



## AVALIAÇÃO DE SINTOMAS CLÍNICOS RELACIONADOS À SENSIBILIZAÇÃO CENTRAL EM PACIENTES COM FIBROMIALGIA PARA ESTUDO GENÉTICO DE ASSOCIAÇÃO

Joana Morez Silvestri<sup>1</sup>  
Camila Fernanda da Silveira Alves<sup>2</sup>  
Alessandra Hübner de Souza<sup>3</sup>  
Wolnei Caumo<sup>4</sup>  
Daniel Simon<sup>5</sup>

### Resumo

A fibromialgia (FM) é uma síndrome caracterizada principalmente por dor crônica musculoesquelética generalizada. A fisiopatologia da FM não é completamente elucidada, no entanto estudos evidenciam alterações dos mecanismos excitatórios e inibitórios de controle da dor. A base desse mecanismo tem sido atribuída à Sensibilização Central (SC). O objetivo do trabalho atual é avaliar os sintomas clínicos relacionados à SC em pacientes com Fibromialgia. Os dados clínicos e sociodemográficos dos pacientes foram obtidos através de um questionário estruturado. A SC foi avaliada através do *Central Sensitization Inventory (CSI)*, versão em adaptação para o português. Este instrumento de autorrelato permite a identificação e rastreamento de sintomas associados com a SC. O *CSI* contém 25 declarações do cotidiano relacionadas aos sintomas de saúde atual. Cada uma delas apresenta cinco opções de resposta do tipo escala Likert temporal. A pontuação é cumulativa e varia de 0 a 100. O ponto de corte estabelecido é 40 e altos escores são associados com altos graus de sintomatologia. Um total de 61 pacientes com FM foram incluídos no projeto até o momento, com idade média de  $51,9 \pm 8,7$  anos. A maioria dos pacientes, 60 (98,4%), é do sexo feminino. Até o momento, 33 (54,1%) pacientes foram avaliados para a SC. A média dos escores obtidos foi de  $57,3 \pm 13,2$ . Grande parte, 29 (88%) dos pacientes com FM apresentaram escores acima do ponto corte estabelecido para o *CSI*. Estes resultados preliminares mostram que pacientes com Fibromialgia apresentam altos graus de sintomatologia relacionada à SC.

Palavras chave: dor; sintomatologia; instrumento de avaliação.

### INTRODUÇÃO

Com prevalência global de 2,7% (QUEIROZ, 2013), a síndrome da Fibromialgia (FM) é identificada como dor musculoesquelética crônica, caracterizada por dor corporal generalizada, baixo limiar de dor, sensibilidade e rigidez nos músculos, tendões e articulações. A síndrome geralmente é acompanhada por fadiga, pouca qualidade de sono,

---

<sup>1</sup> Aluna do curso de graduação Biomedicina – Bolsista FAPERGS – [joanamost@hotmail.com](mailto:joanamost@hotmail.com)

<sup>2</sup> Aluna de doutorado do Programa de Pós-Graduação em Biologia Celular e Molecular Aplicada à Saúde – Bolsista CAPES – [camilaalves.biologia@gmail.com](mailto:camilaalves.biologia@gmail.com)

<sup>3</sup> Professora do curso de graduação em Farmácia e do Programa de Pós-Graduação em Biologia Celular e Molecular Aplicada à Saúde – [alessandrahubnersouza@gmail.com](mailto:alessandrahubnersouza@gmail.com)

<sup>4</sup> Professor do curso de Medicina e do Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da UFRGS – [wcaumo@hcpa.edu.br](mailto:wcaumo@hcpa.edu.br)

<sup>5</sup> Professor do curso de graduação de Ciências Biológicas e do Programa de Pós-Graduação em Biologia Celular e Molecular Aplicada à Saúde – [daniel.simon@ulbra.br](mailto:daniel.simon@ulbra.br)

perda de memória e dificuldade na condução das atividades diárias. (WOLFE et al., 1990; JAY et al., 2015) Também, estão associados à condição, transtornos psiquiátricos como ansiedade e depressão (QUEIROZ, 2013). A síndrome ocorre com mais frequência entre mulheres dos 30 aos 50 anos (QUEIROZ, 2013; WOLFE et al., 2013). Nenhum dano tecidual é identificado na FM, através de exames físicos e laboratoriais. Porém, apesar da etiopatogênese ainda não ser completamente elucidada, vários estudos evidenciam a alteração do Sistema Nervoso Central (SNC) no processamento e na percepção da dor (GRANOT et al., 2001; YUNUS et al., 2007; BURGMER et al., 2009; YUNUS et al., 2015). A base deste mecanismo tem sido atribuída à Sensibilização Central (SC). Alguns estudos reportam que pacientes com FM apresentam maior ativação neural do que indivíduos saudáveis para qualquer estímulo de pressão (GRACELY et al., 2002).

No contexto fisiológico, a SC pode ser definida como um estado de hiperexcitabilidade do SNC devido a uma amplificação da sinalização neural, independente de um estímulo periférico definido (YUNUS et al., 2007; WOOLF et al., 2011). Neste contexto, os fatores genéticos podem estar associados com a maneira como a dor é processada e transmitida, bem como com aspectos psicológicos envolvidos na percepção da dor (ABLIN et al. 2014).

A serotonina (5-hydroxytryptamina, 5-HT) é uma molécula sinalizadora que desempenha um importante papel fisiológico como neurotransmissor no SNC. Os receptores do gene *5-HT2A* da serotonina, estão localizados no córtex, núcleo caudado e células intestinais (TOKUNAGA et al., 1998) e podem desempenhar um papel importante na causa de diversos transtornos psiquiátricos e na percepção da dor (GRAEFF, 1997). Uma variante genética no gene do receptor *5-HT2A*, localizada no cromossomo 13, definida por uma troca de base T por C na posição 102 (T102C, rs6313) não resulta na alteração da sequência de aminoácidos da proteína, mas uma associação significativa foi encontrada entre esta variante e transtornos psiquiátricos, tais como transtornos do humor e esquizofrenia (WILLIAMS et al., 1996; GÜRISOY et al., 2001). Esta variante genética tem sido estudada em pacientes com FM e outras condições de dor crônica (NICHOLL et al., 2011; HEDDINI et al., 2014) e foi associada com a susceptibilidade à FM na revisão sistemática e meta-análises realizada por Lee et al. (2012).

O presente estudo faz parte de um projeto de pesquisa que tem por objetivo avaliar a associação da variante genética T102C do gene *5-HT2A* com a Sensibilização Central na síndrome da Fibromialgia. O objetivo do trabalho atual é avaliar os sintomas clínicos relacionados à SC em pacientes com Fibromialgia.

## **METODOLOGIA**

A amostra está sendo composta por pacientes com FM, que são atendidos no Serviço de Dor e Medicina Paliativa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). Os critérios de inclusão requerem pacientes com FM, com idade igual ou maior de 18 anos e que apresentem o diagnóstico da síndrome realizado por um médico de acordo com os critérios do Colégio Americano de Reumatologia (WOLFE et al., 1990; WOLFE et al., 2010). Os critérios de exclusão são: pacientes com FM que apresentarem histórico de abuso de substâncias (lícitas ou ilícitas), comorbidade com doença oncológica, incapacidade por determinada desabilidade física ou cognitiva de responder aos instrumentos de avaliação.

Os dados sociodemográficos e clínicos dos pacientes com FM são obtidos através da aplicação de um questionário estruturado. A avaliação da SC é feita através do instrumento de autorrelato *Central Sensitization Inventory (CSI)*, versão em adaptação para a língua portuguesa. Este questionário permite a identificação e o rastreamento de sintomas associados com a SC e consiste de duas partes: A e B. A parte A contém 25 declarações do cotidiano relacionadas aos sintomas de saúde atual. Cada item é medido com cinco opções de resposta

do tipo escala Likert temporal, com a seguinte escala de classificação numérica: Nunca (0), Raramente (1), Às vezes (2), Frequentemente (3) e Sempre (4). A pontuação é cumulativa e varia de 0 a 100. O ponto de corte estabelecido é 40 e altos escores são associados com altos graus de sintomatologia. Na parte B, o instrumento identifica se o paciente foi diagnosticado com outras síndromes que cursam com a Sensibilização Central, bem como outros transtornos relacionados, por ex.: ansiedade e depressão.

Após a obtenção dos dados sociodemográficos e clínicos dos pacientes, a coleta do material biológico que permitirá as análises moleculares da variante genética é realizada. Uma punção venosa de 4 mL de sangue periférico, em tubo com anticoagulante EDTA sódico, ocorre no laboratório do Centro de Pesquisas Clínicas do HCPA. As amostras são centrifugadas para separação do plasma e células, que são estocadas, separadamente, a -80°C até o momento de análise. O DNA das amostras será extraído no laboratório de Genética Molecular Humana da ULBRA utilizando a técnica descrita por Lahiri e Nurnberger (1991). A variante genética T102C do gene *5-HT2A* será genotipada através da Reação em Cadeia da Polimerase (PCR) em tempo real utilizando ensaios validados TaqMan® SNP Genotyping Assay (Applied Biosystems, Foster City, CA), conforme as instruções do fabricante.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

Um total de 61 pacientes com Fibromialgia foram incluídos no estudo até o momento, com idade média de  $51,9 \pm 8,7$  anos. A maioria (85,2%) de origem caucasiana, com uma média de  $6,2 \pm 4,6$  anos de diagnóstico de síndrome da Fibromialgia. A média do Índice de Massa Corporal (IMC) nas 60 mulheres pacientes incluídas no estudo foi de  $27,4 \pm 6,8$ . Com relação à realização de tratamento psicológico ou psicoterapia, mais da metade dos pacientes, 38 (62,3%), não estava em tratamento no momento da inclusão. Cerca de metade dos pacientes, 30 (49,2%), fazem algum tipo de atividade ou tratamento alternativo, além do tratamento farmacológico, para auxiliar no alívio da dor, enquanto outra metade, 31 (62,3%), não faz nenhuma atividade ou tratamento alternativo. No que diz respeito à prática de atividade física, 33 (54,1%) dos pacientes praticam algum tipo de atividade física, e outros 28 (45,9%), não praticam nenhuma atividade. Dos 61 pacientes incluídos no estudo até o momento, 33 (54,1%) foram avaliados para a SC. Os dados sociodemográficos e clínicos destes pacientes são apresentados na Tabela 1.

Tabela 1: Características sociodemográficas e clínicas dos pacientes avaliados para SC

Variáveis	Pacientes (n=33)
Situação Conjugal	
<i>Casados</i>	21 (63,3)
Escolaridade (anos de estudo)	10,1 $\pm$ 4,1
Situação Funcional	
<i>Ativo</i>	15 (45,5)
<i>Desempregado</i>	5 (15,2)
<i>Em benefício</i>	13 (39,4)
Fumantes	6 (18,2)
Não-Fumantes	27 (81,8)
Central Sensitization Inventory (CSI)	

≥ 40

29 (88)

< 40

4 (12)

---

\*Dados apresentados como média e desvio padrão (± DP) ou frequência e porcentagem (%)

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Estes resultados preliminares mostram que os pacientes com Fibromialgia estudados apresentam altos graus de sintomatologia relacionada à SC. Será dado seguimento ao trabalho com a continuidade das coletas de pacientes com FM para posterior genotipagem das amostras para a variante genética T102C e sua avaliação de associação com a Sensibilização Central.

## AGRADECIMENTOS

Agradeço aos órgãos e instituições que incentivam a pesquisa científica: FAPERGS, ULBRA e FIPE-HCPA.

## REFERÊNCIAS

ABLIN, JN; BUSKILA, D. Predicting fibromyalgia, a narrative review: are we better than fools and children? **Eur J Pain, London**, v. 18, n. 8, p. 1060-1066, set. 2014.

BURGMER, M. et al. Altered brain activity during pain processing in fibromyalgia. **Neuroimage, Germany**, v.44, n. 2, p. 502-508, jan. 2009.

GRACEY, RH. et al. Functional magnetic resonance image evidence of augmented pain processing in fibromyalgia. **Arthritis Rheum, United State**, v. 46, n. 5, p. 1333-43, mai. 2002.

GRAEFF, FG. Serotonergic systems. **Psychiatr Clin North Am, Philadelphia**, v. 20, n. 4, p. 723-39, dez. 1997.

GRANOT, M. et al. Simultaneous recording of late and ultra-late pain evoked potentials in fibromyalgia. **Clin Neurophysiol, Netherlands**, v. 112, n. 10, p. 1881-1887, out. 2001.

GUPTA, A. et al. Psychological stress and fibromyalgia: a review of the evidence suggesting a neuroendocrine link. **Arthritis Res Ther, London**, v. 6, n. 3, p. 98-106, abr.2004.

GÜRSOY, S. et al. Association of T102C polymorphism of the 5-HT2A receptor gene with psychiatric status in fibromyalgia syndrome. **Rheumatol Int., Berlin**, v. 21, n. 2, p. 58-61, out. 2001

HEDDINI, U. et al. Serotonin receptor gene (5HT-2A) polymorphism is associated with provoked vestibulodynia and omorbid symptoms of pain. **J Sex Med., Netherlands**, v.11, n.12, p. 3064-71, dez. 2014

JAY, G. W.; BARKIN, R. L. Fibromyalgia. **Dis Mon, Chicago**, v. 61, n. 3, p. 66-111, mar. 2015.

JL,RR; Berta ,T; Nedergaard, M. Glia and pain: is chronic pain a gliopathy? **Pain**, United State, v. 154 (Suppl 1), S10-28, dez.2013.

LEE, YH. et al. Candidate gene studies of fibromyalgia: a systematic review and meta-analysis. **Rheumatol Int.**, Berlin, v. 32, n. 2, p. 417-26, fev.2012

NICHOLL, BI. et al. European Male Ageing Study Group. Association of HTR2A polymorphisms with chronic widespread pain and the extent of musculoskeletal pain: results from two population-based cohorts. **Arthritis Rheum**, United State, v. 63, n. 3, p. 810-8, mar. 2011

QUEIROZ, L. P. Worldwide epidemiology of fibromyalgia. **Cur Pain Headache Rep**, Philadelphia, v. 17, n. 8, p. 356, ago. 2013.

TOKUNAGA, A. et al. 5-HT<sub>2A</sub> receptor subtype is involved in the thermal hyperalgesic mechanism of serotonin in the periphery. **Pain**, United State, v. 76, n. 3, p. 349-55, jun. 1998.

WILLIAMS, J. et al. Association between schizophrenia and T102C polymorphism of the 5-hydroxytryptamine type 2a-receptor gene. European Multicentre Association Study of Schizophrenia (EMASS) Group. **Lancet**, London, v. 347, n. 9011, p.1294-6, mai. 1996.

WOLFE, F. et al. The American College of Rheumatology 1990 Criteria for the Classification of Fibromyalgia. Report of the Multicenter Criteria Committee. **Arthritis Rheumatol**, United State, v. 33, n. 2, p. 160-172, fev. 1990.

WOLFE, F. et al. Fibromyalgia prevalence, somatic symptom reporting, and the dimensionality of polysymptomatic distress: results from a survey of the general population. **Arthritis Care Res**, United State, v. 65, n. 5, p. 777-785, mai. 2013.

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

YARNITSY, D. Role of endogenous pain modulation in chronic pain mechanisms and treatment. **Pain**, United State, v. 156 (Suppl 1), S24-31, abr. 2015

YUNUS, MB. Fibromyalgia and overlapping disorders: the unifying concept of central sensitivity syndromes. **Semin Arthritis Rheum**, New York ,v. 35, n. 6, p. 339-56, jun. 2007.

YUNUS, MB. Editorial Review: An Update on Central Sensitivity Syndromes and the Issues of Nosology and Psychobiology. **Curr Rheumatol Rev**, United Arab Emirates, v. 11, n. 2, p. 70-85, 2015.