Cleare AJ, Miell J, Heap E, Sookdeo S, Young L, Malhi GS, O'Keane V (2001) Hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysfunction in chronic fatigue syndrome, and the effects of low-dose hydrocortisone therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 86:3545-3554
40. Van Houdenhove B, Luyten P (2006) Stress, depression and fibromyalgia. *Acta Neurol Belg* 106:149-56
41. Desein PH, Shipton EA, Joffe BI, Hadebe DP, Stanwix AE, Van der Merwe BA (1999) Hyposecretion of adrenal androgens and the relation of serum adrenal steroids, serotonin and insulin-like growth factor-1 to clinical features in women with fibromyalgia. *Pain* 83:313-319
42. Vishne T, Fostick L, Silberman A, Kupchick M, Rubinow A, Amital H, Amital D (2008) Fibromyalgia among major depression disorder females compared to males. *Rheumatol Int* 28:831-836

43. Okifuji A, Turk DC, Sherman JJ (2002) Evaluation of the relationship between depression and fibromyalgia syndrome: why aren't all patients depressed? *J Rheumatol* 27: 212-9
44. Berber JSS, Kupek E, Berber SC (2005) Prevalence of depression and its relationship with quality of life in patients with fibromyalgia syndrome. *Rev Bras Reumatol* 45:47-54 in Portuguese
45. Ravindran AV, Matheson K, Griffiths J, Merali Z, Anisman H (2002) Stress, coping, uplifts and quality of life in subtypes of depression: a conceptual frame and emerging data. *J Affect Disord* 71:121-30
46. Pae CU, Luyten P, Marks DM, Han C, Park SH, Patkar AA, Masand PS, Van Houdenhove B (2008) The relationship between fibromyalgia and major depressive disorder: a comprehensive review. *Curr Med Res Opin* 24:2359-71
47. Staud R, Vierck CJ, Robinson ME, Price DD (2006) Overall fibromyalgia pain is predicted by ratings of local pain and pain related negative affect: possible role of peripheral tissues. *Rheumatology (Oxford)* 45:1409-1415
48. Nielsen AL (2007) Pathophysiological mechanisms in chronic musculoskeletal pain (fibromyalgia): the role of central and peripheral sensitization and pain disinhibition. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 21:465–480
49. Malt EA, Olafsson S, Lund A, Ursin H (2002) Factors explaining variance in perceived pain in women with Fibromyalgia. *BMC Musculoskelet Disord* 25:3-12
50. Marques AP, Assumpção A, Matsutani LA, Pereira CA, Lage L (2008) Pain in fibromyalgia and discrimination power of the instruments: Visual Analog Scale, Dolorimetry and the McGill Pain Questionnaire. *Acta Reumatol Port* 33:345-51

51. Croft P, Schollum J, Silman A (1994) Population study of tender point count and pain as evidence of fibromyalgia. *BMJ* 309:696–699
52. Laursen BS, Bajaj P, Olesen AS, Delmar C, Arendt-Nielsen L (2005) Health related quality of life and quantitative pain measurement in females with chronic non-malignant pain. *Eur J Pain* 9:267–275
53. Orcesi A et al. (2003) Idade de ocorrência da menopausa natural em mulheres brasileiras: resultados de um inquérito populacional domiciliar. *Cad. Saúde Pública* 9:17-25 In Portuguese
54. Cohen H, Neumann L, Haiman Y, Matar MA, Press J, Buskila D (2002) Prevalence of post-traumatic stress disorder in fibromyalgia patients: overlapping syndromes or post-traumatic fibromyalgia syndrome? *Semin Arthritis Rheum* 32:38– 50

VII. ANEXOS

ANEXO 1

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO NORTE
Centro de Ciências Biológicas
Programa de Pós-Graduação em Psicobiologia
Departamento de Fisiologia

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Eu, _____, na qualidade de participante do Projeto de Pós-graduação em Psicobiologia, a ser realizado no Departamento de Fisiologia da UFRN, Natal/ RN, consinto participar na pesquisa intitulada “Avaliação dos níveis de cortisol, testosterona, dor e estado depressivo, em mulheres com fibromialgia.” Permito que Rodrigo Pegado de Abreu Freitas comande a coleta de dados acerca da minha história reumática e realize uma avaliação dos meus níveis hormonais (cortisol e testosterona) através de quatro coletas de sangue realizadas no décimo dia após o início do ciclo menstrual. Serei testada com um equipamento (Algômetro) para avaliar o nível de sensibilidade dolorosa. Após isso responderei a um questionário para a avaliação da qualidade de vida e índice de depressão.

FUI DEVIDAMENTE ESCLARECIDA QUE:

1. Terei a liberdade de me recusar a participar ou retirar meu consentimento, em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado.
2. Será mantido sigilo absoluto e em nenhum momento será divulgado o meu nome ou invadida a minha privacidade quanto aos dados confidenciais colhidos e será garantido ressarcimento de eventuais danos decorrentes da pesquisa.
3. Nenhuma interferência no meu tratamento será feita pelos pesquisadores.
4. Os dados obtidos serão empregados exclusivamente com a finalidade contida na pesquisa; o arquivamento do material será mantido no Departamento de Fisiologia da UFRN, por tempo previsto em lei e os resultados, serão postos à minha disposição.
5. Existe importância desse estudo adicional, com benefícios visando à descoberta de novas técnicas de diagnóstico e tratamento, tanto para minha pessoa como para outros seres humanos portadores dessa enfermidade.

Paciente (RG: _____)

Impressão Dactiloscópica

COMPROMISSO DO INVESTIGADOR:

Eu expus todos os esclarecimentos acima apresentados aos indivíduos participantes do estudo. A ele(s) foram passados e compreendidos os riscos, os benefícios e as obrigações relacionados a esse projeto de pesquisa.

Natal, ____ de _____ de 2008.

Rodrigo Pegado de Abreu Freitas
Pesquisador responsável

ANEXO 2

Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ)

Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ)

Nome: _____ . Idade: ____/____/____.

Você é capaz de aplicar	Sempre	Algumas vezes	Ocasionalmente	Nunca	Não
1. Fazer compras	0	1	2	3	()
2. Lavar roupas	0	1	2	3	()
3. Cozinhar	0	1	2	3	()
4. Lavar louça	0	1	2	3	()
5. Varrer	0	1	2	3	()
6. Arrumar camas	0	1	2	3	()
7. Andar vários quarteirões	0	1	2	3	()
8. Visitar amigos e parentes	0	1	2	3	()
9. Fazer jardinagem	0	1	2	3	()
10. Dirigir um carro	0	1	2	3	()

11. Nos 7 dias da semana passada, quantos dias você se sentiu bem?

0-----1-----2-----3-----4-----5-----6-----7

12. Quantos dias da semana passada você faltou o trabalho por causa da sua doença?

0-----1-----2-----3-----4-----5-----6-----7

13. Quando você trabalha, a dor ou outros sintomas de sua doença interferem na sua capacidade de trabalho?

Sem problema 0-----1-----2-----3-----4-----5-----6-----7-----8-----9-----10 Intensa

14. Quantifique a dor proveniente da sua doença.

Sem dor 0-----1-----2-----3-----4-----5-----6-----7-----8-----9-----10 Extrema dor

15. Você tem ficado cansado?

Sem cansaço 0-----1-----2-----3-----4-----5-----6-----7-----8-----9-----10 Muito cansado

16. Como você se sente ao acordar pela manhã?

Bem disposto 0-----1-----2-----3-----4-----5-----6-----7-----8-----9-----10 Muito cansado

17. Você sente seu corpo rígido?

Sem rigidez 0-----1-----2-----3-----4-----5-----6-----7-----8-----9-----10 Muito rígido

18. Você tem estado nervoso, tenso ou ansioso?

Sem tensão 0-----1-----2-----3-----4-----5-----6-----7-----8-----9-----10 Muito tenso

19. Você tem estado deprimido?

Sem depressão 0-----1-----2-----3-----4-----5-----6-----7-----8-----9-----10 Muito deprimido

Cálculo do FIQ:

- FIQ 1 – 10 = (Soma das questões 1 – 10 respondidas) X 3,33 / N° de questões respondidas

- FIQ 11 = Valor Invertido X 1,43

- FIQ 12 = Valor X 1,43

- FIQ 13 – 19 = Valor Marcado (soma)

- FIQ TOTAL = SOMA (FIQ 1-10 + 11 + 12 + 13 + 14 + 15 + 16 + 17 + 18 + 19)

ANEXO 3

INVENTÁRIO DE DEPRESSÃO DE BECK (IDB)

INVENTÁRIO DE DEPRESSÃO DE BECK (IDB)

Neste questionário há grupos de frases que se referem a estados de espírito. Leia cuidadosamente cada grupo e escolha a frase (ou frases) que melhor descreve a forma como sente presentemente. Por favor faça um círculo no número que se encontra no início da(s) frase(s) que escolheu. Certifique-se de que leu todas as frases de cada grupo antes de fazer a sua escolha.

01. Não me sinto triste.
02. Sinto-me triste.
03. Ando sempre triste e não consigo evitá-lo.
04. Ando tão triste ou infeliz que não consigo suportar mais isto.

05. Não me sinto particularmente desencorajado(a) em relação ao futuro.
06. Sinto-me desencorajado(a) em relação ao futuro.
07. Sinto que não tenho nada a esperar do futuro.
08. Não tenho qualquer esperança no futuro e sinto que a minha situação não pode melhorar.

09. Não me sinto um(a) falhado(a).
10. Sinto que tive mais fracassos que a maioria das pessoas.
11. Quando olho para a minha vida passada, tudo o que vejo é uma quantidade de falhanços.
12. Sinto que sou uma pessoa completamente falhada.

13. Sinto-me tão satisfeito(a) com as coisas como anteriormente.
14. Não me sinto satisfeito(a) com as coisas que anteriormente me satisfaziam.
15. Não me consigo sentir realmente satisfeito(a) com nada.
16. Sinto-me descontente e aborrecido(a) com tudo.

17. Não me sinto culpado(a) de nada em particular.
18. Sinto-me culpado(a) uma grande parte das vezes.
19. Sinto-me bastante culpado(a) a maior parte das vezes.
20. Sinto-me sempre culpado.

21. Não sinto que esteja a ser vítima de algum castigo.
22. Sinto que posso vir a ser castigado(a).
23. Espero vir a ser castigado(a).
24. Sinto que estou a ser castigado(a).

25. Não me sinto desiludido(a) comigo.
26. Estou desiludido(a) comigo mesmo(a).

27. Estou desgostoso(a) comigo mesmo(a).
28. Odeio-me.

29. Não sinto que seja pior do que qualquer outra pessoa.
30. Critico-me a mim mesmo(a) pelas minhas fraquezas ou erros.
31. Estou constantemente a culpar-me pelas minhas faltas.
32. Acuso-me de todo o mal que acontece.

33. Não penso suicidar-me.
34. Tenho idéias de pôr termo à vida, mas não consigo concretizá-las.
35. Gostaria de pôr termo à vida.
36. Gostaria de pôr termo à vida se tivesse oportunidade.

37. Não choro mais do que é habitual.
38. Choro mais, agora, do que era costume.
39. Passo o tempo a chorar.
40. Costumava ser capaz de chorar, mas agora não consigo chorar mesmo quando me apetece. (cont.)

41. Não ando mais irritado(a) do que é costume.
42. Fico aborrecido(a) ou irritado(a) mais facilmente do que era costume.
43. Sinto-me constantemente irritado(a).
44. Não fico irritado(a) com o que anteriormente me irritava.

45. Não perdi o interesse pelas outras pessoas.
46. Interesse-me menos pelas pessoas do que era costume.
47. Perdi quase todo o interesse pelas outras pessoas.
48. Perdi todo o interesse pelas outras pessoas.

49. Sou capaz de tomar decisões tão bem com anteriormente.
50. Evito tomar tantas decisões como fazia anteriormente.
51. Agora tenho muito mais dificuldade em tomar decisões do que tinha anteriormente.
52. Sinto-me completamente incapaz de tomar qualquer decisão.

53. Acho que o meu aspecto é o do costume.
54. Preocupo-me por poder parecer velho(a) ou pouco atraente.
55. Sinto que há constantes mudanças no meu aspecto que me tornam pouco atraente.
56. Acho que tenho um aspecto horrível (desagradável).

57. Sou capaz de trabalhar tão bem como é costume.
58. Agora necessito de um esforço maior do que anteriormente para começar a fazer qualquer coisa.
59. Tenho que fazer um grande esforço para fazer qualquer coisa.
60. Não consigo fazer nenhum trabalho.

61. Consigo dormir tão bem como é habitual.
62. Não durmo tão bem como costumava.

63. Acordo 1 ou 2 horas mais cedo do que era costume e custa-me voltar a adormecer
64. Acordo muitas horas antes do que era costume e não consigo tornar a adormecer.
65. Não me sinto mais cansado(a) do que é habitual.
66. Fico cansado(a) com mais facilidade do que dantes.
67. Fico cansado(a) quando faço seja o que for.
68. Sinto-me demasiado cansado(a) para fazer seja o que for.
69. O meu apetite é o mesmo de sempre.
70. Meu apetite não é tão bom como costumava ser.
71. O meu apetite piorou muito, ultimamente.
72. Não tenho apetite absolutamente nenhum.
73. Não tenho perdido peso, ultimamente.
74. Perdi mais de 2.5 kg de peso.
75. Perdi mais de 5 kg de peso.
76. Perdi mais de 7.5 kg de peso.
77. Não me tenho preocupado(a) com a minha saúde mais do que é habitual.
78. Estou preocupado(a) com problemas de saúde tais como dores, problemas de estomago ou prisão de ventre.
79. Estou tão preocupado(a) com os meus problemas de saúde que me é difícil pensar noutra coisa.
80. Estou tão preocupado(a) com os meus problemas de saúde que não consigo pensar absolutamente em mais nada.
81. Não notei qualquer mudança recente no meu interesse pela vida sexual.
82. Estou menos interessado(a) pela vida sexual do que anteriormente.
83. Estou muito menos interessado(a) pela vida sexual, agora.
84. Perdi completamente o interesse pela vida sexual.

Qualifica-se somando somente as respostas, a forma de classificar a pontuação é a seguinte:

- 0 a 12 pontos: pessoa sem depressão clínica
13 a 20: sintomas depressivos leves
21 a 30: depressão moderada
31 ou mais: depressão severa.

ANEXO 4

Dados hormonais dos níveis de cortisol do grupo CT.

Nome - Controle	CORTISOL (ug/dL)			Média dos 3 dias
	1°	2°	3°	
Paciente controle 1	9,8	10,15	9,65	9,86
Paciente controle 2	10,3	8	7,4	8,56
Paciente controle 3	11,75	8	12,65	10,8
Paciente controle 4	7,5	6,4	4,7	6,2
Paciente controle 5	6,2	6,8	6,8	6,6
Paciente controle 6	6,5	2,9	4,3	4,56
Paciente controle 7	11,25	5,5	5,5	7,41
Paciente controle 8	16,85	14	14,2	15,01
Paciente controle 9	5,75	5,2	4,5	5,15
Paciente controle 10	7,45	7,3	7,3	7,35
Paciente controle 11	5,1	6,5	7,35	6,31
Paciente controle 12	6,6	6,5	7,05	6,71
Paciente controle 13	5,3	6,05	6,3	5,88
Paciente controle 14	7,2	8,1	6,7	7,33
Paciente controle 15	7,5	10	8,95	8,81
Paciente controle 16	14,9	7,75	7,95	10,2
Paciente controle 17	6,5	8,3	9,25	8,01
Paciente controle 18	6	14,15	9,85	10
Paciente controle 19	6,1	6,1	5,5	5,9
Média do dia	8,344736842	7,773684211	7,678947368	7,928947368

ANEXO 5

Dados hormonais dos níveis de cortisol do grupo FM.

Nome - Fibromialgia	CORTISOL (ug/dL)			
	1°	2°	3°	Média dos 3 dias
Paciente fibromialgia 1	5,9	7,2	12,25	8,45
Paciente fibromialgia 2	7,75	10,7	10,9	9,78
Paciente fibromialgia 3	5,05	4,1	5,5	4,88
Paciente fibromialgia 4	6,4	9,15	9	8,18
Paciente fibromialgia 5	6,2	7,5	6,2	6,63
Paciente fibromialgia 6	15	11,9	16,3	14,4
Paciente fibromialgia 7	7,25	5,3	8,75	7,1
Paciente fibromialgia 8	9,9	10,25	7,2	9,11
Paciente fibromialgia 9	5,95	6,7	5,95	6,2
Paciente fibromialgia 10	4,6	7,65	4,4	5,55
Paciente fibromialgia 11	5,75	8	6,35	6,7
Paciente fibromialgia 12	13,1	13	6,85	10,98
Paciente fibromialgia 13	9,2	12,2	13,4	11,6
Paciente fibromialgia 14	5,3	15,25	20,95	13,83
Paciente fibromialgia 15	11	17,25	17,1	15,11
Paciente fibromialgia 16	6,75	9,8	9	8,51
Paciente fibromialgia 17	5,9	6	5,7	5,86
Média do dia	7,705882353	9,526470588	9,752941176	8,992352941

ANEXO 6

Dados hormonais dos níveis de DHEA-S do grupo CT.

Nome - Controle	DHEA-S (ug/dL)			Média dos 3 dias
	1°	2°	3°	
Paciente controle 1	39,45	44,5	35,5	39,81
Paciente controle 2	64,15	61,9	66,5	64,18
Paciente controle 3	121	134,5	140,5	132
Paciente controle 4	75,1	68,7	79,35	74,38
Paciente controle 5	45,75	51,95	50,4	49,36
Paciente controle 6	161	128	128	139
Paciente controle 7	101,7	91,45	115,5	102,88
Paciente controle 8	42,2	40,65	39	40,61
Paciente controle 9	81,35	60,85	90,85	77,68
Paciente controle 10	44,35	49,4	49,4	47,71
Paciente controle 11	58,55	53,5	45,65	52,56
Paciente controle 12	112	129	117	119,33
Paciente controle 13	74	81,4	83,4	79,6
Paciente controle 14	125	146	131,5	134,16
Paciente controle 15	78,95	62,85	89,1	76,96
Paciente controle 16	79,5	93,95	78,5	83,98
Paciente controle 17	83,4	69,65	69,15	74,06
Paciente controle 1	84,3	84,7	99,15	89,38
Paciente controle 2	22,65	23,85	21	22,5
Média do dia	78,65263158	77,72631579	80,49736842	78,95473684

ANEXO 7

Dados hormonais dos níveis de DHEA-S do grupo FM.

Nome - Fibromialgia	DHEA-S (ug/dL)			Média dos 3 dias
	1°	2°	3°	
Paciente fibromialgia 1	54,1	50,2	54,2	52,83
Paciente fibromialgia 2	15,7	18,6	22,2	18,83
Paciente fibromialgia 3	92,5	83,65	93,35	89,83
Paciente fibromialgia 4	41,9	48,2	50,4	46,83
Paciente fibromialgia 5	37,3	41,65	35,8	38,25
Paciente fibromialgia 6	77,5	110	104	97,16
Paciente fibromialgia 7	106,5	117,5	108,5	110,83
Paciente fibromialgia 8	90,45	85,8	77,05	84,43
Paciente fibromialgia 9	48,65	55,5	47,9	50,68
Paciente fibromialgia 10	117,5	129	107	117,83
Paciente fibromialgia 11	49,25	42,1	48	46,45
Paciente fibromialgia 12	15	29,5	32,05	25,51
Paciente fibromialgia 13	37,7	39,65	42,25	39,86
Paciente fibromialgia 14	85,7	72,75	93	83,81
Paciente fibromialgia 15	59,5	71,4	56,45	62,45
Paciente fibromialgia 16	28,8	30,65	27,5	28,98
Paciente fibromialgia 17	29	29,3	24	27,43
Média do dia	58,06176471	62,08529412	60,21470588	60,11705882