

Andrei Pereira Pernambuco

**IMPACTO DE UM PROGRAMA DE EDUCAÇÃO EM SAÚDE SOBRE
ASPECTOS NEUROIMUNOCOMPORTAMENTAIS DE PACIENTES
COM DIAGNÓSTICO DE FIBROMIALGIA**

Universidade Federal de Minas Gerais

Belo Horizonte – MG

2014

Andrei Pereira Pernambuco

**IMPACTO DE UM PROGRAMA DE EDUCAÇÃO EM SAÚDE SOBRE
ASPECTOS NEUROIMUNOCOMPORTAMENTAIS DE PACIENTES
COM DIAGNÓSTICO DE FIBROMIALGIA**

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Biologia Celular do Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial para a obtenção do título de Doutor em Biologia Celular.

Área de Concentração: Ciências Biológicas

Linha de Pesquisa: Educação Inclusiva em Ciências

Orientadora: Profa. Dra. Débora d'Ávila Reis

Coorientadora: Profa. Dra. Luciana de Souza Cota Carvalho

Universidade Federal de Minas Gerais

Belo Horizonte – MG

2014



ATA DA DEFESA DE TESE DE DOUTORADO DE

ANDREI PEREIRA PERNAMBUCO

124/2014/04
entrada
1º/2010
2010670005

Às nove horas do dia 28 de fevereiro de 2014, reuniu-se, no Instituto de Ciências Biológicas da UFMG, a Comissão Examinadora da Tese, indicada pelo Colegiado de Programa, para julgar, em exame final, o trabalho final intitulado: "Impacto de um Programa de Educação em Saúde Sobre Aspectos Neuroimunocomportamentais de Pacientes com Diagnóstico de Fibromialgia" requisito final para obtenção do grau de Doutor em Biologia Celular, área de concentração: **Biologia Celular**. Abrindo a sessão, a Presidente da Comissão, **Dra. Débora D'Ávila Reis**, após dar a conhecer aos presentes o teor das Normas Regulamentares do Trabalho Final, passou a palavra ao candidato, para apresentação de seu trabalho. Seguiu-se a arguição pelos examinadores, com a respectiva defesa do candidato. Logo após, a Comissão se reuniu, sem a presença do candidato e do público, para julgamento e expedição de resultado final. Foram atribuídas as seguintes indicações:

Prof./Pesq.	Instituição	Indicação
Dra. Débora D'Ávila Reis (Orientadora)	UFMG	<i>Debora</i>
Dra. Leonor Bezerra Guerra	UFMG	Aprovado
Dra. Juliana Barcellos de Souza	Educa a DOR	Aprovado
Dra. Claudia Rocha Carvalho	IEP/SCM-BH	Aprovado
Dr. Paulo Eduardo Alencar de Souza	PUC- Minas	APROVADO

Pelas indicações, o candidato foi considerado: APROVAÇÃO

O resultado final foi comunicado publicamente ao candidato pela Presidente da Comissão. Nada mais havendo a tratar, a Presidente encerrou a reunião e lavrou a presente ATA, que será assinada por todos os membros participantes da Comissão Examinadora. **Belo Horizonte, 28 de fevereiro de 2014.**

Dra. Débora D'Ávila Reis (Orientadora) *Debora*

Dra. Leonor Bezerra Guerra *Leonor Bezerra Guerra*

Dra. Juliana Barcellos de Souza *Juliana*

Dra. Claudia Rocha Carvalho *Claudia Rocha Carvalho*

Dr. Paulo Eduardo Alencar de Souza *Paulo*

Obs: Este documento não terá validade sem a assinatura e carimbo do Coordenador

Prof. Cleida Aparecida de Oliveira
COORDENADORA DO PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO
EM BIOLOGIA CELULAR ICB/UFMG

DEDICATÓRIA

Existem pessoas que não só passam por nossa vida, como também a transformam positivamente. Este trabalho é dedicado a três pessoas com as quais eu tenho o imenso prazer de conviver e que considero fundamentais para a formação do meu caráter e personalidade. Com todo respeito, sinceridade e carinho, gostaria de dedicar esse trabalho:

Ao meu pai, amigo e exemplo maior, José Emboaba Guimarães Pernambuco, que desde quando eu era ainda uma criança muito nova me ensinou que: “a maior herança que um pai pode deixar para o seu filho é a educação”.

À minha mãe, Neuza Pereira Guimarães Pernambuco, que mesmo sem dizer essas palavras, através de seu exemplo me ensinou que: “devemos nos preocupar mais com nosso caráter do que com nossa reputação, pois nosso caráter é o que realmente somos e nossa reputação é o que os outros pensam que somos e, o que os outros pensam, não é problema nosso, é problema dos outros”.

À minha esposa, Natane Moreira de Carvalho que diariamente me ensina que: “a maior riqueza que uma pessoa pode ter, não está nos bens materiais, mas sim, nas pessoas que estão ao nosso lado”.

AGRADECIMENTOS

Durante estes quatro anos, foram muitas as pessoas que forneceram todos os tipos de ajuda a mim e ao nosso projeto, por isso gostaria de agradecer em especial:

Aos meus pais, José Emboaba Guimarães Pernambuco e Neuza Pereira Guimarães Pernambuco pelo incentivo, confiança e exemplo;

À minha esposa Natane Moreira de Carvalho pela paciência, cumplicidade, carinho, apoio e colaboração;

Às minhas irmãs Ludimila Pereira Pernambuco e Núbia Cristina Pernambuco pelo carinho e incentivo;

À minha sogra Maria das Graças Carvalho Silva pela ajuda diária;

Aos meus avós Rubens de Moraes Pernambuco e Isabel da Costa Pereira, pelo exemplo de determinação, sabedoria e simplicidade;

À minha orientadora Profa. Dra. Débora d' Ávila Reis pela oportunidade, excelente convivência, amizade, críticas, sugestões e ensinamentos;

A minha coorientadora Profa. Dra. Luciana de Souza Cota Carvalho pelo exemplo de dedicação, pelas críticas, sugestões e ensinamentos;

À Luana Pereira Leite Schetino pela amizade, companheirismo, cumplicidade, apoio e ensinamentos;

À Patrícia Martins pela amizade, convivência e conselhos valiosos;

A todas as pacientes e controles que se doaram e se dedicaram integralmente para o sucesso deste trabalho;

Aos alunos de iniciação científica Ciro Mancilha Murad e Camila Catizani Alvim pelo apoio ao projeto;

Aos alunos do curso de fisioterapia do UNIFOR-MG: Luciene, Sylvia, Thuanny, Tamara, Kristiane, Amélia, Carla, Raimisson, Priscila, Lorena e Cecília, pela contribuição nas diversas etapas da pesquisa;

Ao Centro Universitário de Formiga-MG pela oportunidade de trabalho, pela confiança e apoio incondicional a esta pesquisa;

À Universidade de Itaúna pela oportunidade de trabalho e de crescimento profissional;

Ao Conselho Regional de Fisioterapia e Terapia Ocupacional pela confiança e apoio;

Ao Dr. Renato de Souza Vianna pela ajuda e comprometimento com o projeto;

Ao Prof. Dr. Aladir Horácio dos Santos pela colaboração nas análises estatísticas;

À FIOCRUZ na pessoa da pesquisadora Luciana Lisboa Mota e Castro pelo apoio nos experimentos de citometria de fluxo;

Aos amigos do Laboratório Conceição Machado, Lucas e Matheus pela ajuda nos experimentos de ELISA;

Aos amigos do Laboratório (N3 140) pelo apoio, amizade, bons momentos e boas risadas;

A todos os professores da Pós Graduação em Biologia Celular pela oportunidade ímpar e ensinamentos preciosos;

E a Deus, que me permitiu ter forças para enfrentar este desafio e que colocou em meu caminho pessoas tão especiais que me apoiaram muito durante essa trajetória.

Agradeço ainda à FAPEMIG e ao CNPq pelo apoio financeiro.

"O mundo é o resultado daquilo que investimos nele. Uma sociedade só subsiste com o convívio, a cooperação e a corresponsabilidade. A responsabilidade pela mudança está em cada um de nós. Não podemos deixar que os interesses mesquinhos deem a tona. Todos temos que buscar uma transformação individual nas nossas mentes e corações para que possamos ser construtores de um mundo melhor."

XIV Dalai Lama

RESUMO

A fibromialgia (FM) é uma condição clínica caracterizada pela presença de dor crônica e generalizada, frequentemente está acompanhada de outros sintomas como: distúrbios do sono, fadiga, ansiedade e depressão. A fisiopatologia da FM ainda não foi completamente elucidada e nenhum tratamento realmente efetivo encontra-se disponível. Além do tratamento farmacológico, uma série de intervenções não farmacológicas vem sendo testadas com resultados animadores. Entre elas os programas de educação em saúde (PES). Contudo, até o momento, não se sabe se os benefícios proporcionados pelos PES se limitam à percepção subjetiva dos pacientes ou se são sustentados por alterações bioquímicas e fisiológicas. Assim, o objetivo deste estudo foi avaliar o impacto da Escola Inter-Relacional de Fibromialgia (EIF), um modelo de PES específico para pacientes com FM, sobre alguns marcadores da atividade imunológica (IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, TNF, IFN γ e IL-17A), neuroendócrina (cortisol e 6-sulfatoximetatonina) e comportamental (qualidade de vida e ansiedade). Para tanto, 58 mulheres com FM e 39 controles saudáveis foram recrutadas. Antes de se avaliar o impacto da EIF sobre os biomarcadores foi realizada uma análise comparativa entre as concentrações destas variáveis em pacientes e controles saudáveis. Após esta fase, o grupo de pacientes foi subdividido em dois grupos: pacientes tratados (PT) e pacientes não tratados (PNT). O grupo PT foi submetido a 11 semanas de tratamento por meio da EIF enquanto o grupo PNT aguardava em fila de espera e servia de controle. Após o término da intervenção no grupo PT, todas as variáveis foram novamente analisadas em ambos os grupos de pacientes a fim de se determinar a influência do tratamento sobre elas. A análise dos resultados foi realizada por meio dos softwares GraphPad Prism v.5 e PASW v.18, o nível de significância de todos os testes foi ajustado para $\alpha=0,05$ ($p\leq 0,05$). Os resultados demonstraram que os pacientes com FM apresentavam níveis significativamente aumentados de: IL-2, IL-4, TNF, IFN γ , IL-17A e níveis significativamente reduzidos de: razão citocinas anti-inflamatórias / citocinas pró-inflamatórias, cortisol às 8h e 6-sulfatoximetatonina, além de apresentarem níveis insatisfatórios de qualidade de vida. Os resultados também demonstraram que a EIF foi capaz de aumentar significativamente: a qualidade de vida, os níveis plasmáticos de IL-4 e IL-10, a razão citocinas anti-inflamatórias / citocinas pró-inflamatórias e os níveis salivares de cortisol às 8h e 17h nos pacientes tratados. Este estudo demonstrou que embora a fisiopatologia da FM seja resultado de uma interação complexa entre mecanismos imunológicos, neuroendócrinos e comportamentais, os pacientes com FM podem ser beneficiados clinicamente pela participação em PES como a EIF e, que esse benefício não se limita apenas à percepção subjetiva dos pacientes, mas pode ser fundamentado por alterações bioquímicas e fisiológicas.

Palavras-chave: Fibromialgia, educação em saúde, citocinas, cortisol, melatonina.

ABSTRACT

Fibromyalgia (FM) is a clinical condition characterized by the presence of chronic and widespread pain, which is often accompanied by other symptoms such as sleep disturbances, fatigue, anxiety and depression. The pathophysiology of FM has not yet been fully elucidated and no really effective treatment is available. Besides pharmacological treatment, a series of non-pharmacological interventions has been tested with encouraging results. Among them, the health education programs (HEP), however, to date, do not know if the benefits provided by the HEP are limited to subjective perception of patients or are supported by biochemical and physiological changes. The aim of this study was to evaluate the impact of the Inter-relational School of Fibromyalgia (ISF), a model of HEP specific to patients with FM, on some markers of immune activity (IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, TNF, IFN γ and IL-17A), neuroendocrine activity (cortisol and 6-sulfatoxymelatonin) and behavioral (anxiety and quality of life). To this end, 58 women with FM and 39 healthy controls were recruited. Before assessing the impact of the ISF on biomarkers, a comparative analysis of the biomarkers' concentrations between patients and healthy controls was performed. Then the group of patients was divided into two groups: treated patients (TP) and untreated patients (UP). The TP group underwent 11 weeks of intervention by ISF while the UP group was waiting to be attended and served as control. After the end of the intervention in the TP group, all variables were again analyzed in both groups of patients in order to determine the influence of treatment on them. The statistical analysis was performed using the GraphPad Prism v.5 and PASW v.18, the significance level of all tests was set to $\alpha=0.05$ ($p\leq 0.05$). The results showed that patients with FM showed significant increase: in plasma levels of IL-2, IL-4, TNF, IFN γ , IL- 17A and significant reduction: in the ratio anti-inflammatory cytokines / proinflammatory cytokines, in salivary cortisol levels at 8 am and 5 pm and in urinary levels of 6-sulphatoxymelatonin, besides they present unsatisfactory levels of quality of life. The results also demonstrated that the ISF was significantly effective on: the quality of life, plasma levels of IL-4 and IL-10, ratio anti-inflammatory cytokines / pro-inflammatory cytokines and salivary cortisol levels at 8 am in treated FM patients. This study demonstrated that although the pathophysiology of FM is the result of a complex interaction between immune, neuroendocrine and behavioral mechanisms, patients with FM may be benefit clinically by participating in health education programs such as the ISF and that this clinical benefit is not limited to the subjective perception of patients, but can be supported by biochemical and physiological changes.

Keywords: Fibromyalgia, health education, cytokines, cortisol, melatonin.

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 – Distribuição dos <i>tender points</i>	17
FIGURA 2 – Sistema de resposta ao estresse.....	24
FIGURA 3 – Níveis plasmáticos das citocinas	59
FIGURA 4 – Razão citocinas anti-inflamatórias / citocinas pró-inflamatórias.....	60
FIGURA 5 – Níveis de cortisol salivar	61
FIGURA 6 – Níveis de 6-sulfatoximelatonina na urina	63
FIGURA 7 – Níveis de traço de ansiedade e estado de ansiedade	63
FIGURA 8 – Diferenças ocorridas nas concentrações plasmáticas das citocinas inflamatórias	67
FIGURA 9 – Diferenças ocorridas na razão entre citocinas anti-inflamatórias/pró-inflamatórias	68
FIGURA 10 – Diferenças ocorridas nas concentrações de cortisol salivar	69
FIGURA 11 – Diferenças ocorridas nas concentrações de 6-sulfatoximelatonina na urina	69
FIGURA 12 - Diferenças ocorridas na pontuação no IDATE	70
FIGURA 13 – Diferenças ocorridas na pontuação no FIQ	71

LISTA DE TABELAS

TABELA 1- Critérios para o diagnóstico da FM estabelecidos pelo Colégio Americano de Reumatologia	19
TABELA 2- Características dos diferentes grupos do estudo antes do início da intervenção.....	58
TABELA 3 – Matriz de correlação entre IL-17A e as demais citocinas analisadas ...	61
TABELA 4 – Matriz de correlação entre níveis salivares de cortisol às 8h e níveis plasmáticos das citocinas.....	62
TABELA 5 – Matriz de correlação entre níveis urinários de 6-SMT e características clínicas dos pacientes com FM	64
TABELA 6 - Características clínicas dos pacientes com FM integrantes dos grupos PT e PNT após o término do estudo	65
TABELA 7 – Matriz de correlação entre as variáveis que apresentaram diferenças significativas ao término do estudo.	72

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

6 – Sulfatoximelatonina (6-SMT)

ACTH – Hormônio adrenocorticotrópico

AINES – Anti-inflamatórios não esteroides

AMPC – Adenosina monofosfato cíclico

CBA – *Cytometric Bead Array*

CCL - *Chemokine (C-C motif) ligand*

CCL-11 – Eotaxina

CD – *Cluster differentiation*

CLIFOR – Clínica escola de saúde do UNIFOR

CNS – Conselho Nacional de Saúde

CRF – Fator liberador de corticotrofina

CXCL - *Chemokine (C-X-C motif) ligand*

EGS – Escala de gravidade dos sintomas

EIF – Escola inter-relacional de fibromialgia

ELISA – Ensaio imunoenzimático

FAN – Fator anti-nuclear

FDA – *Food and drugs administration*

FIQ – Questionário de impacto da fibromialgia

FM – Fibromialgia

GC – Grupo controle

GP – Grupo de pacientes

HPA – Hipotálamo-Pituitária-Adrenal

IBGE – Instituto brasileiro de geografia e estatística

ICB – Instituto de ciências biológicas

IDATE – Inventário de ansiedade traço e estado

IDG – Índice de dor generalizada

IFN γ – *Interferon Gamma*

IGA – Instituto de geociências aplicadas
IL - Interleucina
IMC – Índice de massa corporal
MAPK - *Mitogen-activated protein kinases*
MCP-1 – Proteína quimiotática de monócitos
MT1 – Receptor para melatonina 1
MT2 – Receptor para melatonina 2
NFkB - *Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells*
OMS – Organização Mundial da Saúde
PASW – Software de análises preditivas
PE – Ficoeritrina
PES – Programas de educação em saúde
PNT – Pacientes não tratadas
PT – Pacientes tratadas
SFM – Síndrome da fibromialgia
SNA – Sistema nervoso autônomo
SNC – Sistema nervoso central
STAT - *Signal transducer and activator of transcription*
TCLE – Termo de consentimento livre e esclarecido
T_H1 – Linfócito T auxiliar tipo 1
T_H2 – Linfócito T auxiliar tipo 2
T_H17 – Linfócito T auxiliar tipo 17
TNF – Fator de necrose tumoral
UBS – Unidade básica de saúde
UFMG – Universidade Federal de Minas Gerais
UNIFOR-MG – Centro Universitário de Formiga – MG

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	16
1.1	Fibromialgia.....	16
1.2	A fibromialgia no contexto neuroimunocomportamental.....	22
1.2.1	O eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA)	22
1.2.2	Fibromialgia e imunologia	26
1.2.3	Aspecto comportamental	29
1.2.4	Melatonina	33
1.3	Tratamento da fibromialgia.....	35
1.3.1	Tratamento farmacológico	35
1.3.2	Tratamento não farmacológico	37
1.3.2.1	Programas de educação em saúde (PES)	38
1.3.2.2	Escola inter-relacional de fibromialgia (EIF).....	40
2	JUSTIFICATIVA	42
3	OBJETIVOS	44
3.1	Objetivo geral	44
3.2	Objetivos específicos	44
4	METODOLOGIA	45
4.1	Considerações éticas	45
4.2	Tipo de Estudo	45
4.3	Local de realização do estudo.....	46
4.4	Pacientes e Controles	46
4.5	Procedimentos	49
4.5.1	Randomização.....	49
4.5.2	Procedimento de mascaramento	49

4.5.3	Coleta dos Dados	50
4.5.4	Intervenção.....	51
4.6	Mensuração das Variáveis de Interesse	52
4.6.1	Variáveis neuroimunoendócrinas.....	52
4.6.1.1	Níveis de cortisol salivar.....	52
4.6.1.2	Níveis plasmáticos de citocinas inflamatórias	53
4.6.1.3	Níveis de 6-sulfatoximetatonina na urina	54
4.6.2	Variáveis comportamentais	55
4.6.2.1	Questionário de impacto da FM (FIQ).....	55
4.6.2.2	Inventário de Ansiedade Traço - Estado (IDATE)	56
4.6.3	Avaliação do impacto da EIF	56
4.7	Análise dos dados e apresentação dos resultados	57
5	RESULTADOS.....	58
5.1	Grupos do estudo.....	58
5.2	Pacientes e controles	58
5.2.1	Níveis plasmáticos de citocinas inflamatórias.....	58
5.2.2	Razão citocinas anti-inflamatórias / citocinas pró-inflamatórias.....	60
5.2.3	Correlação entre IL-17A e as demais citocinas analisadas	60
5.2.4	Níveis salivares de cortisol	61
5.2.5	Correlação entre níveis salivares de cortisol às 8h e níveis plasmáticos das citocinas inflamatórias	62
5.2.6	Níveis de 6-sulfatoximetatonina na urina	62
5.2.7	Níveis de ansiedade	63
5.2.8	Impacto da FM na qualidade de vida.....	64

5.2.9	Correlação entre níveis urinários de 6-SMT e características clínicas dos pacientes com FM.....	64
5.3	Avaliação do impacto da EIF.....	65
5.3.1	Repercussão da EIF sobre os níveis de citocinas inflamatórias.....	66
5.3.3	Repercussão da EIF sobre Níveis salivares de cortisol.....	68
5.3.4	Repercussão da EIF sobre os níveis urinários de 6-SMT.....	69
5.3.5	Repercussão da EIF sobre os níveis de ansiedade.....	70
5.3.6	Repercussão da EIF sobre a qualidade de vida.....	70
5.3.7	Correlações entre as variáveis que sofreram alterações significativas após o tratamento com a EIF.....	71
6	DISCUSSÃO.....	73
7	CONCLUSÕES.....	94
	REFERÊNCIAS.....	96
	ANEXO A.....	118
	ANEXO B.....	119
	ANEXO C.....	120
	ANEXO D.....	121
	ANEXO E.....	123
	ANEXO F.....	125
	ANEXO G.....	126

1 INTRODUÇÃO

1.1 Fibromialgia

A fibromialgia (FM) ou síndrome da fibromialgia (SFM) é uma condição clínica complexa caracterizada pela presença de dor crônica e generalizada. Frequentemente outros sintomas como rigidez matinal, fadiga crônica, distúrbios do sono, cefaleia, transtornos comportamentais, ansiedade e depressão também integram o quadro clínico da FM (Bazzichi *et al.*, 2011; Wolfe e Hauser, 2011). Esta síndrome acomete de 2% a 4% da população (Senna *et al.*, 2004; Branco *et al.*, 2010; Sarzi-Puttini *et al.*, 2012) e sua prevalência é mais elevada entre as mulheres, numa proporção de sete mulheres para cada homem acometido (Bazzichi *et al.*, 2011; Sarzi-Puttini *et al.*, 2012).

O que se conhece hoje por FM, foi descrito primeiramente por Froreip em meados do século XIX, como sendo pontos musculares endurecidos e dolorosos à palpação (Bellato *et al.*, 2012). Em 1904, Gowers observou que fadiga e distúrbios do sono também estavam associados aos pontos endurecidos e propôs o nome de “fibrosite” para descrever este conjunto de sinais e sintomas (Inanici e Yunus, 2004; Bellato *et al.*, 2012). O termo fibrosite foi utilizado até 1976 quando Hench e Mitler propuseram a substituição deste termo por “fibromialgia” (do latim: *fibro* = fibra e do grego: *mys* = musculo e *algos* = algia), a substituição do termo foi proposta, pois a palavra fibrosite fazia referência a uma inflamação tecidual que não pôde ser confirmada (Hench e Mitler, 1986). No final da década de 1970, Smythe e Moldofsky identificaram e descreveram as regiões dolorosas à palpação e as denominaram de “*tender points*” (Smythe e Moldofsky, 1977). Contudo, foi apenas em 1990 que os critérios para o diagnóstico da FM foram estabelecidos por um grupo de

especialistas integrantes do Colégio Americano de Reumatologia (TAB. 1), estes critérios permanecem amplamente utilizados nos dias atuais (Wolfe *et al.*, 2010). Segundo os critérios diagnósticos de 1990, um paciente pode ser diagnosticado com fibromialgia quando este apresentar: dor crônica (por mais de três meses), dor generalizada (acima e abaixo da linha de cintura, do lado direito e esquerdo do corpo e em pelo menos um componente do esqueleto axial), além de dor à palpação (com força de 4 Kg/cm²) em pelo menos 11 dos 18 *tender points* preestabelecidos (FIG. 1) (Wolfe *et al.*, 1990).

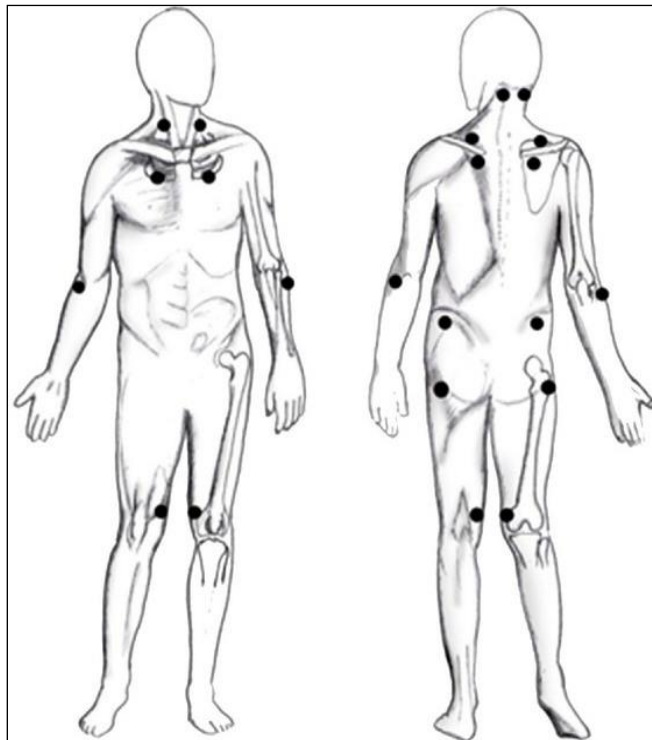


FIGURA 1- Distribuição dos *tender points* - Fonte: Bellato *et al.*, 2012

Ao longo dos anos, diversas críticas foram levantadas sobre a efetividade destes critérios. Dentre as principais, pode-se apontar: 1 – Relacionadas aos tender points: Em serviços de atenção primária, raramente a sensibilidade dos tender points é testada e mesmo quando é realizada, na maioria das vezes é feita de forma incorreta. Muitos médicos não sabem como avaliar os tender points e em várias

ocasiões se recusam a fazê-lo. Na prática o diagnóstico da FM passou a ser essencialmente baseado na presença de sintomas em detrimento da avaliação física (Buskila *et al.*, 1997; Fitzcharles e Boulos, 2003). 2 – Relacionadas aos sintomas secundários: Os sintomas como fadiga, ansiedade, rigidez matinal, depressão, alterações do sono e intolerância ao exercício que não eram contemplados nos critérios de 1990, passaram a receber cada vez mais atenção por parte dos especialistas em FM. Para alguns pesquisadores, a manifestação desses sintomas deveria ser considerada o fator chave para o diagnóstico da FM e não a presença de *tender points* (Choy *et al.*, 2009). 3 – Relacionadas aos pacientes que apresentam melhora ou piora do quadro ao longo do tempo. Em algumas situações os pacientes apresentam redução do número de *tender points* acompanhada de piora de outros sintomas, essa situação é considerada crítica por médicos e pesquisadores, pois caso o paciente deixe de apresentar pelo menos 11 pontos sensíveis, os critérios de 1990 não são mais cumpridos e, até o momento não existe um consenso sobre como se categorizar tais pacientes (Crofford e Clauw, 2002; Wolfe *et al.*, 2010).

Diante destas críticas o Colégio Americano de Reumatologia propôs uma reformulação dos critérios de 1990, sendo que em 2010 foram lançados os critérios diagnósticos preliminares, que após extensas análises multicêntricas foram aprovados e publicados em 2011 (Wolfe *et al.*, 2011). Os novos critérios diagnósticos para a FM, estabelecidos em 2011, refletiram uma mudança de mentalidade da comunidade médico-científica frente a esta condição, ao passo que atribuíram um papel de maior destaque aos demais sintomas que se associam a dor. Segundo os novos critérios diagnósticos, existe agora, a necessidade de que a dor crônica e generalizada esteja obrigatoriamente associada a outros sintomas, para que se possa caracterizar uma enfermidade como sendo FM. Para a determinação

do diagnóstico da FM, os seguintes pré-requisitos são necessários: índice de dor generalizada (IDG) ≥ 7 e escala de gravidade dos sintomas (EGS) ≥ 5 ou IDG 3–6 e EGS ≥ 9 (Wolfe *et al.*, 2011).

TABELA 1- Critérios para o diagnóstico da FM estabelecidos pelo Colégio Americano de Reumatologia

<i>Critérios de 1990</i>	<i>Critérios de 2010</i>
<p>Dor generalizada: Presença de dor do lado direito e esquerdo do corpo; acima e abaixo da linha da cintura e em pelo menos um componente do esqueleto axial (coluna cervical, torácica ou lombar ou parte anterior do tórax).</p> <p>Tender points: Dor à palpação digital (4 Kg/cm² aplicado durante quatro segundos) em pelo menos 11 dos 18 pontos (nove pontos bilaterais) especificados: occipital, cervical baixa, trapézio, supra espinhal, segunda costela, epicôndilo lateral, glúteo, trocânter maior e joelho.</p> <p>Diagnóstico: Os critérios acima devem ser cumpridos. A dor generalizada deve estar presente há pelo menos três meses. A presença de outra condição clínica não exclui o diagnóstico de fibromialgia.</p>	<p>Índice de dor generalizada (IDG): Constatar o número de áreas dolorosas no paciente (0-19). Avaliar bilateralmente: cintura escapular direita, cintura escapular esquerda, braço direito, braço esquerdo, antebraço direito, antebraço esquerdo, quadril direito, quadril esquerdo, coxa direita, coxa esquerda, perna direita, perna esquerda, mandíbula lado direito, mandíbula lado esquerdo, tórax, abdômen, região lombar, região torácica e região cervical.</p> <p>Escala de Gravidade dos Sintomas (EGS): Considerar a Fadiga, sono não restaurador e sintomas cognitivos. Para cada um deles assinalar uma pontuação conforme a severidade do sintoma na última semana, utilizando: 0 = sem problemas; 1 = problemas leves ou suaves (geralmente leve ou intermitente); 2 = moderada (problemas consideráveis, frequentemente presentes e / ou em um nível moderado) e 3 = grave (penetrantes, contínuos, problemas perturbadores da vida).</p> <p>Em relação aos <u>sintomas viscerais</u>, em geral, indicar se o paciente tem: ¥</p> <p>Assinalar: 0 = sem sintomas; 1 = poucos sintomas; 2 = um número moderado de sintomas e 3 = uma grande quantidade destes sintomas.</p> <p>A EGS é a soma da gravidade dos três sintomas (fadiga, sono não restaurador, sintomas cognitivos) mais a gravidade de sintomas somáticos em geral. O resultado final é entre zero e 12.</p> <p>Diagnóstico: As três condições seguintes devem estar presentes: 1) IDG ≥ 7 e EGS dos sintomas ≥ 5 ou IDG entre 3-6 e EGS ≥ 9. 2) Os sintomas estão presentes a um nível semelhante durante pelo menos três meses. 3) O paciente não tem uma outra doença que possa explicar a dor.</p>
<p>¥ Os <u>sintomas viscerais</u> que podem ser considerados: dor muscular, síndrome do cólon irritável, fadiga/cansaço, problemas para pensar ou lembrar, fraqueza muscular, dor de cabeça, dor/cãibras no abdômen, dormência/formigamento, tontura, insônia, depressão, constipação, dor no abdome superior, náusea, nervosismo, dor no peito, visão turva, febre, diarreia, boca seca, coceira, respiração ofegante, fenômeno de Raynaud, urticária/vergões, zumbido nos ouvidos, azia, vômitos, úlceras orais, perda/alteração no paladar, convulsões, olhos secos, falta de ar, perda de apetite, erupção cutânea, sensibilidade ao sol, dificuldade auditiva, contusões com facilidade, perda de cabelo, micção frequente, dor ao urinar, e espasmos vesicais.</p>	

Fonte: Wolfe *et al.*, 1990 e Wolfe *et al.*, 2010.

Entretanto, os novos critérios não foram bem aceitos pela comunidade médico-científica, e vem sendo duramente criticados (Staud *et al.*, 2010; Vanderschueren *et al.*, 2010; Abeles e Abeles, 2011). As principais críticas levantadas referem-se a: 1 – Abandono da contagem de tender points: uma parte importante do exame médico, a avaliação física, estaria sendo deixada de lado para que o paciente possa assinalar em um formulário os locais de dor, o que aumentaria a subjetividade da avaliação (Abeles e Abeles, 2011). Também já foi demonstrado que a contagem de tender points, além de servir como diagnóstico diferencial, também é o método mais sensível para a confirmação do diagnóstico de FM, separando pacientes de controles com alta eficácia (Vanderschueren *et al.*, 2010). 2 – Diagnóstico de exclusão: segundo os novos critérios o diagnóstico de FM só pode ser fechado quando se descartar a possibilidade de qualquer outra condição responsável pelos sintomas, entretanto não indica como e quais condições devem ser excluídas (Vanderschueren *et al.*, 2010). 3 – Aumento de falsos positivos: o número de pessoas que foram erroneamente diagnosticadas com FM aumentou cerca de quatro vezes (de 2% para 9,1%) com a utilização dos novos critérios. Além do mais, não se sabe como os novos critérios funcionarão em pacientes portadores de outras condições crônicas e inflamatórias (Vanderschueren *et al.*, 2010). 4 – Complexidade dos novos critérios: os novos critérios levam em consideração uma extensa lista de 41 sintomas somáticos o que tornam o diagnóstico impreciso, mecanicista e mal definido (Staud *et al.*, 2010).

Segundo os autores que criticam os novos critérios, seria muito mais fácil ensinar aos médicos a avaliação dos tender points, do que jogar fora mais de 20 anos de trabalhos realizados pelos próprios criadores dos critérios de diagnóstico da FM. Estes autores acreditam que os novos critérios elevam o número de problemas

ao invés de reduzi-los (Staud *et al.*, 2010; Vanderschueren *et al.*, 2010; Abeles e Abeles, 2011). O que se vê hoje é que tanto os critérios de 1990, como os de 2011 estão sendo utilizados em serviços de saúde e em estudos científicos.

Sendo assim, atualmente, a FM ainda é considerada uma condição complexa, bastante heterogênea e pouco compreendida, pois, apesar dos esforços, até o momento sua fisiopatologia ainda não foi completamente elucidada (Bellato *et al.*, 2012). A participação de fatores genéticos, endócrinos, imunológicos, neurológicos e ou comportamentais na gênese e evolução da FM é alvo frequente de investigações científicas, contudo os resultados são divergentes e não conclusivos (Carvalho *et al.*, 2008; Dadabhoy *et al.*, 2008; Okifuji *et al.*, 2009; Di Franco *et al.*, 2010; Tiemann *et al.*, 2012).

A heterogeneidade clínica observada na FM, somada ao fato de sua fisiopatologia ainda não ser completamente conhecida, dificulta o desenvolvimento de condutas terapêuticas eficazes (Wierwille, 2012). Diversos tipos de tratamento já foram propostos, porém, até o momento não existe uma terapêutica definitiva para esta condição (Calandre e Rico-Villademoros, 2012; Hauser *et al.*, 2012; Terry *et al.*, 2012). Como consequência deste fenômeno, a incidência da FM está aumentando (Branco *et al.*, 2010), os gastos públicos e privados dela decorrentes atingem quantias exorbitantes (Spaeth, 2009) e os pacientes continuam a sofrer com os sintomas, tornando-se muitas vezes desmotivados e desacreditados perante o seu quadro clínico, chegando em alguns casos até a desenvolverem pensamentos suicidas (Goldenberg *et al.*, 2004).

Os resultados anteriores de nosso grupo de pesquisa (Carvalho *et al.*, 2008), somados a outros dados encontrados na literatura (Wingenfeld *et al.*, 2008; Okifuji *et*

al., 2009; Geiss *et al.*, 2012), sugerem que a fisiopatologia da FM seja o resultado de uma desregulação dos complexos mecanismos de interação que ocorrem entre o sistema neuroendócrino, o sistema imunológico e o comportamento, ocasionando um desequilíbrio homeostático que resultaria na instalação e evolução dos sintomas da FM.

1.2 A fibromialgia no contexto neuroimunocomportamental

1.2.1 O eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA)

O termo homeostasia (do grego: *homeo* = similar, igual e *stasis* = estático) refere-se a um mecanismo regulatório complexo, utilizado por organismos vivos para manter o ambiente interno estável mediante os múltiplos fatores de desequilíbrio, provenientes do próprio meio interno ou do meio externo (Goudkova, 2005; Haller, 2010). Diversos sistemas corporais atuam em conjunto para manter a homeostasia, dentre eles o sistema nervoso central (SNC), sistema nervoso autônomo (SNA), o sistema endócrino e o sistema imunológico (Clancy e Mcvigar, 1998; Pavlov, 2001; Germain, 2012). Dentre os mecanismos neuroendócrinos que atuam incessantemente para a manutenção da homeostasia, o eixo HPA é o mais estudado (Pace e Heim, 2011).

Estímulos estressores de variados tipos (internos e ou externos, físicos e ou psicoemocionais) tendem constantemente a perturbar o estado de homeostasia corporal, desencadeando uma série de respostas fisiológicas do organismo. Estas respostas comportamentais ou moleculares são orquestradas na tentativa de reestabelecer o equilíbrio funcional (Goudkova, 2005; Haller, 2010). Essas respostas envolvem vários circuitos interligados, como por exemplo, o eixo HPA, o SNA

simpático e o sistema imune (Chrousos, 2000; Motzer e Hertig, 2004; Pace e Heim, 2011; Germain, 2012).

A hiperativação do SNA simpático e, principalmente do eixo HPA em resposta aos estímulos estressores que tendem a perturbar a homeostasia é conhecida como “sistema de resposta ao estresse”, esta possui fundamental importância para a evolução e sobrevivência de muitas espécies (Chrousos, 2000; Pace e Heim, 2011). Alguns autores acreditam que um desequilíbrio neste sistema poderia ter papel importante no surgimento e evolução dos sintomas da FM (Carvalho *et al.*, 2008; Wingenfeld *et al.*, 2010), já que anormalidades na resposta ao estresse estão altamente associadas à manifestação de doenças psiquiátricas em pessoas predispostas (Checkley, 1996).

O eixo HPA participa fisiologicamente da manutenção da homeostasia por meio de mecanismos de *feedback*, é hiperativado quando um agente estressor de qualquer natureza está presente, perturbando assim a homeostasia entre os sistemas corporais. A presença do estímulo estressor induz a hiperativação de neurônios hipotalâmicos que respondem com a liberação do fator liberador de corticotropina (CRF) que age sobre as células da pituitária anterior (adeno-hipófise) estimulando-as a liberarem o hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), que por sua vez atua sobre as células corticais da adrenal (suprarrenal) estimulando-as a liberarem altas concentrações de cortisol (FIG.2) (Webster Marketon, J. I. e Glaser, R., 2008; Wingenfeld *et al.*, 2010; Cohen *et al.*, 2013).

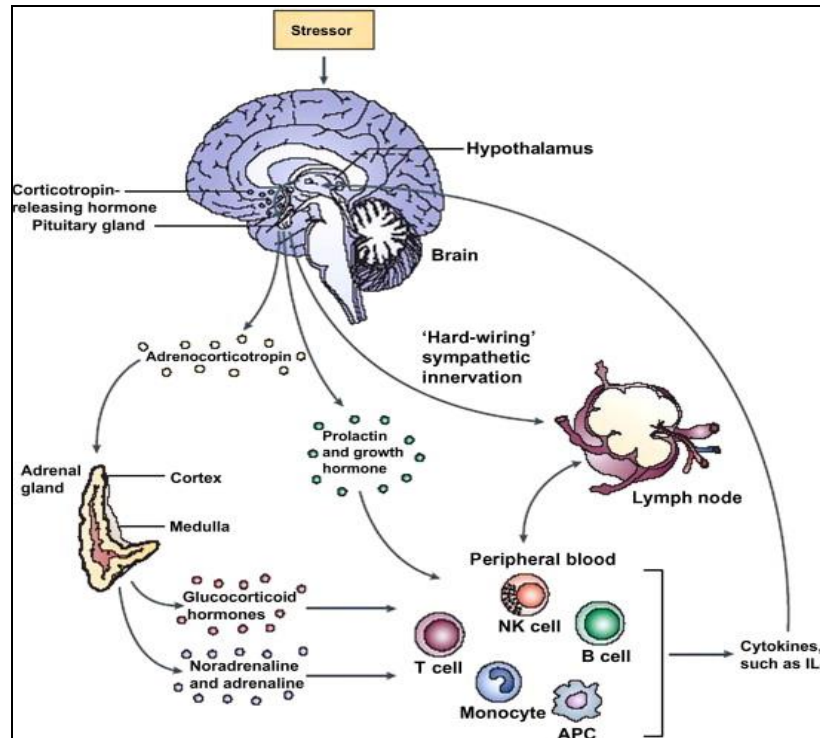


FIGURA 2 – Sistema de resposta ao estresse – Fonte: Webster Marketon e Glaser, 2008.

Contudo, para que a resposta ao estresse seja benéfica ao organismo, esta deve durar apenas de alguns segundos a poucas horas. Em algumas ocasiões, a persistência do estímulo estressor e ou uma suscetibilidade aumentada (genética ou psicológica) ao desenvolvimento do estresse, pode fazer com que a ativação dos mecanismos de resposta ao estresse se torne crônica. Assim, a alta produção do cortisol perdura até o momento em que ocorre a chamada síndrome de adaptação geral ao estresse (*burnout*), momento no qual o eixo HPA entra em exaustão e reduz drasticamente a produção de cortisol em resposta ao estresse, o que pode acarretar em consequências danosas ao indivíduo, incluindo alterações imunológicas e metabólicas (Lipp, 2003; Reis e Rabelo, 2010; Cohen et al., 2013).

O cortisol é um hormônio esteroide sintetizado a partir do colesterol, na zona fasciculada do córtex da glândula suprarrenal (Gur *et al.*, 2004). Sua liberação, como

já mencionado, é altamente dependente de estímulos provenientes do hipotálamo e pituitária anterior. Os mecanismos mais comuns que levam à liberação de cortisol são: a resposta do eixo HPA aos estímulos estressores, os baixos níveis de glicocorticoides na corrente sanguínea e os altos níveis de citocinas inflamatórias como, por exemplo, IL-1, IL-6 e TNF α (Webster Marketon, J. I. e Glaser, R., 2008; Wingenfeld *et al.*, 2010; Cohen *et al.*, 2013). Dentre as principais funções do cortisol destacam-se: gliconeogênese (formação de glicose no fígado a partir de certos aminoácidos, glicerol, lactato e ou propionato); glicogenólise (quebra do glicogênio hepático e muscular em glicose-1-fosfato); proteólise (quebra de proteínas e destruição do tecido muscular); inibição da atividade osteoblástica; inibição da síntese de colágeno; aumento das taxas de filtração glomerular e a interferência no padrão de sono (Papadimitriou e Priftis, 2009; Cohen *et al.*, 2013). Entretanto, uma das mais bem conhecidas propriedades do cortisol é sua atividade anti-inflamatória (Crofford *et al.*, 2004; Xiang e Marshall, 2011). A liberação do cortisol resulta na redução de monócitos e linfócitos circulantes, além de reduzir a produção de citocinas inflamatórias por parte de células do sistema imune (Crofford *et al.*, 2004; Webster Marketon, Jeanette I. e Glaser, Ronald, 2008; Tak *et al.*, 2011).

Após ser liberado, o cortisol é metabolizado pela enzima 11-beta hidroxisteroide desidrogenase que converte o cortisol em cortisona (Tomlinson *et al.*, 2004) e pelas enzimas 5 α e 5 β redutase que o convertem à tetrahydrocortisol (Andrew *et al.*, 1998). Importante ressaltar que em humanos, o padrão de liberação do cortisol obedece um ritmo circadiano onde os maiores picos de liberação podem ser observados ao amanhecer por volta das 8h e as menores taxas de produção são observadas na madrugada, entre meia noite e 4h da manhã (Klerman *et al.*, 2001; Papadimitriou e Priftis, 2009).

Em pacientes com fibromialgia já foi evidenciada a redução dos níveis de cortisol pela manhã e alterações nos níveis de citocinas inflamatórias, o que fortalece a hipótese do envolvimento do sistema de resposta ao estresse na fisiopatologia da FM (Carvalho *et al.*, 2008; Kadetoff e Kosek, 2010). Entretanto, alguns estudos contradizem tais resultados, ao apontarem para níveis semelhantes de cortisol entre portadores de FM e controles saudáveis (Mclean *et al.*, 2005; Wingenfeld *et al.*, 2007).

1.2.2 Fibromialgia e imunologia

Diversos estudos científicos tentaram demonstrar a participação de mecanismos imunológicos na gênese e evolução da FM, mas os resultados encontrados são contraditórios e até o momento não permitem confirmar (Kotter *et al.*, 2007; Togo *et al.*, 2009) ou descartar esta hipótese (Nishikai *et al.*, 2001; Al-Allaf *et al.*, 2002; Bazzichi *et al.*, 2007; Carvalho *et al.*, 2008).

Em 2001 dois autoanticorpos foram descritos como possíveis biomarcadores da FM, anti-68/48 KD e anti-45 KD, o primeiro estaria relacionado a subgrupos de fibromiálgicos que apresentam hipersonolência e o segundo aos pacientes com sintomas cognitivos como amnésia de curta duração e ou dificuldades de concentração (Nishikai *et al.*, 2001). Níveis elevados de fatores antinucleares (FAN) também já foram descritos em portadores de FM, estes estariam tão elevados em fibromiálgicos que poderiam ser comparados aos níveis encontrados em portadores de artrite reumatoide (Al-Allaf *et al.*, 2002).

As citocinas (do grego: *cyto* = célula e *kinos* = movimento), também usadas como indicadores da atividade imunológica, constantemente são alvos de estudos

que buscam compreender os mecanismos envolvidos na fisiopatologia da FM (Gilman *et al.*, 2001). As citocinas pertencem a um grupo amplo de glicoproteínas, peptídeos ou proteínas hidrossolúveis que variam de oito a 30 KDa, que atuam como reguladores hormonais ou na sinalização celular (Sommer e White, 2010). As citocinas podem ser produzidas por diversas células, oriundas de diferentes linhagens embrionárias, sendo importante ressaltar que uma mesma citocina pode ser produzida por variados tipos celulares e ainda que, uma mesma citocina pode agir sobre diferentes tipos celulares, a este fenômeno é dado o nome de pleiotropismo (Gilman *et al.*, 2001; Sommer e White, 2010). O mecanismo de ação das citocinas é dependente de uma ligação entre a citocina e um receptor de membrana celular específico, essa ligação ativa mensageiros intracelulares que regulam a transcrição gênica, interferindo de forma direta na atividade, diferenciação, proliferação e sobrevivência de células imunológicas, bem como na regulação da produção de outras citocinas (Curfs *et al.*, 1997).

Atualmente, a terminologia “citocina” está sendo utilizada como referência a agentes imunomodulatórios tais como as interleucinas, quimiocinas e interferons (Sommer e White, 2010). Algumas citocinas possuem características pró-inflamatórias como, por exemplo, IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, TNF, IFN e IL-17, estas são necessárias para se iniciar e perpetuar a resposta inflamatória, já que à medida que são liberadas atraem granulócitos e mais tarde linfócitos ao sítio da lesão (Curfs *et al.*, 1997; Zhang e An, 2007). Outras citocinas são anti-inflamatórias como, por exemplo, IL-4, IL-10 e IL-13 estas ajudam na resolução da inflamação e cicatrização da lesão (Curfs *et al.*, 1997; Schulze-Koops e Kalden, 2001). Importante ressaltar que dependendo da condição clínica, o papel das citocinas podem ser invertidos e citocinas como IL-4 podem induzir o processo inflamatório, como por exemplo na

asma (Sommer e White, 2010). Para alguns autores, um desequilíbrio entre a produção de citocinas anti-inflamatórias e pró-inflamatórias pode ser o responsável pelo desencadeamento e manutenção dos sintomas de condições crônicas como a FM (Bazzichi *et al.*, 2007; Iannuccelli *et al.*, 2010b). Neste caso, a produção elevada de citocinas pró-inflamatórias poderia se manifestar de forma sistêmica, através de distúrbios hemodinâmicos e ou metabólicos, acarretando o surgimento da dor e de outros sintomas (De Oliveira *et al.*, 2011).

É importante destacar que níveis aumentados de citocinas pró-inflamatórias e ou redução nos níveis de citocinas anti-inflamatórias já foram descritas em pacientes com FM (Wallace *et al.*, 2001; Üçeyler *et al.*, 2006; Bazzichi *et al.*, 2007). Uma revisão sistemática da literatura realizada em 2011 avaliou por meio de meta-análise 25 artigos que abordaram a questão dos níveis de citocinas em pacientes com FM e concluiu que os níveis de IL-1, IL-6 e IL-8 encontram-se significativamente aumentados nestes pacientes. Entretanto, os autores da revisão alertaram para a grande contradição entre os resultados apresentados (Uceyler *et al.*, 2011).

Níveis plasmáticos significativamente elevados de proteína quimiotática de monócitos (MCP-1) e eotaxina (CCL-11) também já foram evidenciados em pacientes com FM, quando estes foram comparados aos controles saudáveis (Zhang *et al.*, 2008). Além do mais, estudos recentes tem reforçado a hipótese do envolvimento do sistema imune na fisiopatologia da FM, ao evidenciarem níveis significativamente elevados de quimiocinas inflamatórias, como: CCL17, CXCL9, CCL22, CXCL11 e CCL11 (Garcia *et al.*, 2013) e de citocinas inflamatórias IL-12 e MCP-1 (Feng *et al.*, 2013) em pacientes com FM quando comparados a controles saudáveis.

Entretanto, é preciso ressaltar que os resultados referentes à participação de mecanismos imunológicos na fisiopatologia FM também são conflitantes, já que existem trabalhos que contradizem esta hipótese ao apontarem níveis semelhantes de biomarcadores da atividade imunológica em pacientes com FM e controles saudáveis. Um destes trabalhos investigou as concentrações de FAN e não encontrou diferenças significativas entre os pacientes com FM e indivíduos saudáveis (Kotter *et al.*, 2007). Outros buscaram identificar alterações nos níveis de citocinas circulantes em pacientes com FM e também não encontraram diferenças significativas entre os pacientes e controles saudáveis (Kaufmann *et al.*, 2007; Togo *et al.*, 2009).

A controvérsia nos resultados referentes à participação do sistema imune na fisiopatologia da FM também envolve a análise do fenótipo de linfócitos circulantes. Resultados anteriores obtidos por nosso grupo de pesquisa demonstraram redução significativa no número de linfócitos T regulatórios $CD4^+CD25^{high}$ e aumento nos níveis de linfócitos $B19^+$ e suas subpopulações: $B1\ CD19^+CD5^+$ e $B2\ CD19^+CD5^-$, o que poderia sugerir uma participação de mecanismos autoimunes nesta síndrome (Carvalho *et al.*, 2008). Todavia, também existem outros estudos que não encontraram qualquer alteração significativa no percentual de linfócitos T e ou B em portadores de FM (Landis *et al.*, 2004; Kaufmann *et al.*, 2007).

1.2.3 Aspecto comportamental

Em relação ao aspecto comportamental alguns autores defendem a ideia de que a FM é dentre as condições caracterizadas por dor crônica, a que mais se assemelha com a depressão, pois em ambas são encontradas alterações no sono, fadiga, predomínio no gênero feminino, boa resposta aos antidepressivos e

associação com personalidades pré-morbidas (Carvalho e Rego, 2001; Dunne e Dunne, 2012). Os estudos demonstram que 28,6% até 70% dos pacientes com FM experimentam sintomas característicos da depressão (Epstein *et al.*, 1999), essa ampla variação referente à prevalência se deve principalmente aos variados instrumentos utilizados para a identificação de tais sintomas (Thieme *et al.*, 2004).

É sabido ainda, que experiências adversas na infância, vulnerabilidade psicológica ao estresse e um meio ambiente desfavorável são considerados antecedentes importantes da FM bem como da depressão (Winfield, 2000). Todavia, é importante ressaltar que nem todo fibromiálgico é depressivo e nem todo paciente com depressão é fibromiálgico, o que se percebe é que apesar das similaridades, a FM e a depressão são entidades nosológicas distintas e que podem compartilhar um mesmo fator etiológico, neste caso o estresse (Carvalho e Rego, 2001; Alok *et al.*, 2011).

Assim como a depressão, a ansiedade é uma alteração comportamental frequentemente observada na síndrome da fibromialgia (Thieme *et al.*, 2004; Alok *et al.*, 2011). A prevalência da ansiedade entre pacientes com FM é pelo menos três vezes maior do que na população em geral, já que 32,3% dos pacientes diagnosticados com FM apresentam sintomas característicos de ansiedade, ao passo que na população em geral a prevalência deste tipo de sintoma não ultrapassa 9% (Thieme *et al.*, 2004). No Brasil, a prevalência de ansiedade entre pacientes com FM é ainda maior, compondo o quadro clínico desta condição em cerca de 50% dos casos, além do mais, na maior parte das vezes este sintoma está associado à presença concomitante de sintomas depressivos (Dos Santos *et al.*, 2012). A ansiedade pode repercutir de maneira negativa sobre o quadro clínico da FM, pois, já foi demonstrado que este sintoma está significativamente correlacionado

com os três domínios do questionário de impacto da fibromialgia revisado (FIQR) (Alok *et al.*, 2011). Os resultados do estudo mencionado demonstram que os níveis de ansiedade se correlacionaram positivamente com a intensidade da dor e com a intensidade dos demais sintomas da FM, além de se correlacionarem negativamente com os níveis de funcionalidade dos pacientes (Alok *et al.*, 2011).

As estratégias de *coping* ou estilos de enfrentamento, também parecem exercer um importante papel na instalação e evolução do quadro clínico da FM. As estratégias de *coping* se referem às estratégias e esforços que as pessoas despendem conscientemente para solucionar conflitos internos ou externos, na tentativa de dominar, minimizar ou apenas tolerar o estresse ou o conflito (Carver e Connor-Smith, 2010). As estratégias de *coping* frequentemente são utilizadas para explicar a grande vulnerabilidade individual ao adoecimento após eventos estressores ou traumáticos, assim como para explicar a variabilidade individual na resposta ao uso de medicações (Soriano Pastor *et al.*, 2010). Essas situações são frequentemente observadas na clínica da FM (Winfield, 2000).

As estratégias de *coping* estão diretamente relacionadas à susceptibilidade ao estresse, pessoas com dificuldade em estabelecer comportamentos positivos perante as dificuldades, estão mais sujeitas à hiperativação do eixo HPA o que pode levar à quebra da homeostasia e ao conseqüente adoecimento (Korte *et al.*, 1992; Kralj-Fiser *et al.*, 2007; Ablin *et al.*, 2008). As estratégias de *coping* são influenciáveis por fatores comportamentais e cognitivos e por isso são altamente individualizadas (Carver e Connor-Smith, 2010). Sendo assim, estratégias de regulação das emoções e estilos de processamento das emoções mais positivistas podem beneficiar clinicamente os pacientes de portadores de condições crônicas como, por exemplo, a FM (Geenen *et al.*, 2012).

Na FM a forma com que o paciente se enxerga perante a sua condição e como a enfrenta é de fundamental importância para a convivência com seus sintomas (Ablin *et al.*, 2008; Geenen *et al.*, 2012). Já foi demonstrado por meio da aplicação de questionários de *coping* que pacientes com FM apresentam escores significativamente mais altos de supressão (tentam a qualquer custo evitar um problema ou uma situação), reversão (agem de modo contrário ao que estão sentindo), substituição (envolvem-se em atividades que reduzem a tensão como esportes ou drogas) e procura por ajuda (solicitam a ajuda de terceiros a todo o momento) do que indivíduos saudáveis (Ablin *et al.*, 2008). Estes dados reforçam a importância de se considerar as atitudes comportamentais no momento de elaboração de condutas terapêuticas mais eficazes para o manejo da FM (Ablin *et al.*, 2008).

A influência do comportamento sobre o adoecimento é objeto de estudo de diversos grupos de pesquisa, e pode ser justificada, pelo menos em parte, pela existência de uma forte correlação entre as estratégias de *coping* e a atividade do eixo HPA, já demonstrada em animais (Korte *et al.*, 1992; Kralj-Fiser *et al.*, 2007). Já foi evidenciado, por exemplo, que os animais com comportamento não agressivo conseguem produzir cerca de duas vezes mais cortisol e ACTH do que animais com comportamento agressivo, quando expostos a estímulos estressores (Korte *et al.*, 1992; Kralj-Fiser *et al.*, 2007). Também é importante destacar que parece existir uma relação direta entre as estratégias de *coping*, a função do eixo HPA e a depressão (Hori *et al.*, 2014) e dada as similaridades entre a depressão e a FM, é possível que esse fenômeno também se repita na FM. Nesta inter-relação a estratégia de *coping* que influencia de forma mais direta na desregulação do eixo HPA é a supressão (Hori *et al.*, 2014), característica marcante de pacientes com FM (Ablin *et al.*, 2008).

Enfim, as disfunções do eixo HPA, que podem resultar no aumento ou na diminuição da liberação de seus hormônios como, por exemplo, o cortisol, parecem ser influenciadas pelas estratégias de *coping* utilizadas pela pessoa em momentos de exposição a eventos estressores, já que, dependendo das estratégias adotadas, a resposta ao estresse acontece de forma mais branda ou intensa (Hori *et al.*, 2010). Entretanto, os mecanismos que fundamentam esta relação ainda são pouco compreendidos (Hori *et al.*, 2010; Hori *et al.*, 2014).

1.2.4 Melatonina

A exemplo da ansiedade e da depressão, os distúrbios do sono possuem alta prevalência entre os pacientes com FM (Mork e Nilsen, 2012). A hipótese de que um provável distúrbio neuroendócrino resultaria em uma baixa produção de melatonina, com conseqüente alteração na qualidade do sono e na percepção da dor, já foi alvo de estudos (Wikner *et al.*, 1998; Senel, Kazim *et al.*, 2011).

A produção da melatonina é regulada pela exposição à luz e sua secreção noturna é o principal evento sinalizador do anoitecer para o organismo. Este neuro-hormônio, sintetizado pela glândula pineal a partir do L-triptofano e da serotonina, possui propriedades promotoras do sono, antioxidantes, analgésicas e anti-inflamatórias (Mayo *et al.*, 2005; Senel, Kazim *et al.*, 2011; Wilhelmsen *et al.*, 2011). Caso sua produção esteja reduzida, podem surgir uma série de distúrbios, como dificuldade para dormir, sono não restaurador, fadiga e alterações na percepção da dor (Ambriz-Tututi *et al.*, 2009b; Masruha *et al.*, 2010).

Além das propriedades promotoras do sono, a melatonina possui papel de destaque na modulação da dor. Diversos estudos já confirmaram esta propriedade,

demonstrando que a melatonina é capaz de modular a dor, tanto em nível medular quanto no nível de centros superiores (Williams *et al.*, 1995; Nosedá *et al.*, 2004). Os efeitos da melatonina ocorrem após sua ligação aos seus receptores: receptor para melatonina 1 (MT1) e receptor para melatonina 2 (MT2) que resulta na redução da formação de adenosina monofosfato cíclico (AMPc) e consequente redução da nocicepção (Ambriz-Tututi *et al.*, 2009b). Os receptores de melatonina estão distribuídos pelo tálamo, hipotálamo, parte dorsal da medula espinal, trato trigeminal espinal e núcleo trigeminal (Williams *et al.*, 1995; Nosedá *et al.*, 2004). A melatonina pode ainda ativar indiretamente receptores opióides por meio da abertura de canais para potássio, inibindo a produção de lipooxigenase e ciclooxigenase conhecidos mediadores do processo inflamatório (Vanecek, 1998; Ambriz-Tututi *et al.*, 2009a).

A degradação da melatonina ocorre em duas etapas, primeiramente ela é transformada em 6-hidroximelatonina e posteriormente em 6-sulfatoximelatonina (6-SMT), que por sua vez é excretada por meio da urina (Ambriz-Tututi *et al.*, 2009b). A 6-sulfatoximelatonina urinária é um fiel marcador dos níveis de melatonina produzidos pelo organismo, e frequentemente é utilizada em estudos científicos (Citera *et al.*, 2000; Masruha *et al.*, 2010). Níveis reduzidos deste metabólito, tal qual dos precursores da melatonina (L-triptofano e serotonina) já foram descritos em fibromiálgicos (Wikner *et al.*, 1998; Schwarz *et al.*, 2003; Cordero *et al.*, 2010; Masruha *et al.*, 2010). Infelizmente, os trabalhos que buscam confirmar a participação da melatonina na FM, também apresentam divergências, ora demonstrando redução dos níveis deste hormônio em pacientes com FM (Wikner *et al.*, 1998) e ora demonstrando níveis semelhantes entre pacientes e controles (Press *et al.*, 1998; Senel, Kazim *et al.*, 2011).

Devido ao seu potencial terapêutico, a melatonina já foi testada para o tratamento de condições caracterizadas por dor crônica, incluindo a FM. Nesta condição o tratamento com melatonina resultou na melhora significativa da qualidade do sono e da intensidade da dor referida pelos pacientes (Reiter *et al.*, 2007). Devido às inúmeras propriedades da melatonina, o tratamento farmacológico por meio desta substância desponta como um dos mais promissores tratamentos para a FM (Reiter *et al.*, 2007; Hussain *et al.*, 2011).

É evidente que os resultados relativos à participação do sistema neuroimunoendócrino na fisiopatologia da FM são bastante contraditórios. É provável, que isto ocorra pelo menos em parte devido à heterogeneidade clínica observada nesta condição, mas principalmente ao fato de que os principais sintomas da FM (dor, fadiga, distúrbios do sono, rigidez e sintomas neurovegetativos) na maior parte das vezes derivam de fatores psicológicos e comportamentais apesar de possuírem um componente neurofisiológico e endócrino (Winfield, 2000). Estes fatores são altamente subjetivos e podem refletir as experiências prévias do indivíduo, repercutindo de maneira distinta no quadro clínico de cada paciente (Geenen *et al.*, 2012).

1.3 Tratamento da fibromialgia

1.3.1 Tratamento farmacológico

Conforme mencionado anteriormente, até o momento, não existe um tratamento realmente eficaz para a FM. Em relação ao tratamento farmacológico, uma ampla variedade de medicamentos está sendo usada para o tratamento dos sintomas presentes nesta condição (Bellato *et al.*, 2012). A complexidade do quadro

clínico da FM, associado ao conhecimento limitado da fisiopatologia desta síndrome prejudica o desenvolvimento de medicamentos específicos para o seu tratamento (Arnold *et al.*, 2012). Mesmo assim, recentemente a *Food and Drugs Administration* (FDA) aprovou o uso de alguns medicamentos para o tratamento da FM, dentre eles, os inibidores da recaptação de serotonina e norepinefrina (duloxetina e minalcipran) e um droga antiepilética moduladora de $\alpha_2\delta$ (pregabalina) (Mease *et al.*, 2011).

Um estudo demonstrou que os medicamentos mais utilizados para o tratamento da FM em 2005, foram: acetaminofeno, antiinflamatórios não esteroides (AINES), antidepressivos tricíclicos (amitriptilina e cicloenzaprina) e os relaxantes musculares (Bennett *et al.*, 2007; Bellato *et al.*, 2012). Contudo, até agora, nenhum destes fármacos foi aprovado oficialmente para o tratamento da FM pelos órgãos competentes, e poucos ensaios clínicos foram realizados com o intuito de avaliar e esclarecer os mecanismos de ação destas drogas sobre a FM (Mease *et al.*, 2011). A fluoxetina, a paroxetina, a nortriptilina, a venlafaxina, o tramadol, o alprazolam e a gabapentina, são outros exemplos de fármacos utilizados com frequência na terapêutica da FM (Littlejohn, 2004).

A associação de anti-inflamatórios não esteroides (AINES), antidepressivos tricíclicos, relaxantes musculares e analgésicos para o tratamento da dor crônica; de sedativos hipnóticos para o tratamento dos distúrbios do sono e; de antidepressivos e ansiolíticos para o tratamento dos distúrbios comportamentais que integram o quadro clínico da FM é uma alternativa frequentemente utilizada pelos médicos. Porém, apesar dessa interação medicamentosa produzir resultados clínicos satisfatórios em algumas ocasiões, não encontra qualquer respaldo científico na literatura, o que pode colocar em risco a saúde dos pacientes (Mease *et al.*, 2011).

1.3.2 Tratamento não farmacológico

Atualmente médicos e pesquisadores concordam que o melhor tratamento para FM consiste da associação entre o tratamento farmacológico e as alternativas terapêuticas não farmacológicas (Hassett e Williams, 2011), uma vez que os medicamentos isoladamente apresentam poucos resultados e acabam por privilegiar um sintoma em detrimento dos outros, e devido ao fato de que mesmo a associação de vários medicamentos ainda resulta em efeitos modestos sobre o quadro clínico da FM.

As intervenções não farmacológicas apesar de possuírem bom custo benefício e razoável eficácia no tratamento de sintomas crônicos, historicamente, não compartilham do status dos tratamentos farmacológico, sobretudo nos currículos médicos e campanhas de marketing (Turk *et al.*, 2008; Williams *et al.*, 2010). Mesmo assim, as intervenções não farmacológicas, que na maior parte das vezes possuem caráter multidisciplinar, estão ganhando espaço, principalmente devido ao fato de fornecerem evidências que apoiam a sua aplicação para o alívio da dor, melhora da funcionalidade e alívio de sintomas secundários presentes em condições caracterizadas pela dor crônica (Carville *et al.*, 2008; Klement *et al.*, 2008; Arnold *et al.*, 2012).

Atualmente existe uma ampla gama de modalidades terapêuticas não farmacológicas sendo utilizadas para tratamento da FM. Dentre estas, as mais utilizadas são os exercícios aeróbicos, exercícios de relaxamento, acupuntura, terapias cognitivo-comportamentais e os programas de educação em saúde (PES) (Hassett e Williams, 2011; Arnold *et al.*, 2012). O sucesso destas intervenções é atribuído aos seus efeitos, que incluem: redução do estresse, aumento da liberação de endorfinas, melhora da autoestima, melhora na qualidade de vida, aprimoramento

das estratégias de *coping*, melhora na condição geral de saúde e melhoria da relação terapeuta-paciente (Goldenberg *et al.*, 2004; Souza *et al.*, 2008; Hassett e Williams, 2011).

1.3.2.1 *Programas de educação em saúde (PES)*

Dentre as propostas de intervenção não farmacológicas, os PES vêm se destacando (Mannerkorpi *et al.*, 2002; Rooks *et al.*, 2007; Hassett e Williams, 2011). Este tipo de intervenção é definida como qualquer combinação planejada de aprendizagem baseada em experiências que são transmitidas verbalmente para indivíduos, grupos e comunidades, fornecendo a eles a oportunidade de adquirirem informações e habilidades necessárias para se tomar decisões que melhorem a sua saúde. Estes programas envolvem um conjunto de normas, procedimentos e atividades, projetadas para proteger, promover e recuperar a saúde e o bem estar dos envolvidos (Gold e Miner, 2001)

Os PES duram em média de um a seis meses, são realizados em grupos de pacientes contendo de 10 a 25 componentes e sob a supervisão de um grande número de profissionais de diferentes áreas (Lemstra e Olszynski, 2005). São programas que estão obtendo resultados significativos na melhora da qualidade de vida e das condições de saúde de seus participantes (Mannerkorpi *et al.*, 2000; Klement *et al.*, 2008). A utilização deste tipo de intervenção em pacientes com FM está apresentando resultados satisfatórios, sobretudo na melhora da qualidade de vida, no alívio dos sintomas, na melhora da funcionalidade, nas funções sociais e saúde mental (Mannerkorpi *et al.*, 2000; Rooks *et al.*, 2007; Souza *et al.*, 2008).

Além do mais, já foi demonstrado que estes efeitos podem perdurar de 12 a 24 meses (Mannerkorpi *et al.*, 2002; Souza *et al.*, 2008).

Recentemente, foi sugerido que os PES, com ênfase no tratamento da dor, estariam entre as mais eficazes alternativas terapêuticas para o tratamento das condições dolorosas, já que seriam capazes de ampliar o conhecimento de seus participantes ao ponto de permitirem que estes modifiquem suas atitudes diante do sintoma e reduzam de maneira significativa as limitações causadas pela dor em seus cotidianos (Long, 2013). Entretanto, este tipo de intervenção, não é de uso exclusivo para condições caracterizadas pela dor crônica como a lombalgia (Andrade *et al.*, 2008) e a fibromialgia (Souza *et al.*, 2008), tornando-se a cada dia uma estratégia mais frequentemente utilizada em serviços de atenção primária (Souza *et al.*, 2009), no manejo de outras condições como: diabetes. (Salinero-Fort *et al.*, 2011), síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) (Gifford e Sengupta, 1999), obesidade (Shah *et al.*, 2010), câncer (Cosio e Lin, 2013), dentre outras.

Como pontos negativos dos PES podem ser destacados o alto índice de abandono por parte dos pacientes e os elevados custos com recursos humanos e infraestrutura (Mannerkorpi *et al.*, 2002; Rooks *et al.*, 2007; Souza *et al.*, 2008). Por isso, o grande desafio dos PES está em ampliar a adesão ao tratamento, motivar os pacientes a manterem-se ativos e minimizar os custos agregados aos programas multidisciplinares (Souza *et al.*, 2008; Souza *et al.*, 2009).

1.3.2.2 Escola inter-relacional de fibromialgia (EIF)

A EIF é um modelo de PES, proposto por Souza *et al.* em 2008 e visa solucionar falhas identificadas em outros programas multidisciplinares para tratamento de condições crônicas, como o alto índice de abandono e elevado custo com material humano e infraestrutura (Souza *et al.*, 2008).

Este programa foi desenvolvido especificamente para o tratamento de pessoas com FM, tem duração de 11 semanas nas quais ocorrem nove encontros presenciais entre os pacientes e os moderadores (profissionais da saúde). Cada encontro aborda uma temática diferente (cronograma de ações - ANEXO A), necessita da presença de apenas dois moderadores em cada sessão e tem como principais objetivos ensinar técnicas de auto tratamento e estratégias de *coping* aos pacientes com FM (Souza *et al.*, 2008; Souza *et al.*, 2009)

Ao contrario dos tratamentos propostos anteriormente, fundamentados na terapia cognitivo-comportamental, a EIF fundamenta-se no modelo inter-relacional proposto pelas teorias da comunicação. Neste modelo, os pacientes em interação com o seu sistema podem permanecer temporariamente autônomos, independentemente da sua condição inicial. É fundamental que o paciente não se fixe na situação passada e sim nas atuais perspectivas. O foco desta terapia é o problema (dor crônica e sua influencia psicossocial) e não a sua origem (causa ou o evento que desencadeou a FM) (Souza *et al.*, 2008).

Outro importante teorema da teoria da comunicação utilizado durante a EIF é a interação entre os elementos do sistema, que preconiza que mudanças no

comportamento de um paciente (*coping*), implicação em mudanças no comportamento de outros. A EIF baseia-se no princípio de que é “impossível não se comunicar” e que essa comunicação ocorre, sobretudo, de maneira não verbal (Souza *et al.*, 2008)

Após a aplicação da EIF foram identificadas melhoras significativas nas condições clínicas no grupo experimental (pacientes em tratamento) quando comparadas a evolução das pacientes do grupo controle (pacientes em fila de espera). Estas melhoras perduraram por até um ano após a realização do estudo (Souza *et al.*, 2008; Souza *et al.*, 2009) .

2 JUSTIFICATIVA

A FM é uma síndrome complexa, caracterizada por dor crônica e generalizada, presença de pelo menos 11 pontos dolorosos à palpação e está frequentemente associada a outros sintomas, como sono não restaurador, fadiga, cefaleia, ansiedade, depressão e alterações cognitivas (Wolfe *et al.*, 1990). Apesar de intensamente estudada, a fisiopatologia da FM ainda é pouco compreendida (Carvalho *et al.*, 2008). As dificuldades encontradas ao se trabalhar com a fisiopatologia da FM também se refletem no tratamento desta síndrome e, até o momento não existe nenhum tratamento totalmente eficaz para esta condição (Calandre e Rico-Villademoros, 2012; Hauser *et al.*, 2012; Terry *et al.*, 2012).

Enquanto isso a incidência da FM está aumentando (Branco *et al.*, 2010; Bellato *et al.*, 2012), os gastos públicos e privados resultantes deste fenômeno atingem quantias exorbitantes (Spaeth, 2009) e os pacientes continuam experimentando dores intensas, distúrbios do sono, quadros de depressão e aumento nos níveis de estresse e ansiedade, muitos se tornam desmotivados e desacreditados perante a situação, ao ponto de desenvolverem pensamentos suicidas (Goldenberg *et al.*, 2004).

Na tentativa de solucionar esse problema, além do tratamento farmacológico, diversas outras formas de intervenção vêm sendo propostas (acupuntura, exercícios físicos, hipnose, dietas, terapias cognitivo-comportamentais e programas de educação em saúde) e estão apresentando resultados positivos (Hassett e Gevirtz, 2009). Neste contexto, a EIF, um modelo de PES adaptado para o tratamento da FM se destaca, principalmente por ser um método de baixo custo, não invasivo, muito abrangente e possivelmente capaz de: produzir melhoras clínicas, reduzir os

gastos públicos e privados decorrentes da FM, reduzir a ansiedade do paciente, encorajá-lo a buscar e a atingir o sucesso terapêutico (Souza *et al.*, 2008; Souza *et al.*, 2009). Entretanto, até o presente momento não se sabe se os efeitos proporcionados por este tipo de intervenção não farmacológica se limitam a uma melhora subjetiva percebida por parte dos participantes, ou se também se estendem para os biomarcadores da atividade neuroendócrina, imunológica e comportamental.

Analisando o contexto acima, traçamos o desenho experimental desse estudo, que buscou avaliar pela primeira vez, o impacto de um PES específico para pacientes com FM sobre os níveis plasmáticos de citocinas (IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, TNF, IFN γ e IL-17A), níveis urinários de 6-SMT e níveis salivares de cortisol, bem como sobre a pontuação nos questionários FIQ e IDATE, atentando-se sempre para as possíveis inter-relações existentes entre estas variáveis.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Avaliar a repercussão da EIF sobre parâmetros imunológicos, neuroendócrinos e comportamentais em pacientes com FM.

3.2 Objetivos específicos

- 1- Avaliar o impacto da EIF sobre os níveis plasmáticos de algumas citocinas pró-inflamatórias (IL-2, IL-6, TNF, IFN e IL-17A) e anti-inflamatórias (IL-4 e IL-10);
- 2- Avaliar o impacto da EIF sobre os níveis salivares de cortisol às 8h, 17h e 22h;
- 3- Avaliar o impacto da EIF sobre os níveis urinários de 6-sulfatoximetatonina (20h até 8h);
- 4- Avaliar o impacto da EIF sobre a qualidade de vida de pacientes com FM por meio do questionário FIQ;
- 5- Avaliar o impacto da EIF sobre os níveis de ansiedade de pacientes com FM por meio do questionário IDATE;
- 6- Avaliar a correlação entre os parâmetros que sofreram alterações após a EIF;
- 7- Avaliar cada uma das variáveis acima em pacientes com FM e controles saudáveis, antes da participação na EIF;
- 8- Avaliar a correlação entre os dados obtidos antes da participação na EIF.

4 METODOLOGIA

4.1 Considerações éticas

O projeto de pesquisa foi submetido e aprovado pelos Comitês de Ética em Pesquisa em Humanos da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) e do Centro Universitário de Formiga – MG (UNIFOR-MG) através dos protocolos número 0224.0.203.000-10 (ANEXO B) e 158/2010 (ANEXO C), respectivamente. Todas as participantes do estudo foram voluntárias e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) em duas vias (ANEXO D). Os cuidados éticos se pautaram nas recomendações da Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde do Ministério da Saúde (CNS/MS 1996).

4.2 Tipo de Estudo

Este estudo possui duas etapas distintas: a primeira refere-se a uma análise comparativa entre pacientes com FM e controles saudáveis e, portanto, refere-se a um estudo do tipo transversal. A segunda etapa envolve a avaliação dos resultados proporcionados pela EIF em pacientes com FM, com uma comparação entre a situação prévia e a situação após o tratamento. Esta etapa caracteriza-se como um estudo longitudinal, do tipo ensaio clínico randomizado, cego e com utilização de grupo controle. Este tipo de desenho foi escolhido, pois, os ensaios clínicos randomizados são considerados “padrão-ouro” pela Organização Mundial da Saúde (OMS) na avaliação de novas intervenções terapêuticas em saúde, reduzindo a probabilidade de obter dados tendenciosos na pesquisa (WHO, 1996).

4.3 Local de realização do estudo

As fases de recrutamento, amostragem, intervenção e coleta de dados foram realizadas no município de Formiga – MG, que se localiza na região centro-oeste do estado de Minas Gerais, possui área de 1.504 Km² (IGA, 2006) e população estimada em cerca de 66.500 habitantes (IBGE, 2006). As etapas mencionadas acima foram realizadas nas instalações do Centro Universitário de Formiga – MG (UNIFOR-MG).

As etapas referentes ao processamento, armazenamento e análise da saliva e urina obtidas dos voluntários foram realizadas em Belo Horizonte – MG, no Laboratório Conceição Machado, Departamento de Morfologia do Instituto de Ciências Biológicas (ICB) da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG). As análises das amostras de plasma foram realizadas na FIOCRUZ (Fundação Oswaldo Cruz – Centro de Pesquisas René Rachou) em Belo Horizonte – MG, com o apoio da equipe do Laboratório de Imunologia Celular e Molecular.

4.4 Pacientes e Controles

Primeiramente foi realizado um cálculo amostral para verificar quantos voluntários seriam necessários para a composição de uma amostra representativa. A fórmula utilizada para o cálculo foi:

$$E = z \sqrt{\frac{p \cdot q}{n}} \cdot \sqrt{\frac{N-n}{N-1}}$$

Em que: E corresponde ao erro de estimativa (5%); z corresponde ao valor associado ao erro do tipo 1 (5%); p corresponde a probabilidade de sucesso (prevalência da FM = 2,5%); q corresponde a probabilidade de fracasso ($1-p = 0,975$); N corresponde ao tamanho da população de mulheres no município (48.000) e n corresponde ao tamanho da amostra. Este cálculo amostral que levou em consideração apenas uma variável, determinou que a amostra seria representativa se fosse composta por pelo menos 38 sujeitos ($n=38$).

O recrutamento das pacientes e dos controles saudáveis se deu através de anúncios veiculados em programas de rádio, jornais impressos, na Clínica Escola de Saúde do UNIFOR (CLIFOR) e nas unidades básicas de saúde (UBS) do município de Formiga – MG.

A amostra foi formada por conveniência, 75 pacientes demonstraram interesse em participar da pesquisa e se apresentaram aos pesquisadores na data e local determinados. Após receberem informações detalhadas sobre o projeto de pesquisa, 71 pacientes com diagnóstico prévio de FM aceitaram participar voluntariamente do estudo e assinaram o TCLE. Estes foram submetidos à avaliação de um médico especialista em Ortopedia que se utilizou dos critérios do Colégio Americano de Reumatologia de 1990 para confirmar o diagnóstico de FM. Neste momento, seis pacientes foram excluídas por não terem seu diagnóstico confirmado. Em sequência as 65 pacientes restantes foram triadas (ANEXO E) segundo os critérios de inclusão e exclusão descritos abaixo, sendo que ao final desta fase restaram 58 mulheres com FM.

Foram incluídas na pesquisa, mulheres com idade acima de 18 anos, que leram e assinaram o TCLE, que tiveram o diagnóstico de FM confirmado pelo

médico especialista, que não utilizavam medicamentos há mais de três meses ou que se encontravam em tratamento farmacológico estável há mais de três meses, considerando que “a estabilidade no consumo de medicamentos favorece o controle dos efeitos proporcionados pela EIF, evitando a interferência dos medicamentos nos resultados obtidos” (Souza *et al.*, 2008).

Foram excluídas as pacientes com idade inferior a 18 anos, as que haviam alterado o tratamento farmacológico há menos de três meses, as portadoras de condição inflamatória crônica associada (ex: espondiloartrite e espondilite anquilosante) ou doença autoimune (ex: lúpus eritematoso sistêmico e artrite reumatóide), as que possuíam histórico ou presença de desordens psiquiátricas (ex: depressão maior, esquizofrenia, transtorno bipolar), as que se apresentaram com doenças infecciosas no momento da coleta de dados, as que usaram drogas anti-inflamatórias, antialérgicas ou antibióticas nos três meses que precederam a coleta de dados e as que estavam grávidas ou amamentando (ANEXO E). Durante a fase longitudinal do estudo os critérios acima foram novamente considerados, entretanto, também foram excluídas as que não participaram de pelo menos 80% das aulas da EIF e as que violaram o protocolo de coleta de dados (Carvalho *et al.*, 2008; Souza *et al.*, 2008; Pernambuco *et al.*, 2013).

Após a formação do grupo de pacientes com FM, também foram recrutadas para participarem voluntariamente do estudo, mulheres saudáveis com idade e índice de massa corporal (IMC) semelhante à do grupo de pacientes com FM. Para o recrutamento de controles saudáveis foi realizada uma busca ativa através de anúncios veiculados em rádios e jornais impressos do município de Formiga – MG. Cinquenta e duas mulheres se apresentaram para colaborar com o estudo, entretanto, após triagem pelos critérios de exclusão apenas 39 mulheres foram

integradas ao grupo controle (GC). Os critérios de exclusão adotados para o grupo controle foram os mesmos utilizados para as pacientes com FM, acrescido pelo fato de que as participantes do grupo controle também não poderiam ser portadoras de FM.

4.5 Procedimentos

4.5.1 Randomização

Todas as 71 pacientes que demonstraram interesse em participar da pesquisa receberam em mãos um envelope opaco, não translúcido e fechado, contendo números sequenciais de um a 71. Pacientes que receberam envelopes com números pares foram inscritas no grupo de pacientes tratadas (PT) e pacientes que receberam envelopes contendo números ímpares foram inscritas no grupo de pacientes não tratadas (PNT). Entretanto, após a avaliação conduzida pelo médico e triagem pelos critérios de inclusão e exclusão, treze voluntárias foram excluídas, desse modo o estudo se iniciou com 27 pacientes com FM no grupo PT e 31 no grupo PNT.

4.5.2 Procedimento de mascaramento

Neste estudo, apenas o avaliador pôde ser “cegado”, este não esteve presente nas atividades da EIF, desconhecia os objetivos do estudo e o grupo a que pertencia as participantes (GC, GP, PT e PNT). O procedimento de mascaramento dos pacientes não foi possível devido à necessidade de sua participação ativa nas atividades da EIF e por isso o estudo não pôde ser um “duplo-cego”.

4.5.3 Coleta dos Dados

Todos as pacientes com FM (grupo PT e grupo PNT) forneceram amostras de sangue, saliva e urina e responderam aos questionários em dois momentos distintos. As participantes do grupo PT forneceram as amostras necessárias antes do início da intervenção (*baseline*) e logo após sua passagem pela EIF. Já as participantes do grupo PNT forneceram as amostras antes do início da intervenção no grupo PT e logo após o término da intervenção no grupo PT. O tempo transcorrido entre a primeira e a segunda coleta de dados em ambos os grupos foi de quatro meses. Faz-se importante ressaltar que no momento em que ocorreu a segunda coleta de dados no grupo PNT as integrantes deste grupo ainda não haviam sido submetidas à intervenção e serviram como controles. Neste momento o referido grupo se encontrava em fila de espera e os dados obtidos deste grupo (PNT) foram utilizados para fins de comparação com o grupo PT que já havia sido tratado.

Os controles saudáveis (GC) forneceram amostras de sangue, saliva e urina e responderam os questionários em um único momento (*baseline*).

As amostras de saliva foram coletadas um dia antes da coleta de sangue, evitando que o estresse provocado pela punção venosa interferisse nos níveis de cortisol. As amostras de urina também foram coletadas um dia antes da coleta de sangue. Os questionários foram aplicados imediatamente após a coleta do sangue. Essa sequência de procedimentos foi utilizada para pacientes e controles.

4.5.4 Intervenção

A EIF consiste de um programa multidisciplinar para tratar grupos de pacientes com FM e tem como meta ensinar técnicas de auto-tratamento e estratégias de *coping* aos portadores desta condição (Souza *et al.*, 2008)

O programa de intervenção teve duração de 11 semanas, período em que aconteceram nove sessões presenciais (em grupo), estas ocorreram semanalmente (aos sábados), e tiveram duração média de duas horas cada (8h às 10h). Entre a sexta e sétima sessão ocorreu uma pausa de 15 dias, que visou a integração das atividades prescritas e desenvolvidas durante a EIF no cotidiano de cada participante (Souza *et al.*, 2008). Para a condução das atividades foi necessária a presença de dois profissionais da saúde, o pesquisador responsável (fisioterapeuta) esteve presente em todos os encontros, o outro profissional da saúde (médico, enfermeiro, nutricionista, psicólogo, farmacêutico ou educador físico) foi convidado de acordo com tema a ser trabalhado no encontro. O programa consiste de uma abordagem multidisciplinar que visa ampliar o conhecimento dos pacientes à respeito da FM e das consequências dela resultantes a fim de encorajar os pacientes a buscarem e a atingirem o sucesso terapêutico por meio de seus próprios esforços (Souza *et al.*, 2008). No presente estudo foram realizadas pequenas adaptações no modelo original da EIF (Souza *et al.*, 2008) a fim de adequar o conteúdo do programa às necessidades dos pesquisadores e pacientes brasileiros. O protocolo de ações realizadas durante as 11 semanas de duração do programa utilizado neste estudo está descrito detalhadamente no (ANEXO A). Os temas dos nove encontros foram: 1) contrato terapêutico e oficina dos sentidos; 2) preparação mental; 3) preparação física; 4) estresse e individualidade; 5) sintomatologia; 6) nutrição; 7) efeitos da cronicidade; 8) tratamentos disponíveis e 9) retrospectiva. Ao

término de cada encontro as participantes receberam uma cartilha educativa com as informações sobre o tema abordado em sala de aula e um caderno de tarefas que deveriam ser realizadas no decorrer da semana. No encontro seguinte as pacientes deveriam entregar aos pesquisadores o caderno de tarefas preenchido.

4.6 Mensuração das Variáveis de Interesse

4.6.1 Variáveis neuroimunoendócrinas

Foram utilizados como biomarcadores da função do sistema neuroimunoendócrino as concentrações salivares de cortisol, as concentrações plasmáticas de sete citocinas inflamatórias e as concentrações urinárias de 6-SMT. As concentrações destes biomarcadores foram avaliadas nas pacientes com FM e nos controles saudáveis.

4.6.1.1 *Níveis de cortisol salivar*

Os níveis de cortisol na saliva foram utilizados como marcador objetivo da atividade do eixo HPA. Para avaliação dos níveis deste marcador foram coletadas três amostras de saliva, nos horários de 8h, 17h e 22h no dia que antecedeu a coleta de sangue. A coleta da saliva foi realizada com a ajuda de um pedaço de algodão e depositada em um tubo *Eppendorf* de 1,5 ml. Pacientes e controles foram orientados a não comerem, beberem, fumarem e ou usarem produtos de higiene oral durante os 60 minutos que precederam a coleta dos dados, evitando assim a contaminação das amostras. A coleta de cinco mililitros de saliva foi realizada pelo próprio voluntário da pesquisa, após orientação por escrito e demonstração da

técnica pelos pesquisadores. Os participantes mantiveram as amostras coletadas em geladeira até o dia seguinte quando o material foi entregue aos pesquisadores. Em seguida, os tubos foram centrifugados, o sobrenadante foi aspirado, descartado e o restante da amostra foi estocado em freezer a temperatura de -20°C até o momento das análises. Posteriormente, o material foi descongelado e a fração livre de cortisol foi mensurada através de kit de ensaio imunoenzimático segundo as instruções do fabricante (*Diagnostic Systems Laboratories, Webster, TX, USA*). A sensibilidade do teste foi de 0,071 ng/ml e o coeficiente de variação intra-ensaio e inter-ensaios foi de 5,4% e 9,3%, respectivamente.

4.6.1.2 Níveis plasmáticos de citocinas inflamatórias

Cinco mililitros de sangue periférico foram obtidos de cada uma das voluntárias (pacientes e controles) por punção venosa, sempre no período da manhã. As amostras foram colocadas em tubos contendo ácido etilenodiamino tetraacético (EDTA) e imediatamente centrifugadas por 10 minutos, a 4°C e 2500 rpm. O sobrenadante foi aspirado e aliquoteado em tubos *Eppendorf* de 1,5 ml. Estes foram mantidos congelados a -80°C até o momento das análises. Para a determinação dos níveis de citocinas foi utilizado o *Kit BDTM Cytometric Bead Array (CBA) $T_H1/T_H2/T_H17$* capaz de mensurar simultaneamente a presença de sete citocinas (IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, TNF, IFN γ e IL-17A) em 50 μl de amostra. Todo o protocolo de obtenção, preparação e análise das amostras foi realizado segundo as recomendações do fabricante (*BD Bioscience, San Jose, CA, USA*). Resumidamente, 50 μl das amostras de plasma foram incubadas com sete diferentes esferas de captura de citocinas e com anticorpos de detecção de citocinas

conjugados à ficoeritrina (PE) durante três horas, em temperatura ambiente e protegido da luz. Após esta etapa as amostras foram lavadas e ressuspensas em tampão apropriado. A leitura foi realizada no equipamento de citometria de fluxo *FACSCalibur* (BD Bioscience, San Jose, CA, USA) através do software *BD CellQuest* (BD Bioscience, San Jose, CA, USA) onde cada citocina pôde ser identificada pelo tamanho da esfera conectada a ela, bem como pela fluorescência emitida por seu anticorpo conjugado à PE. Uma curva padrão foi estabelecida para cada uma das citocinas, os dez pontos da curva variaram de 0-5000 pg/ml (Tukaj *et al.*, 2010). As concentrações em pg/ml de cada uma das citocinas foi determinada usando o *Software FlowJo 7.6.1* (Tree StarTM, Inc., Ashland, OR).

Para a determinação da razão citocinas anti-inflamatórias / citocinas pró-inflamatórias, realizou-se primeiramente a soma das concentrações plasmáticas das citocinas anti-inflamatórias (IL-4 + IL-10), o resultado obtido foi dividido pela soma das concentrações plasmáticas das citocinas pró-inflamatórias (IL-2 + IL-6 + TNF + IFN γ + IL-17A).

4.6.1.3 Níveis de 6-sulfatoximelatonina na urina

Pacientes e controles forneceram amostras de urina coletadas durante 12 horas. Para tal elas foram orientadas a armazenar em um recipiente plástico apropriado, todo o seu fluxo urinário coletado entre 20h e 8h da manhã do dia seguinte. Foi solicitado às voluntárias que não coletassem urina cinco dias antes do início ou do fim da menstruação. No mesmo dia as amostras foram recolhidas pelos pesquisadores, o volume total foi registrado e cinco mililitros foram subtraídos do total. Esta alíquota foi congelada e armazenada em freezer à -80°C até o momento das análises. Posteriormente, as amostras foram descongeladas e centrifugadas, o

sobrenadante foi aspirado e descartado. O restante do material foi utilizado para a determinação dos níveis de 6-sulfatoximelatonina por meio de ensaio imunoenzimático (ELISA) segundo as recomendações do fabricante (*BÜHLMANN Laboratories AG, Schönenbuch, Switzerland*) (Masruha *et al.*, 2010). A sensibilidade do teste foi de 0,14 ng/ml e o coeficiente de variação intra-ensaio e inter-ensaios foi de 7,1% e 11,9%, respectivamente.

4.6.2 Variáveis comportamentais

Dois questionários com validade e confiabilidade asseguradas no Brasil foram aplicados às pacientes com FM (Spielberger *et al.*, 1979; Marques *et al.*, 2006) e um às controles saudáveis (Spielberger *et al.*, 1979). Estes foram aplicados por um avaliador cegado, que desconhecia os objetivos da pesquisa e o grupo a qual pertencia a voluntária (GC, GP, PT, PNT).

4.6.2.1 Questionário de impacto da FM (FIQ)

Foi desenvolvido na tentativa de se criar um instrumento específico para a avaliação da qualidade de vida de pacientes com FM. Este questionário é composto por 19 questões organizadas em 10 itens, foi validado para a aplicação clínica e em pesquisas em diversos países, incluindo o Brasil. O FIQ envolve questões relacionadas à capacidade funcional, situação profissional, distúrbios psicológicos e sintomas físicos. Através deste questionário é possível se identificar a presença e a intensidade dos principais sintomas da FM. A pontuação neste questionário pode variar de zero à 100 pontos, a média de pontuação obtida por fibromiálgicos neste

questionário é de 50 pontos, pacientes gravemente acometidos pela FM possuem pontuações acima de 70 pontos (ANEXO F). Este questionário foi aplicado apenas aos pacientes com FM, já que seu uso é exclusivo para portadores desta condição (Burckhardt *et al.*, 1991; Marques *et al.*, 2006).

4.6.2.2 Inventário de Ansiedade Traço - Estado (IDATE)

Projetado para medir o traço e o estado de ansiedade. O primeiro seria imutável, característica da personalidade do indivíduo e o segundo, seria uma avaliação transversal do estado de ansiedade no momento da avaliação e, portanto, dependente do meio externo. O questionário é composto de 20 questões pontuadas de um a quatro pontos. Escores entre 20 e 34 pontos correspondem a níveis baixos de ansiedade, entre 35 e 49 pontos ansiedade moderada, entre 50 e 64 pontos ansiedade grave e de 65 até 80 pontos estado de pânico (ANEXO G) (Spielberger *et al.*, 1979). Este questionário foi aplicado para pacientes com FM e controles saudáveis.

4.6.3 Avaliação do impacto da EIF

O tempo transcorrido entre a primeira avaliação (*baseline*) e a segunda avaliação (pós-tratamento no grupo PT) foi de quatro meses. A análise das alterações sofridas por cada um dos grupos (PT ou PNT), em cada uma das diferentes variáveis, durante os quatro meses do estudo, foi realizada de acordo com a seguinte fórmula: (medida final – medida inicial), o valor resultante desta subtração

em cada um dos voluntários que completaram o estudo, foi utilizado para calcular a média do grupo.

4.7 Análise dos dados e apresentação dos resultados

Para as variáveis ordinais ou contínuas (quantitativas) foi utilizado primeiramente o Teste de Kolmogorov-Smirnov com correlação de Lilliefors para verificar a normalidade dos dados. Para a comparação entre os grupos, foi utilizado o Teste de T independente para os dados paramétricos e o Teste de Mann-Whitney foi utilizado quando os dados foram não paramétricos. A análise da correlação entre os parâmetros avaliados no estudo foi realizada por meio do Teste de Correlação de Pearson quando os dados foram paramétricos e por meio do Teste de Correlação de Spearman quando os dados foram não paramétricos. Para a realização dos testes estatísticos, foi utilizado o *software Predictive Analytics Software (PASW) for Windows*, v.18 e o *software GraphPad Prism v.5 for Windows*, o nível de significância de todos os testes foi ajustado para 5% ($\alpha=0,05$).

As variáveis ordinais ou contínuas (quantitativas) foram representadas por média \pm erro padrão. Para a melhor visualização dos resultados, estes foram apresentados em forma de gráficos e tabelas.

5 RESULTADOS

5.1 Grupos do estudo

Participaram voluntariamente deste estudo, 58 pacientes com FM e 39 controles saudáveis. Todos os participantes eram do sexo feminino. No decorrer do estudo o grupo de pacientes (n = 58) foi subdividido em dois outros grupos: PT (n = 27) e PNT (n = 31). A tabela 2 mostra que os grupos: GC, GP, PT e PNT não diferiram significativamente em relação à idade e IMC e, dentro do grupo de pacientes também não houve diferença significativa quanto ao tempo de diagnóstico e número de *tender points* (TAB. 2).

TABELA 2- Características dos diferentes grupos do estudo antes do início da intervenção

	GC (n = 39)	GP (n = 58)	PT (n = 27)	PNT (n = 31)	Valor de p
Idade (anos)	50,3 ± 7,7	49,7 ± 2,1	49,0 ± 2,1	50,3 ± 1,7	> 0,05
IMC (Kg/cm ²)	26,7 ± 2,4	26,3 ± 1,3	26,0 ± 1,1	26,6 ± 1,4	> 0,05
Tempo de diagnóstico (anos)	-	5,7 ± 1,7	5,4 ± 1,4	6,1 ± 1,8	> 0,05
Número de <i>tender points</i>	-	16,4 ± 0,8	16,2 ± 1,0	16,6 ± 1,4	> 0,05

Grupo controle (GC), grupo de pacientes (GP), grupo de pacientes tratadas (PT) e grupo de pacientes não tratadas (PNT). Dados expressos em média ± erro padrão.

5.2 Pacientes e controles

Os resultados desta sessão se referem a uma análise comparativa entre a situação inicial (*baseline*) do grupo controle (n=39) e do grupo de pacientes (n=58).

5.2.1 Níveis plasmáticos de citocinas inflamatórias

As concentrações plasmáticas das citocinas IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, TNF, IFN γ e IL-17A dos participantes do GC e do GP estão demonstradas na figura 3. Foram evidenciados níveis significativamente aumentados nas concentrações plasmáticas das citocinas: IL-2 ($p < 0,0001$), IL-4 ($p < 0,0001$), TNF ($p < 0,0001$), IFN γ ($p < 0,0001$) e IL-17A ($p < 0,0001$) no GP, quando este foi comparado ao GC. Os níveis plasmáticos das citocinas IL-6 e IL-10 em participantes do GP não diferiram significativamente dos níveis encontrados no GC (FIG. 3).

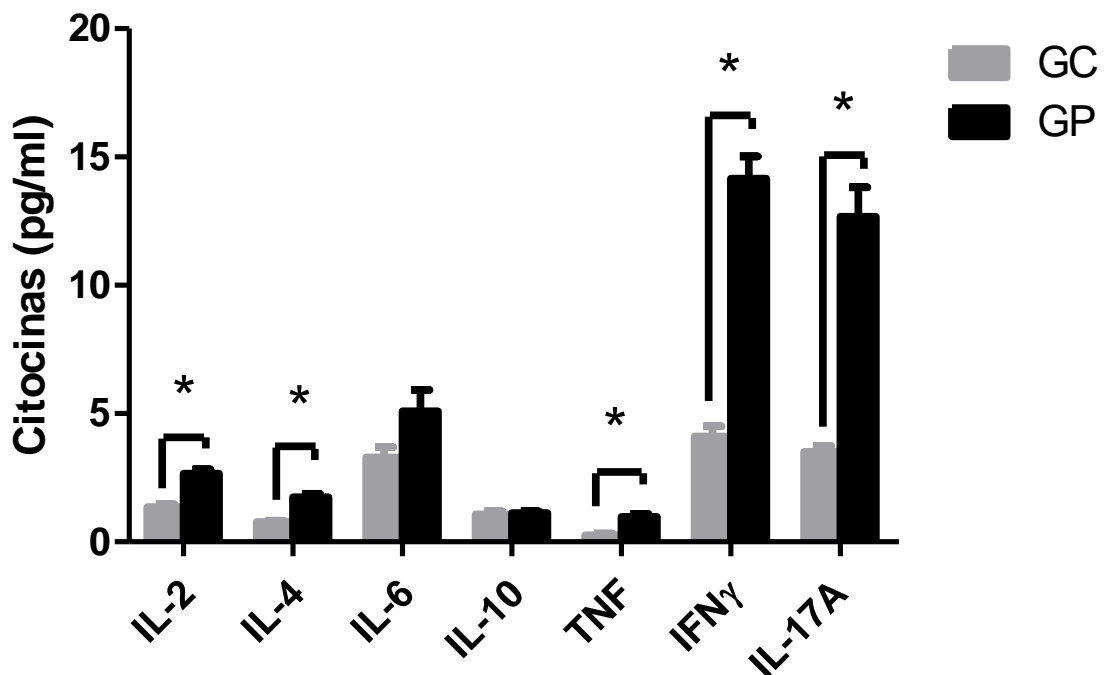


FIGURA 3 – Níveis plasmáticos das citocinas IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, TNF, IFN γ e IL-17A em controles saudáveis (GC - barras cinzas) e pacientes com FM (GP - barras pretas). As barras correspondem à média de cada uma das citocinas acompanhada do erro padrão. Os asteriscos representam as diferenças significativas entre os grupos ($p \leq 0,05$).

5.2.2 Razão citocinas anti-inflamatórias / citocinas pró-inflamatórias

A razão citocinas anti-inflamatórias / citocinas pró-inflamatórias estava significativamente reduzida nos pacientes com FM quando comparados aos controles saudáveis ($p < 0,0001$), os dados estão apresentados na figura 4.

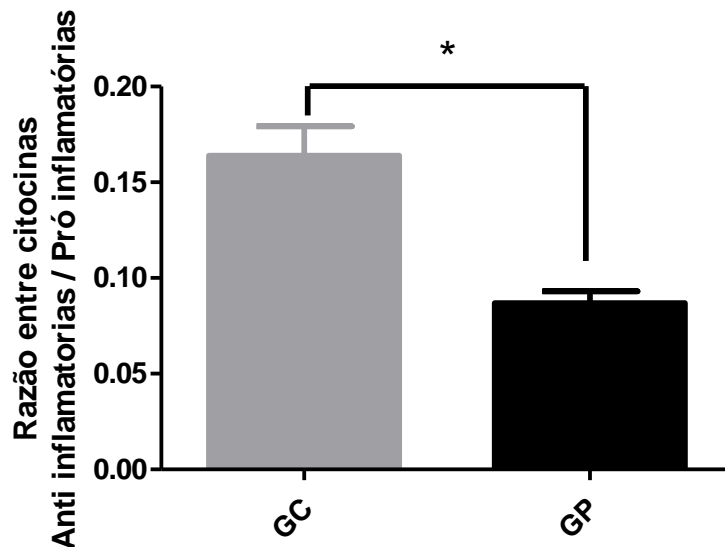


FIGURA 4 – Razão citocinas anti-inflamatórias / citocinas pró-inflamatórias em controles saudáveis (GC - barras cinzas) e pacientes com FM (GP - barras pretas). As barras correspondem à média de cada uma das citocinas acompanhada do erro padrão. O asterisco representa a diferença significativa entre os grupos ($p \leq 0,05$).

5.2.3 Correlação entre IL-17A e as demais citocinas analisadas

O teste de correlação de Spearman revelou correlações positivas e significativas entre IL-17A e: IL-2 ($p = 0,012$ e $r = 0,353$), TNF ($p = 0,003$ e $r = 0,396$), IFN γ ($p = 0,037$ e $r = 0,295$), IL-4 ($p = 0,037$ e $r = 0,293$) e IL-10 ($p = 0,002$ e $r = 0,419$). Não foi evidenciada correlação significativa apenas entre IL-17A e IL-6. Estes resultados encontram-se demonstrados na tabela 3.

TABELA 3 – Matriz de correlação entre IL-17A e as demais citocinas analisadas

		IL-17A	IL-2	IL-4	IL-6	IL-10	TNF	IFN γ
IL-17A	r	1,000	0,353	0,293	0,183	0,419	0,396	0,295
	p	.	0,012*	0,037*	0,198	0,002*	0,003*	0,037*

A tabela acima apresenta os resultados das análises de correlação entre IL-17A e as demais citocinas avaliadas nos pacientes com FM (n = 58). A letra r corresponde ao coeficiente de correlação de Spearman e a letra p corresponde ao nível de significância. Os asteriscos representam as correlações significativas ($p \leq 0,05$).

5.2.4 Níveis salivares de cortisol

Os resultados demonstraram uma redução significativa nas concentrações deste hormônio em pacientes com FM no horário de 8h ($p < 0,0001$) (FIG. 5). Nos horários de 17h e 22h não houve diferenças significativas entre os grupos (FIG. 5).

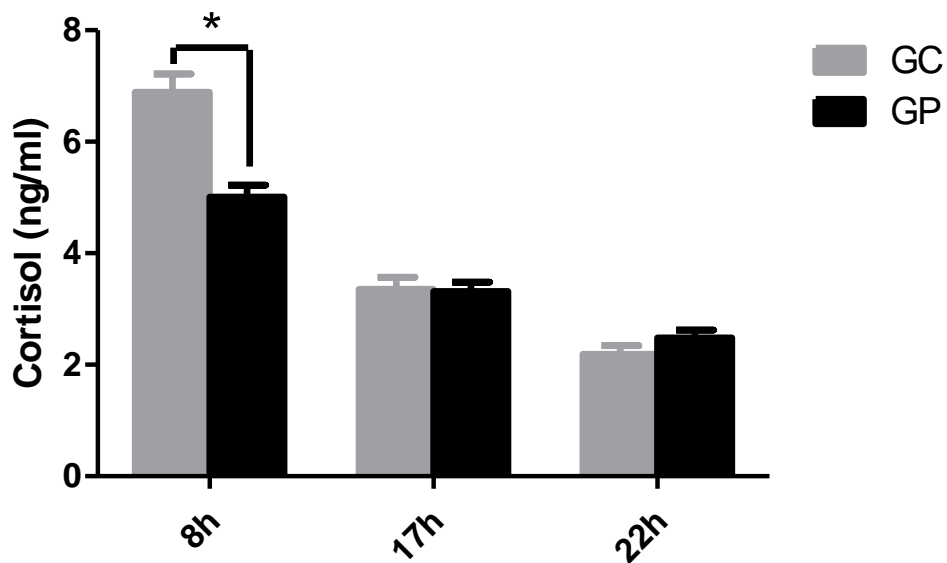


FIGURA 5 – Níveis de cortisol salivar obtidos em três momentos do dia (8h, 17h e 22h) em controles saudáveis (GC - barras cinzas) e pacientes com FM (GP - barras pretas). As barras correspondem à média de cortisol salivar obtida em cada um dos momentos acompanhada do erro padrão. O asterisco representa a diferença significativa entre os grupos.

5.2.5 Correlação entre níveis salivares de cortisol às 8h e níveis plasmáticos das citocinas inflamatórias

O teste de correlação de Spearman demonstrou que apesar da existência de uma tendência à correlação negativa entre as variáveis, os níveis de cortisol às 8h e os níveis plasmáticos das sete citocinas avaliadas no estudo não se correlacionaram significativamente (TAB. 4).

TABELA 4 – Matriz de correlação entre níveis salivares de cortisol às 8h e níveis plasmáticos das citocinas

		Cortisol 8h	IL-2	IL-4	IL-6	IL-10	TNF	IFNγ	IL17-A
Cortisol 8h	r	1,000	-0,087	-0,113	-0,022	-0,128	-0,164	-0,021	-0,006
	p	.	0,543	0,430	0,875	0,372	0,240	0,883	0,965

A tabela acima apresenta os resultados das análises de correlação entre os níveis de cortisol às 8h e as citocinas analisadas em pacientes com FM (n = 58). A letra r corresponde ao coeficiente de correlação de Spearman e a letra p corresponde ao nível de significância. As correlações foram consideradas significativas quando $p \leq 0,05$.

5.2.6 Níveis de 6-sulfatoximelatonina na urina

Os níveis de 6-sulfatoximelatonina encontrados na urina coletada durante 12 horas (de 20h às 8h) estavam significativamente mais baixos em pacientes com FM do que em controles saudáveis ($p = 0,017$) (FIG. 6).

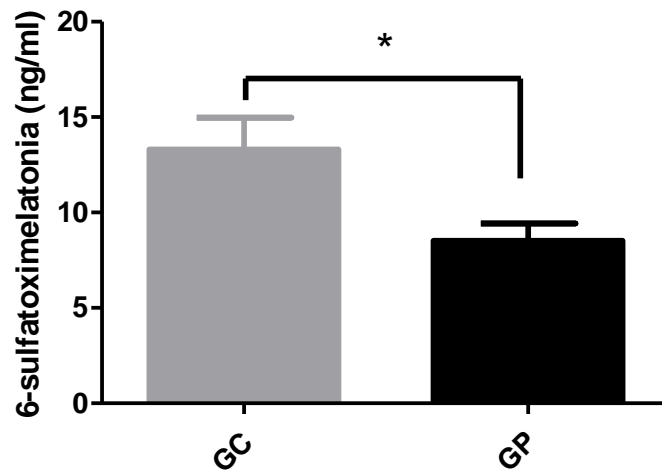


FIGURA 6 – Níveis de 6-sulfatoximetatonina encontrados na urina 12 horas (20h às 8h) de controles saudáveis (GC - barras cinzas) e de pacientes com FM (GP - barras pretas). As barras correspondem à média de 6-sulfatoximetatonina acompanhada do erro padrão. O asterisco representa a diferença significativa entre os grupos.

5.2.7 Níveis de ansiedade

Nenhuma diferença significativa foi observada no que se refere ao traço e ou estado de ansiedade quando se comparou os pacientes com FM e os controles saudáveis (FIG. 7).

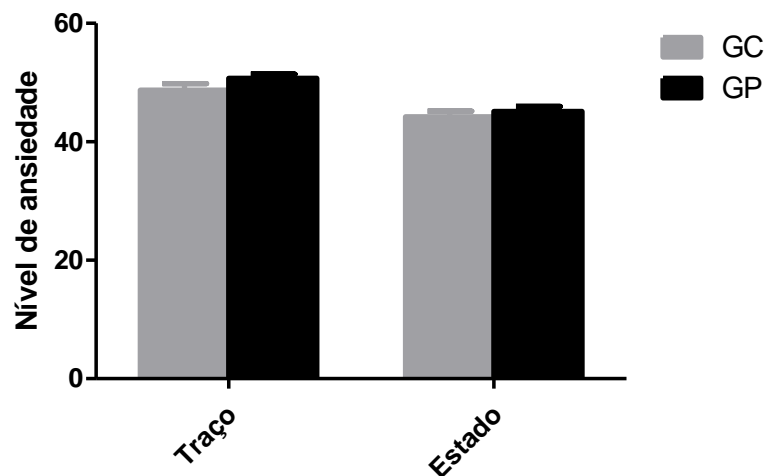


FIGURA 7 – Níveis de traço de ansiedade e estado de ansiedade, determinados através do questionário IDATE em controles saudáveis (GC - barras cinzas) e pacientes com FM (GP - barras pretas). As barras correspondem à média de ansiedade acompanhada do erro padrão.

5.2.8 Impacto da FM na qualidade de vida

A pontuação média atingida pelo GP foi de $77,02 \pm 1,39$ pontos. Como este questionário é específico para portadores de FM não existem dados referentes ao GC, o que impossibilita a comparação intergrupos.

5.2.9 Correlação entre níveis urinários de 6-SMT e características clínicas dos pacientes com FM

O teste de correlação de Spearman não demonstrou qualquer correlação estatisticamente significativa entre os níveis de 6-SMT e a pontuação obtida pelos pacientes com FM no questionário FIQ e IDATE (TAB.5).

TABELA 5 – Matriz de correlação entre níveis urinários de 6-SMT e características clínicas dos pacientes com FM

		6-SMT	FIQ	Traço de ansiedade	Estado de ansiedade
6-SMT	r	1,000	0,079	0,191	-0,058
	p	.	0,583	0,188	0,688

A tabela acima apresenta os resultados das análises de correlação entre os níveis urinários de 6-SMT e a pontuação obtida pelos pacientes com FM ($n = 58$) nos questionários FIQ e IDATE. A letra r corresponde ao coeficiente de correlação de Spearman e a letra p corresponde ao nível de significância. As correlações foram consideradas significativas quando $p \leq 0,05$.

5.3 AVALIAÇÃO DO IMPACTO DA EIF

Os resultados apresentados nessa seção visam elucidar a resposta das variáveis de interesse ao programa de educação em saúde denominado Escola Inter-relacional de Fibromialgia (EIF). Nesta esta etapa do estudo, o GP (n = 58) foi dividido em dois grupos distintos: grupo de pacientes tratadas (PT) com 27 componentes e grupo de pacientes não tratadas (PNT) com 31 componentes. Estes dois grupos foram semelhantes em relação à idade, IMC, tempo de diagnóstico e número de *tender points* antes do início da intervenção (*baseline*) (TAB. 2). Ao término do estudo o grupo PT possuía 21 componentes e o grupo PNT possuía 23 componentes (TAB. 6). Nesta seção dos resultados só foram incluídos os dados dos pacientes que concluíram todas as etapas do estudo.

TABELA 6 - Características clínicas dos pacientes com FM integrantes dos grupos PT e PNT após o término do estudo

	PT (n = 21)	PNT (n = 23)	Valor de p
Idade (anos)	49,7 ± 1,2	49,1 ± 1,5	> 0,05
IMC (Kg/cm²)	28,2 ± 0,8	27,2 ± 1,1	> 0,05
Tempo de diagnóstico (anos)	5,8 ± 1,5	6,3 ± 1,7	> 0,05
Número de <i>tender points</i>	15,2 ± 1,4	15,1 ± 1,8	> 0,05

Grupo de pacientes tratadas (PT) e grupo de pacientes não tratadas (PNT) antes do início da intervenção. Dados expressos em média ± erro padrão.

5.3.1 Repercussão da EIF sobre os níveis de citocinas inflamatórias

A EIF induziu aumento significativo nos níveis plasmáticos das duas citocinas anti-inflamatórias analisadas: IL-4 ($p = 0,01$) e IL-10 ($p = 0,01$) (Fig. 8 – B e D). No que se refere a IL-4, 88% dos pacientes tratados apresentaram aumento nos níveis plasmáticos desta citocina após o tratamento, sendo que o aumento médio observado entre estes indivíduos foi de 144%. Em relação a IL-10, 67% dos pacientes do grupo PT apresentaram aumento nos níveis plasmáticos desta citocina, sendo que o aumento médio observado entre estes pacientes foi de 71%. Dentre as demais citocinas nenhuma alteração significativa foi observada quando foram comparadas as diferenças ocorridas no grupo PT e PNT após os quatro meses do estudo (Fig. 8 – A, C, E, F e G).

A intervenção por meio da EIF também proporcionou um aumento significativo ($p = 0,04$) na razão das concentrações plasmáticas das citocinas anti-inflamatórias (IL-4 + IL10) / concentrações plasmáticas das citocinas pró-inflamatórias (IL-2 + IL-6 + TNF + IFN γ + IL-17A), como pode ser observado na figura 9. Importante ressaltar que 67% dos pacientes tratados apresentaram aumento na razão citocinas anti-inflamatórias / citocinas pró-inflamatórias e o aumento médio verificado entre eles foi de 100%. Os resultados demonstram que após os quatro meses, a razão citocinas anti-inflamatórias / citocinas pró-inflamatórias manteve-se praticamente inalterada no grupo de pacientes não tratados (FIG.9).

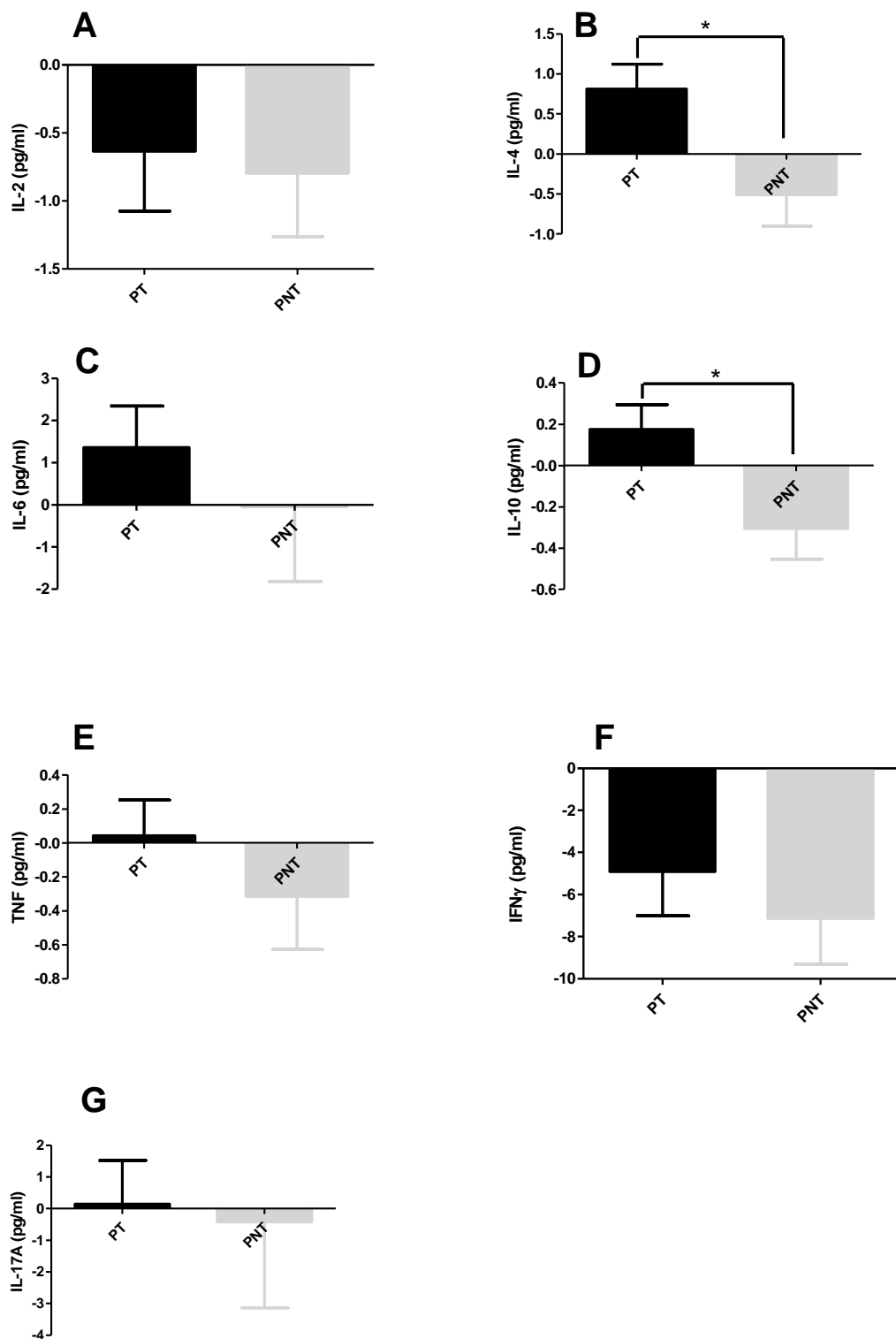


FIGURA 8 – Diferenças (média final menos a média inicial) ocorridas nas concentrações plasmáticas das citocinas inflamatórias após os quatro meses do estudo. A) Concentrações plasmáticas de IL-2; B) Concentrações plasmáticas de IL-4; C) Concentrações plasmáticas de IL-6; D) Concentrações plasmáticas de IL-10; E) Concentrações plasmáticas de TNF; F) Concentrações plasmáticas de IFN γ e G) Concentrações plasmáticas de IL-17A. Grupo PT (barras negras) (n = 21) e grupo PNT (barras cinzas) (n = 23). Os valores foram expressos em média \pm erro padrão. Os asteriscos representam valores de $p \leq 0,05$.

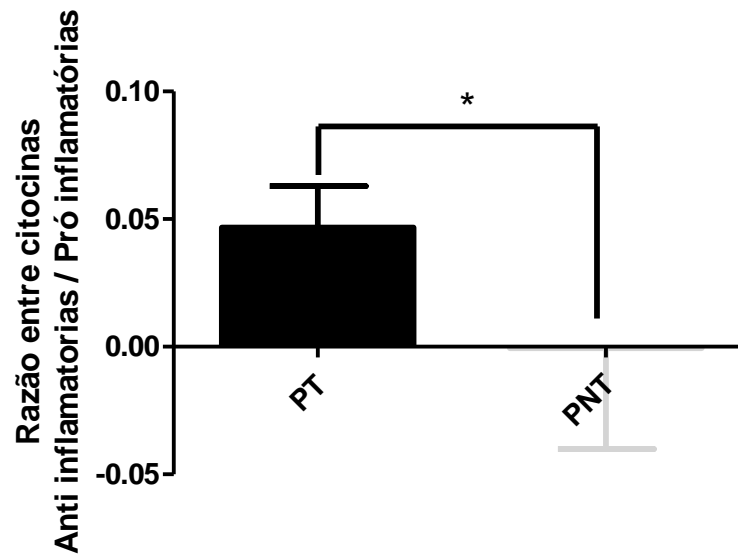


FIGURA 9 – Diferenças (média final menos a média inicial) ocorridas na razão entre citocinas anti-inflamatórias/pró-inflamatórias após os quatro meses do estudo. Grupo PT (barra negra) (n = 21). Grupo PNT (barra cinza) (n = 23). Os valores foram expressos em média \pm erro padrão. O asterisco representa valor de $p \leq 0,05$.

5.3.3 Repercussão da EIF sobre Níveis salivares de cortisol

O tratamento por meio da EIF induziu um aumento significativo nos níveis de cortisol salivar, tanto no horário de 8h ($p = 0,04$), quanto no horário de 17h ($p = 0,02$) (FIG. 10 – A e B). No horário de 8h o aumento nos níveis de cortisol salivar foi observado em 74% dos pacientes tratados, sendo que o aumento médio entre os indivíduos que responderam com aumento nos níveis de cortisol às 8h foi de 44%. Já no horário de 17h, 43% dos pacientes tratados que concluíram o estudo apresentaram aumento nos níveis de cortisol salivar, e o aumento médio observado entre tais indivíduos foi de 99%. No horário de 22h não foram evidenciadas alterações significativas (FIG. 10 – C).

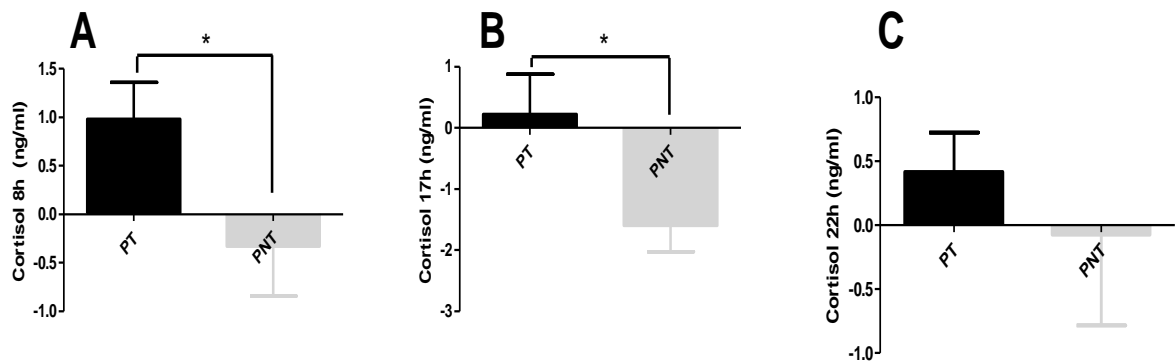


FIGURA 10 – Diferenças (média final menos a média inicial) ocorridas nas concentrações de cortisol salivar após os quatro meses do estudo. A) Concentrações salivares de cortisol às 8h; B) Concentrações salivares de cortisol às 17h e C) Concentrações salivares de cortisol às 22h. Grupo PT (barras negras) (n = 21). Grupo PNT (barras cinzas) (n = 23). Os valores foram expressos em média \pm erro padrão. Os asteriscos representam valores de $p \leq 0,05$.

5.3.4 Repercussão da EIF sobre os níveis urinários de 6-sulfatoximelatonina

O programa de intervenção por meio da EIF não interferiu de maneira significativa sobre as concentrações de 6-sulfatoximelatonina. Em ambos os grupos ocorreu uma redução nas concentrações de 6-SMT entre a primeira e a segunda coleta de dados (FIG.11).

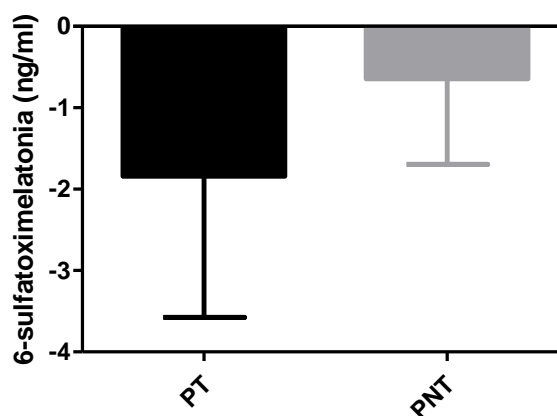


FIGURA 11 – Diferenças (média final menos a média inicial) ocorridas nas concentrações de 6-sulfatoximelatonina na urina após os quatro meses do estudo. Grupo PT (barra negra) (n = 21) e grupo PNT (barra cinza) (n = 23). Os valores foram expressos em média \pm erro padrão.

5.3.5 Repercussão da EIF sobre os níveis de ansiedade

O programa de intervenção não foi capaz de promover alterações significativas no que se refere ao traço e ou estado de ansiedade, já que não houve diferenças significativas entre o grupo tratado e o grupo não tratado ao término do estudo (FIG.12).

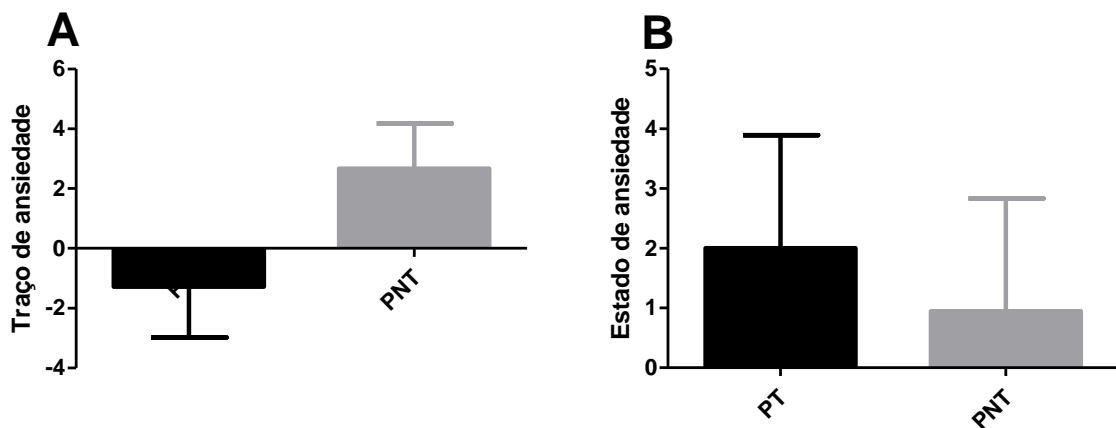


FIGURA 12 - Diferenças (média final menos a média inicial) ocorridas na pontuação no IDATE após os quatro meses do estudo. A) Traço de ansiedade e B) Estado de ansiedade. Grupo PT (barra negra) (n = 21) e grupo PNT (barra cinza) (n = 23). Os valores foram expressos em média \pm erro padrão.

5.3.6 Repercussão da EIF sobre a qualidade de vida

A análise do FIQ revelou que o tratamento por meio da EIF proporcionou uma melhora significativa da qualidade de vida das participantes do grupo PT, já que este grupo apresentou uma redução considerável na pontuação neste instrumento após o período de intervenção. Por outro lado, o grupo PNT que se encontrava em fila de espera apresentou um pequeno aumento da pontuação no FIQ. Estas mudanças resultaram em diferença significativa entre os dois grupos após o término do estudo (Fig.1). No grupo PT, a redução na pontuação do FIQ foi observada em 94% dos participantes que concluíram o estudo e a redução média apresentada por estes indivíduos foi de 43%.

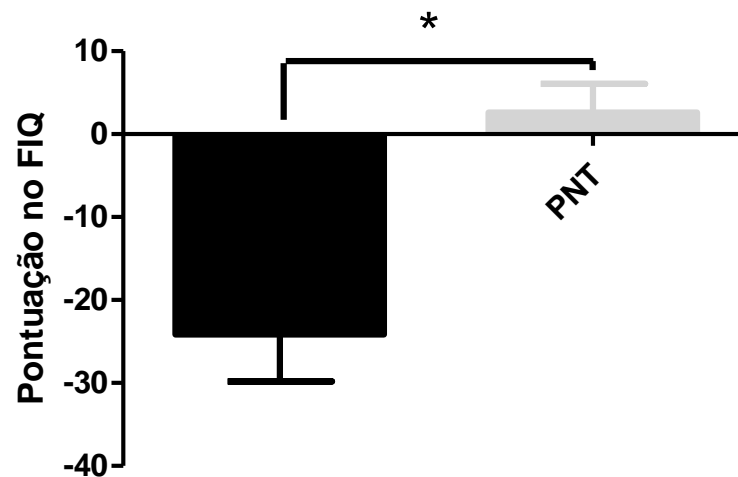


FIGURA 13 – Diferenças (média final menos a média inicial) ocorridas na pontuação no FIQ após os quatro meses do estudo. Grupo PT (barra negra) (n = 21). Grupo PNT (barra cinza) (n = 23). Os valores foram expressos em média \pm erro padrão. O asterisco representa valor de $p \leq 0,05$.

5.3.7 Correlações entre as variáveis que sofreram alterações significativas após o tratamento com a EIF

O teste de correlação de Spearman demonstrou forte correlação significativa e positiva entre as alterações observadas na razão das concentrações plasmáticas das citocinas anti-inflamatórias / pró-inflamatórias e as diferenças observadas nas concentrações plasmáticas de IL-4 ($p = 0,001$ e $r = 0,738$) (Tabela 3), o que significa que as alterações na razão citocinas anti-inflamatórias / pró-inflamatórias se deve principalmente ao aumento das concentrações plasmáticas de IL-4. Em relação às demais variáveis que sofreram alterações significativas ao término do estudo, não foi observada qualquer correlação estatisticamente significativa entre elas (TAB. 7).

TABELA 7 – Matriz de correlação entre as variáveis que apresentaram diferenças significativas ao término do estudo.

		FIQ	Cortisol 8h	Cortisol 17h	IL-4	IL-10	Razão Anti/Pro
FIQ	r	1,000	-0,054	0,147	0,196	-0,297	-0,054
	p	.	0,837	0,587	0,503	0,264	0,825
Cortisol 8h	r	-0,054	1,000	0,271	0,018	0,115	-0,049
	p	0,837	.	0,311	0,950	0,672	0,842
Cortisol 17h	r	0,147	0,271	1,000	-0,121	-0,235	0,073
	p	0,587	0,311	.	0,666	0,380	0,773
IL-4	r	0,196	0,018	-0,121	1,000	0,089	0,738
	p	0,503	0,950	0,666	.	0,752	0,001*
IL-10	r	-0,297	0,115	-0,235	0,089	1,000	-0,057
	p	0,264	0,672	0,380	0,752	.	0,823
Razão Anti/Pro	r	-0,054	-0,049	0,073	0,738	-0,057	1,000
	p	0,825	0,842	0,773	0,001*	0,823	.

As diferenças ocorridas ao término do estudo foram determinadas subtraindo-se os valores iniciais dos valores finais em cada uma das variáveis. A tabela acima apresenta os resultados dos pacientes do grupo tratado após o término da intervenção (n = 21). A letra r corresponde ao coeficiente de correlação de Spearman e a letra p corresponde ao nível de significância. As correlações foram consideradas significativas quando $p \leq 0,05$, representadas pelos asteriscos.

6 DISCUSSÃO

Apesar de ser a condição reumatológica mais estudada ao redor do mundo, a FM ainda é pouco compreendida (Bellato *et al.*, 2012; Sarzi-Puttini *et al.*, 2012). Sua fisiopatologia ainda não foi totalmente elucidada, embora, pareça estar se tornando consenso entre os pesquisadores, que as interações entre fatores genéticos, imunológicos, neuroendócrinos e comportamentais seriam as responsáveis pela gênese e ou evolução do quadro clínico da FM (Carvalho *et al.*, 2008; Dadabhoy *et al.*, 2008; Okifuji *et al.*, 2009; Di Franco *et al.*, 2010; Sarzi-Puttini *et al.*, 2012; Tiemann *et al.*, 2012). Esta multifatorialidade etiológica, associada à heterogeneidade clínica apresentada pelos pacientes com FM torna-se um empecilho para a elaboração de condutas terapêuticas realmente eficazes (Bazzichi *et al.*, 2011).

Atualmente médicos e pesquisadores concordam que o melhor tratamento para FM consiste da associação entre o tratamento farmacológico e o não farmacológico (Hassett e Williams, 2011). Diversas formas de intervenção não farmacológicas tais como, acupuntura, exercícios físicos, hipnose, dietas, terapias cognitivo-comportamentais e programas de educação em saúde, têm apresentado resultados positivos (Hassett e Gevirtz, 2009). Dentre as opções de tratamentos não farmacológicos, a EIF, um modelo de PES adaptado para o tratamento de fibromiálgicos vem se destacando, principalmente por ser um método de baixo custo, não invasivo, muito abrangente e possivelmente capaz de: produzir melhoras clínicas, reduzir os gastos públicos e privados decorrentes da FM, reduzir a ansiedade do paciente, encorajá-lo a buscar e a atingir o sucesso terapêutico (Souza *et al.*, 2008; Souza *et al.*, 2009).

Entretanto, até o presente momento não se sabe se os efeitos proporcionados por este tipo de intervenção se limitam a uma melhora subjetiva percebida por parte dos participantes, ou se também apresentam impacto na atividade dos sistemas neuroendócrino e imunológico.

Desta forma, neste estudo se propôs a avaliar o impacto da EIF em pacientes com diagnóstico de FM através da mensuração de alguns biomarcadores da atividade neuroendócrina (cortisol e melatonina) e imunológica (IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, TNF, IFN γ e IL-17A), além de uma avaliação objetiva do impacto comportamental através dos questionários FIQ e IDATE. Contudo, antes de se fazê-lo, fez-se necessário uma análise comparativa de tais marcadores entre pacientes com FM e controles saudáveis, a fim de se detectar quais destes marcadores estavam significativamente alterados em pacientes com FM, já que existe uma grande contradição entre os trabalhos encontrados na literatura.

Os resultados das análises evidenciaram diferenças significativas entre os pacientes com FM e os controles saudáveis nas seguintes variáveis: 1) níveis plasmáticos das citocinas IL-2, IL-4, TNF, IFN γ e IL-17A; 2) razão citocinas anti-inflamatórias / citocinas pró-inflamatórias; 3) níveis salivares de cortisol no horário de 8h e 4) níveis urinários de 6-sulfatoximelatonina. Também foi evidenciada uma alta pontuação obtida pelos pacientes com FM no questionário FIQ. Por outro lado, os níveis plasmáticos de IL-6 e IL-10, os níveis salivares de cortisol às 17h e 22h, além da pontuação no questionário IDATE não diferiram significativamente entre controles e pacientes com FM.

Os níveis séricos de citocinas são alvos frequentes de estudos que buscam compreender a fisiopatologia da FM, entretanto, os resultados são contraditórios

(Amel Kashipaz *et al.*, 2003; Iannuccelli *et al.*, 2010a; Uceyler *et al.*, 2011; Ortega *et al.*, 2012). Dentre as citocinas pró-inflamatórias avaliadas, observou-se níveis significativamente elevados de IL-2, TNF, IFN γ e IL-17A nos pacientes com FM quando comparados aos controles saudáveis. Estas citocinas exercem seu papel através da sinalização em diversas vias celulares como, por exemplo: STAT3, NF- κ B e MAPK ocasionando a perpetuação da resposta inflamatória (Nishihara *et al.*, 2007; Kim *et al.*, 2011; Shankar *et al.*, 2012) o que pode resultar em hiperalgesia (De Oliveira *et al.*, 2011; McNamee *et al.*, 2011). Além do mais, diversos estudos têm demonstrado correlação entre níveis séricos de citocinas pró-inflamatórias e a sintomatologia apresentada pelos pacientes com FM (Illi *et al.*, 2012) como, por exemplo: IL-17 e IL-6 com dor (Svensson, 2010; Meng *et al.*, 2013), IL-6 com fadiga (Wallace *et al.*, 2001), IL-1 e TNF com depressão (Gur *et al.*, 2002; Hartwell *et al.*, 2013), TNF e IL-6 com distúrbios do sono (Chu e Li, 2013; Lu *et al.*, 2013) e IL-17 com ansiedade (Liu *et al.*, 2012).

Importante destacar que pela primeira vez, é demonstrado que pacientes com FM apresentam níveis elevados de IL-17A (Pernambuco *et al.*, 2013). Este resultado é de grande importância já que níveis elevados de IL-17A vêm sendo descritos em vários modelos de doenças autoimunes como: na psoríase (Sonder *et al.*, 2012), espondiloartrite (Noordenbos *et al.*, 2012), artrite reumatoide (Zhang *et al.*, 2012), lúpus eritematoso sistêmico (Mok *et al.*, 2010), síndrome de Sjogren (Mieliauskaite *et al.*, 2012), esclerose sistêmica (Yoshizaki *et al.*, 2011), dentre outras. Além do mais, dados recentes sugerem que a IL-17A possa desempenhar um papel chave na patogênese de muitas dessas doenças autoimunes sistêmicas (Doreau *et al.*, 2009; Ambrosi *et al.*, 2012) o que nos leva a crer que a produção aumentada de IL-17A por parte de pacientes com FM poderia ser mais um dado que apoiaria a participação de

mecanismos autoimunes na FM, hipótese já considerada por alguns autores (Buskila e Sarzi-Puttini, 2008; Bazzichi *et al.*, 2012).

A IL-17A é uma citocina altamente pró-inflamatória produzida principalmente por células T_H17 , mas também pode ser produzida por células dendríticas, *natural killer* e neutrófilos (Harrington *et al.*, 2005; Pichavant *et al.*, 2008; Cua e Tato, 2010). Neste estudo não endereçamos a origem de IL-17A, mas seria possível aventarmos a hipótese de que tenha sido produzida, pelo menos em parte por linfócitos T ativados e, ou linfócitos periféricos B $CD5^+$ e $CD5^-$, já que nosso grupo demonstrou previamente aumento destes tipos celulares em pacientes com FM (Carvalho *et al.*, 2008).

Dentre as citocinas pró-inflamatórias a única que não diferiu significativamente entre controles e pacientes foi a IL-6, fato que corrobora com alguns estudos (Gur *et al.*, 2002; Amel Kashipaz *et al.*, 2003), mas que nos causou surpresa, já que em um estudo prévio de nosso grupo havíamos identificado níveis alterados de IL-6 nos pacientes com FM (Carvalho *et al.*, 2008) e outros estudos, incluindo uma revisão sistemática com meta-análise também demonstraram aumento de IL-6 em pacientes com FM (Iannuccelli *et al.*, 2010a; Uceyler *et al.*, 2011). Acreditamos que a disparidade encontrada entre os resultados possa ser explicada pelo fato de IL-6 ser uma molécula altamente pleiotrópica e sintetizada por uma ampla gama de células do sistema imune e de outros tecidos, sendo secretada em diferentes situações independentemente de uma resposta imune estar ou não em andamento (Mcgeachy *et al.*, 2007). Além do mais, a discordância entre os resultados pode estar relacionada à variabilidade metodológica encontrada entre os diferentes estudos.

As análises de correlação entre IL-17A e as demais citocinas pró-inflamatórias, demonstraram uma relação direta desta citocina com os níveis de IL-2, TNF e IFN γ , mas não houve relação significativa com IL-6. Esta correlação de IL-17A com citocinas pró-inflamatórias fortalece a hipótese da desregulação de mecanismos imunomodulatórios, que favoreceriam a instalação e a perpetuação de um quadro inflamatório em pacientes com FM, já que estas citocinas sinalizam por meios de vias celulares que reconhecidamente estão associadas ao início e evolução do processo inflamatório (Nishihara *et al.*, 2007; Kim *et al.*, 2011; Shankar *et al.*, 2012).

Já a falta de correlação entre IL-17A e IL-6 contradiz um estudo que demonstrou relação positiva entre estas citocinas, e contraria a hipótese de que IL-17A seria uma molécula indutora da produção de IL-6 por parte de fibroblastos, células epiteliais e endoteliais (Fossiez *et al.*, 1996). Além disso, nossos achados, também discordam de estudos realizados em modelos de condições inflamatórias crônicas, que frequentemente demonstram uma relação direta entre o aumento dos níveis de IL-6 e IL-17A, afinal, IL-6 é capaz de induzir a diferenciação de células T *naive* em células T_H17 (Koshy *et al.*, 2002; Benwell e Lee, 2010). Entretanto, é necessário destacar que IL-6 não é o único indutor da diferenciação de células T_H17, em humanos, essa diferenciação pode ocorrer independentemente de IL-6, se TGF- β estiver presente em associação com IL-21 (Yang *et al.*, 2008). Outro fator que poderia explicar os resultados encontrados aqui, é que células T_H17 efectoras em humanos, diferentemente das de murinos, não secretam IL-6 (Korn *et al.*, 2009) o que também justificaria, pelo menos em parte a ausência de correlação entre estas citocinas.

No que se refere às citocinas de perfil anti-inflamatório IL-4 e IL-10, evidenciamos que os pacientes com FM apresentam níveis significativamente aumentados de IL-4. Nossos achados discordam de um estudo que identificou níveis mais baixos de citocinas anti-inflamatórias em pacientes com FM (Uceyler *et al.*, 2006), porém corroboram com outro estudo que também identificou níveis mais elevados de IL-10 e IL-4 em fibromiálgicos (Iannuccelli *et al.*, 2010a). Ousamos especular que os níveis elevados de IL-4 encontrados neste estudo podem estar relacionados à uma tentativa do organismo de contrabalancear os altos níveis de citocinas pró-inflamatórias encontradas em pacientes com FM (Pernambuco *et al.*, 2013). Além do mais, as análises de correlação entre IL-17A e as citocinas anti-inflamatórias IL-4 e IL-10 demonstraram uma relação direta entre estas citocinas. Embora seja sabido que os resultados de correlação não representem necessariamente uma relação de causa e efeito, estes dados tendem a confirmar nossa hipótese.

É válido destacar que para alguns autores, o desequilíbrio entre citocinas pró-inflamatórias e anti-inflamatórias é o responsável, pelo menos em parte, pela indução e manutenção dos principais sintomas da FM (Bazzichi *et al.*, 2007; Iannuccelli *et al.*, 2010b). Os resultados do presente estudo apoiam essa hipótese, já que os níveis elevados de citocinas pró-inflamatórias em pacientes com FM favoreceram a redução significativa da razão entre citocinas anti-inflamatórias / citocinas pró-inflamatórias nestes indivíduos.

No que se refere aos níveis de cortisol encontrados em pacientes com FM, nossos achados evidenciaram a presença de hipocortisolemismo, sobretudo ao acordar (8h), entre os pacientes com FM, confirmando nossos resultados prévios

(Carvalho *et al.*, 2008), bem como os de outros grupos de pesquisa (Bennett *et al.*, 1997; Griep *et al.*, 1998; Crofford *et al.*, 2004; Macedo *et al.*, 2007).

É provável que o hipocortisolemismo encontrado nos participantes deste estudo seja um dos responsáveis pelos níveis aumentados de algumas das citocinas inflamatórias evidenciados em pacientes com FM neste estudo, já que este hormônio possui reconhecida ação imunossupressora (Webster Marketon, J. I. e Glaser, R., 2008; Tak *et al.*, 2011; Cohen *et al.*, 2013). No entanto, nossos resultados de correlação entre os níveis de cortisol e as citocinas inflamatórias, apesar de apresentarem uma tendência à correlação negativa, não atingiram significância estatística. Este fato de maneira alguma exclui a importância do cortisol no que se refere à imunomodulação em pacientes com FM, mas pode estar sugerindo que outros mecanismos imunomodulatórios também possam estar desregulados nos portadores da FM. O hipocortisolemismo identificado nos pacientes com FM pode ainda estar resultando na atividade aumentada de várias subpopulações de células do sistema imune. Este fenômeno já foi evidenciado anteriormente por nosso grupo de pesquisa (Carvalho *et al.*, 2008), assim como por outros pesquisadores (Hernanz *et al.*, 1994). Entretanto, no presente estudo, não avaliamos o perfil celular dos pacientes, o que impede que façamos aqui qualquer afirmação a esse respeito.

Os dados relativos ao hipocortisolemismo apresentado por pacientes com FM ainda podem ser analisados segundo a ótica da psiconeuroimunologia. De acordo com os princípios da psiconeuroimunologia que investiga as interações entre os sistemas nervoso, endócrino, imunológico e o comportamento, alterações no funcionamento de qualquer um destes, poderia influenciar o funcionamento ótimo dos demais componentes deste sistema (Irwin, 2008; Ozura *et al.*, 2012). Neste

cenário, é provável que alterações no eixo HPA impactem diretamente na fisiopatologia da FM. Sabe-se que um estímulo estressor mantido por longos períodos pode acarretar em exaustão do eixo HPA e conseqüentemente a produção de cortisol pode se tornar diminuída e a resposta inflamatória pode perpetuar (Okifuji e Turk, 2002; Webster Marketon, J. I. e Glaser, R., 2008; Osterberg *et al.*, 2009).

Partindo desse pressuposto, podemos especular que os níveis elevados de citocinas pró-inflamatórias, bem como os níveis reduzidos de cortisol encontrados neste estudo, poderiam estar relacionados a alterações prévias de natureza cognitivo-comportamental, como por exemplo, ansiedade, depressão, estratégias de *coping* e ou a traumas psicológicos (Ablin *et al.*, 2008; Carvalho *et al.*, 2008; Mutsuura *et al.*, 2009). Surgiria assim, um ciclo vicioso que se retroalimentaria constantemente, envolvendo o estímulo estressor (físico ou psicoemocional), os níveis reduzidos de cortisol e a persistência da resposta inflamatória, marcada, por exemplo, pelos altos níveis de citocinas inflamatórias e pelas subpopulações de células do sistema imune ativadas. Não podemos, entretanto, desconsiderar, que esse mecanismo acometeria principalmente pessoas predispostas e que essa predisposição poderia ter origem emocional (Carvalho, 2001; Buskila e Cohen, 2007) e ou até mesmo genética (Carvalho *et al.*, 2008).

Os pacientes com FM também apresentaram alterações neuroendócrinas no que se refere aos níveis urinários de 6-sulfatoximelatonina. Em nosso estudo, os níveis de 6-SMT estavam significativamente reduzidos nos pacientes com FM quando comparados aos controles. A 6-SMT é o principal produto do metabolismo da melatonina e as concentrações de 6-SMT encontradas na urina refletem com precisão os níveis de melatonina produzidos pela glândula pineal. Estudos que avaliam as concentrações de melatonina, de 6-SMT ou de seus precursores em

pacientes com FM são bastante contraditórios, ora corroboram com nossos achados, demonstrando a redução deste neurohormônio (Wikner *et al.*, 1998) e ora discordam de nossos achados, demonstrando níveis semelhantes de melatonina em pacientes com FM e controles (Klerman *et al.*, 2001; Senel, K. *et al.*, 2011). Existe ainda um estudo que aponta para níveis significativamente elevados de melatonina entre portadores de FM (Korszun *et al.*, 1999).

Uma provável explicação para os resultados encontrados no presente estudo pode estar relacionada às alterações nas concentrações dos precursores da melatonina: a serotonina e o triptofano. Afinal, mudanças nas concentrações destes precursores já foram evidenciadas tanto na FM como em outras condições caracterizadas pela dor crônica (Cordero *et al.*, 2010; Masruha *et al.*, 2010). Entretanto, o argumento apresentado é apenas uma tentativa de se especular os reais motivos que levaram à redução das concentrações de 6-SMT nesses pacientes, já que não avaliamos as concentrações de nenhum dos precursores da melatonina neste estudo.

Acreditamos que a grande contradição entre os estudos que buscam avaliar as concentrações de melatonina, de seus precursores ou de seus metabólitos, pode estar relacionada ao pequeno número de pacientes utilizados nos estudos anteriores, à heterogeneidade clínica presente na FM, que inclui até mesmo diferenças genéticas (Carvalho *et al.*, 2008) bem como à variabilidade metodológica encontrada entre os estudos (Klerman *et al.*, 2001; Masruha *et al.*, 2010). Outro fator que certamente contribuiu para a discrepância entre os resultados dos diferentes estudos já realizados está relacionado à quantidade e ao tempo de exposição à luz, a que os pacientes foram expostos na noite anterior à coleta das amostras, já que a produção de melatonina é inversamente proporcional à quantidade e intensidade de

luz recebida pelo indivíduo (Klerman *et al.*, 2001). Outra explicação para os baixos níveis de melatonina poderia estar relacionada à idade das voluntárias. Tanto neste estudo (dados não mostrados) como em outros estudos (Klerman *et al.*, 2001; Masruha *et al.*, 2010), já foi demonstrada uma forte correlação negativa entre a idade e os níveis de melatonina produzidos. Entretanto, neste estudo, os dois grupos não diferiram significativamente em relação à idade o que exclui essa possibilidade.

Clinicamente, os baixos níveis de 6-SMT evidenciada em nosso estudo é muito importante. Já que existe atualmente na literatura, uma série de trabalhos que atestam as propriedades da melatonina, que podem variar de ansiolíticas (Kopp *et al.*, 1999; Caumo *et al.*, 2009), promotoras do sono (Wade *et al.*, 2010; Uberos *et al.*, 2011; Slats *et al.*, 2013), antidepressivas (Masruha *et al.*, 2010) antioxidantes (Reiter *et al.*, 2001; Tahan *et al.*, 2011), analgésicas (Zurowski *et al.*, 2008; Ambriz-Tututi *et al.*, 2009b; Laste *et al.*, 2012), até propriedades anti-inflamatórias (Tahan *et al.*, 2011; Permpoonputtana e Govitrapong, 2013). Assim a redução nos níveis de 6-SMT aqui evidenciada, poderia estar relacionada à manifestação de vários dos sintomas apresentados por fibromiálgicos. No entanto, neste estudo não foram utilizados questionários padronizados para a análise de tais sintomas, e as investigações sobre a relação entre os níveis de 6-SMT e os sintomas da FM deverão ser objeto de nossas futuras investigações. Contudo é necessário ressaltar que no presente estudo, os níveis de 6-SMT não se correlacionaram significativamente nem com a pontuação no FIQ, nem com a pontuação no IDATE, obtida por pacientes com FM.

No que se refere ao aspecto comportamental, nossos achados demonstraram que os pacientes com FM atingiram altas pontuações no FIQ. A pontuação média obtida por pacientes com FM nesse questionário é de 50 pontos o que representa

um impacto moderado da FM sobre a qualidade de vida dos portadores desta condição (Burckhardt *et al.*, 1991; Marques *et al.*, 2006). Entretanto, as pontuações acima de 70 pontos, como as evidenciadas no presente estudo, indicam que os pacientes estão sendo gravemente prejudicados pela FM (Burckhardt *et al.*, 1991; Marques *et al.*, 2006). Esse prejuízo pode ser percebido de diversas maneiras, já que o FIQ engloba em seu escopo, domínios relativos à função física, impacto geral causado pela FM e os principais sintomas decorrentes da FM, incluindo os psicoemocionais (Bennett, 2005; Marques *et al.*, 2006). Contudo, os resultados obtidos pelos pacientes não puderam ser comparados aos controles, pois o FIQ é um questionário utilizado exclusivamente para portadores de FM (Marques *et al.*, 2006).

Em relação aos níveis de ansiedade, constatamos que pacientes e controles não diferiram significativamente. Com relação ao traço de ansiedade o grupo de pacientes apresentou, níveis classificados como graves, enquanto que o grupo de controles saudáveis apresentou níveis considerados moderados, o que provavelmente corroborou para não encontramos diferença estatística entre os grupos. Segundo o IDATE, os níveis de estado de ansiedade tanto do grupo controle quanto do grupo de pacientes foram considerados moderados. Estudos prévios de nosso grupo de pesquisa haviam identificado níveis significativamente elevados de ansiedade em pacientes com FM quando comparados aos controles, tanto no que se refere ao traço, quanto ao estado de ansiedade (Carvalho *et al.*, 2008). Apesar de os resultados destes dois estudos concordarem apenas em parte, nos chamam a atenção pelo fato de que o traço de ansiedade, característico da personalidade da pessoa, e, portanto, “imutável”, é sempre mais elevado em portadores de FM do que em controles saudáveis. Tal observação vem de encontro com a hipótese de que

pacientes fibromiálgicos têm características de personalidade pré-mórbidas: afã de ordem (que começa já na vida escolar), escurpulosidade, preocupação excessiva com o dever, sobriedade, limpeza, perfeição, fidelidade, autoridade, hierarquia, dentre outras, que associadas tornariam o indivíduo psicologicamente mais susceptível ao estresse e conseqüentemente ao adoecimento (Carvalho e Rego, 2001).

Sendo assim, acreditamos que as alterações imunológicas, neuroendócrinas e comportamentais, mencionadas acima, quando associadas, contribuem para o surgimento e perpetuação dos sintomas da FM, apoiando a hipótese da desregulação de mecanismos neuroimunocomportamentais na fisiopatologia da FM. Segundo nosso ponto de vista, a FM seria desencadeada, sobretudo, em pessoas mais susceptíveis aos estímulos estressores. Estas pessoas, após passarem por experiências traumáticas, desenvolveriam um quadro de hipocortisolemismo, resultante da exaustão do sistema de resposta ao estresse. Diante do hipocortisolemismo a modulação da resposta inflamatória ficaria comprometida e o quadro inflamatório se estabeleceria de forma crônica, favorecendo a manifestação de sintomas como dor, fadiga e depressão. Estes sintomas atuariam novamente como estímulos estressores que retroalimentariam o sistema de forma incessante.

Contudo, é importante ressaltar que as inter-relações existentes entre o sistema imunológico, neuroendócrino e o comportamento não são tão simples de serem desvendadas. Essa afirmativa pode ser confirmada pelo fato de que as variáveis utilizadas neste estudo raramente se correlacionaram significativamente entre si, impedindo-nos de elaborar afirmações mais precisas e detalhadas sobre o assunto.

Em relação ao impacto da Escola Inter-Relacional de Fibromialgia (EIF) sobre os aspectos neuroimunocomportamentais, evidenciou-se que este tipo de intervenção foi capaz de interferir de maneira significativa sobre: 1) pontuação obtida no FIQ; 2) níveis salivares de cortisol às 8 a.m. e às 5 p.m.; 3) níveis plasmáticos das citocinas anti-inflamatórias IL-4 e IL-10 e 4) razão citocinas anti-inflamatórias / citocinas pró-inflamatórias. Os resultados deste estudo ainda demonstram que dentre as variáveis que sofreram alterações significativas durante o período de estudo a única correlação significativa foi entre IL-4 e a razão citocinas anti-inflamatórias / citocinas pró-inflamatórias. Por outro lado, nossos achados demonstram que o tratamento por meio da EIF não foi capaz de alterar significativamente: 1) as concentrações de 6-SMT na urina; 2) as concentrações salivares de cortisol às 10 p.m.; 3) os níveis plasmáticos das citocinas pró-inflamatórias, IL-2, IL-6, TNF, IFN γ e IL-17A e 4) a pontuação no instrumento de avaliação da ansiedade (IDATE).

Antes de se discutir os efeitos da EIF sobre os biomarcadores da atividade neuroendócrina, imunológica e comportamental, fazem-se necessárias algumas considerações sobre o programa. O programa EIF foi criado e utilizado pela primeira vez para o uso em pacientes canadenses. Na ocasião os autores identificaram uma taxa de adesão de 97%. No presente estudo, o grupo PT iniciou as atividades com 27 pacientes e ao término do estudo o grupo possuía 21 participantes, o que representa uma adesão de aproximadamente 78%. Contudo, dentre as seis participantes que não concluíram o estudo, três foram excluídas pelos pesquisadores e três abandonaram o estudo. Considerando apenas as que deixaram o estudo voluntariamente, verifica-se que a taxa de abandono foi de aproximadamente 11%, o que aproxima um pouco mais os resultados encontrados

em ambos os estudos. Estes resultados se assemelham aos encontrados em outros estudos que avaliaram os efeitos de outras intervenções multidisciplinares em pacientes com FM como, por exemplo: yoga (Curtis *et al.*, 2011), exercícios aquáticos (Munguia-Izquierdo e Legaz-Arrese, 2008), exercícios em solo (Hooten *et al.*, 2012) e terapia cognitivo comportamental (Kashikar-Zuck *et al.*, 2013a), que possuem em média uma taxa de adesão de 85%. Mesmo com as perdas durante o estudo, o grupo tratado encerrou as atividades com um número representativo de pacientes, afinal, os PES são oferecidos para grupos de 10 a 25 pacientes (Lemstra e Olszynski, 2005). Grupos com número reduzido de pacientes podem prejudicar as análises estatísticas e grupos com número excessivo de participantes podem prejudicar o aprendizado pelo fato de os instrutores não conseguirem dispender a atenção necessária aos participantes (Mannerkorpi *et al.*, 2000; Lemstra e Olszynski, 2005; Klement *et al.*, 2008).

Também é válido ressaltar que no estudo pioneiro sobre a EIF as medidas foram obtidas antes, após a intervenção, quatro meses após a intervenção e um ano após o término da EIF. No presente estudo não utilizamos um período de acompanhamento o que impede que façamos qualquer afirmação em relação à duração dos efeitos proporcionados pela EIF neste estudo. Contudo, de acordo com outros trabalhos, as melhoras proporcionadas pela participação neste tipo de programa podem perdurar por um período de um a dois anos (Mannerkorpi *et al.*, 2002; Souza *et al.*, 2008).

No que se refere ao impacto da EIF sobre o escore obtido pelos pacientes no FIQ, observou-se que a EIF reduziu significativamente a pontuação média dos pacientes com FM nesse questionário. Esse questionário, que permite que o paciente se manifeste de forma subjetiva, é o instrumento de avaliação mais

utilizado ao redor do mundo em pesquisas sobre a FM (Bennett, 2005). A melhoria da pontuação no FIQ obtida por pacientes que passaram pela EIF reflete uma melhora global no quadro clínico destes pacientes, afinal o FIQ engloba em seu escopo domínios relativos à função física, impacto geral causado pela FM e os principais sintomas decorrentes da FM, incluindo os psicoemocionais (Bennett, 2005; Marques *et al.*, 2006). Nossos resultados corroboram com estudos anteriores que se utilizaram do FIQ para avaliar os efeitos de outros tratamentos multidisciplinares no manejo da FM (Lemstra e Olszynski, 2005; Van Wilgen *et al.*, 2007; Souza *et al.*, 2008). Acreditamos que esta melhora possa ser devida, pelo menos em parte pelo aprimoramento das estratégias de *coping* que foram discutidas, treinadas e adotadas pelos participantes da EIF (Kashikar-Zuck *et al.*, 2013b).

A melhora na pontuação do FIQ, também poderia ser explicada pela redução dos níveis de ansiedade dos pacientes como já demonstrado em outros estudos (Souza *et al.*, 2008), mas a pontuação no instrumento IDATE não sofreu alterações significativas após o tratamento, nem no que se refere ao traço nem ao estado de ansiedade. Tal fato já havia sido demonstrado em outro estudo que avaliou o efeito de um tratamento multidisciplinar oferecido para pacientes com FM (Van Wilgen *et al.*, 2007). De acordo com estes resultados, a redução da ansiedade não poderia ser apontada como a responsável pela melhora clínica observada em pacientes submetidos a programas multidisciplinares. Mesmo assim acreditamos que a EIF apesar de não ter sido capaz de alterar significativamente os níveis de ansiedade no questionário IDATE, foi sim a responsável por reduzir a angústia e a insegurança dos pacientes em relação ao seu futuro, conforme relato de várias participantes (dados não mostrados). Isso provavelmente ocorreu pelo fato de os PES instruírem

os participantes sobre sua real condição de saúde, incentivá-los a buscarem a atingirem o sucesso terapêutico, além de permitirem uma troca incessante de experiência entre os envolvidos (Souza *et al.*, 2008; Souza *et al.*, 2009).

Já no que se refere às concentrações de cortisol, a EIF foi capaz de interferir significativamente nas concentrações de cortisol salivar nos horários de 8h e 17h. Durante o período de tratamento ocorreu uma elevação significativa dos níveis deste hormônio em pacientes que foram submetidos à EIF. Outros estudos já haviam demonstrado que intervenções não farmacológicas como Yoga (Curtis *et al.*, 2011) e exercícios em piscina associados à terapia cognitivo-comportamental (Bonifazi *et al.*, 2006) são capazes de aumentar os níveis de cortisol em pacientes com FM. Entretanto, este é o primeiro estudo a demonstrar tais resultados utilizando se exclusivamente de um PES.

A elevação dos níveis salivares de cortisol provavelmente foi benéfica aos pacientes, já que no início do estudo, estes apresentavam quadro de hipocortisolemia. Importante ressaltar que o hipocortisolismo já foi associado à presença de fadiga, distúrbios do sono e depressão, sintomas que frequentemente se manifestam em pacientes com FM (Wingenfeld *et al.*, 2010; Riva *et al.*, 2012). No entanto, no presente estudo não observamos uma correlação estatisticamente significativa entre o aumento do cortisol e a redução do escore no questionário FIQ, que engloba em seu escopo os principais sintomas da FM, como fadiga, distúrbios do sono, depressão, entre outros. Neste estudo observamos apenas uma tendência à correlação negativa, não confirmada estatisticamente, entre níveis de cortisol e a pontuação no FIQ, o que nos leva a acreditar que a melhora dos níveis de cortisol apesar de ter contribuído para a melhora clínica, não foi a única responsável por tal fenômeno. Também é importante frisar que não foi possível determinar se o

aumento dos níveis de cortisol foi causa ou consequência da melhora clínica verificada no FIQ.

Outro fator relevante na elevação dos níveis de cortisol é sua provável contribuição para o alívio da dor através de sua reconhecida atividade imunossupressora (Webster Marketon, J. I. e Glaser, R., 2008; Tak *et al.*, 2011; Cohen *et al.*, 2013). O cortisol é um hormônio capaz de suprimir a produção de várias citocinas pró-inflamatórias como, por exemplo, IL-1, TNF α e IL-6, entre outras (Webster Marketon, J. I. e Glaser, R., 2008; Tak *et al.*, 2011). Sabe-se que citocinas pró-inflamatórias podem induzir hiperalgesia através de alterações de propriedades axonais que ocasionam a redução do limiar sensorial das fibras nociceptivas, o que por sua vez, resulta na hiperexcitação das mesmas (Sommer e Kress, 2004; Zhang e An, 2007). Desta forma, através da elevação dos níveis de cortisol esperar-se-ia uma redução nos níveis de citocinas inflamatórias com consequente alívio da dor, no entanto, resultados sobre a relação entre níveis aumentados de citocinas pró-inflamatórias e a intensidade dor em pacientes com FM são por vezes contraditórios, ora confirmando esta relação (Ang *et al.*, 2011), ora descartando-a (Wang *et al.*, 2008), o que poderia ser explicado, pela questão da multifatorialidade etiológica e da grande variabilidade individual envolvida no quadro clínico da FM.

Em nosso estudo, não foi constatada a redução significativa das concentrações séricas de nenhuma das citocinas pró-inflamatórias analisadas (IL-2, IL-6, TNF, IFN γ e IL-17A) no momento do corte, contudo, apesar de não ter interferido nas concentrações plasmáticas das citocinas pró-inflamatórias, a EIF foi capaz de interferir significativamente nas concentrações das citocinas anti-inflamatórias IL-4 e IL-10 nos pacientes tratados, aumentando a razão citocinas anti-inflamatórias / citocinas pró-inflamatórias que se encontrava previamente reduzida

nesses indivíduos. Assim, podemos afirmar que a EIF apesar de não ter reduzido as concentrações de citocinas pró-inflamatórias, favoreceu o reequilíbrio entre as concentrações plasmáticas de citocinas anti-inflamatórias e pró-inflamatórias nos pacientes tratados. Este fato é clinicamente importante, já que para alguns autores o desequilíbrio entre citocinas anti-inflamatórias e pró-inflamatórias é o grande responsável pelo início e manutenção dos sintomas da FM (Wallace *et al.*, 2001; Uceyler *et al.*, 2011). Entretanto, é necessário ressaltar que o equilíbrio na expressão de citocinas se deve a um frágil sistema influenciado por vários fatores, intrínsecos e extrínsecos, tais como, a exposição a estímulos estressores, presença de depressão, a prática de atividade física, ao consumo de nicotina, medicamentos, dentre outros fatores (Üceyler *et al.*, 2006; Raison e Miller, 2011). Portanto, deve-se ressaltar que em humanos em condições não controladas, como as observadas neste estudo, torna-se muito difícil prever quais destes fatores influenciaram mais efetivamente nos resultados obtidos.

Também é preciso destacar que ao identificarmos altas concentrações de IL-4 em pacientes com FM, quando comparados aos controles, especulamos que essa poderia ser uma tentativa de contrabalancear as altas concentrações de citocinas pró-inflamatórias encontradas nesses pacientes como, por exemplo, as de IFN γ e IL-17A (Pernambuco *et al.*, 2013). Os dados relativos ao impacto da EIF sobre as concentrações de citocinas anti-inflamatórias fortalecem essa hipótese, já que nossos dados de correlação demonstram que a alteração ocorrida na razão entre citocinas anti-inflamatórias / citocinas pró-inflamatórias durante o período do estudo, parece ter sido influenciada principalmente pelo aumento dos níveis plasmáticos de IL-4. Esta citocina é capaz de induzir a fosforilação do fator de transcrição STAT6 inibindo a produção de diversas citocinas pró-inflamatórias por parte de macrófagos

e monócitos como, por exemplo, IL-1 β , IL-6, IL-8 e TNF- α (Illi *et al.*, 2012; Klementiev *et al.*, 2013).

Esses dados em conjunto, reforçam a hipótese de que o aumento nas concentrações de IL-4 foi um dos principais responsáveis pelo novo equilíbrio encontrado entre citocinas pró-inflamatórias e anti-inflamatórias após o tratamento com a EIF. O papel protetor de IL-4 é tão importante que o uso terapêutico dessa citocina vem sendo cogitado para o tratamento de condições inflamatórias crônicas (Klementiev *et al.*, 2013). Desse modo, a elevação dos níveis de IL-4 induzidas pela EIF provavelmente resultou em melhoras clínicas nos participantes desse estudo. Do mesmo modo, é provável que o aumento significativo dos níveis de IL-10 observados nos pacientes do grupo tratado, também tenha sido benéfico para estes pacientes, já que níveis reduzidos de IL-10 já foram associados a comportamentos depressivos (Holtzman *et al.*, 2012), fadiga crônica (Korenromp *et al.*, 2011) e hiperalgesia (Üçeyler *et al.*, 2006). Além do mais, o uso terapêutico tanto de IL-4 como de IL-10 está sendo testado com resultados satisfatórios em condições autoimunes como, por exemplo, a psoríase (Docke *et al.*, 2009; Ren *et al.*, 2009).

Os resultados referentes ao impacto da EIF sobre as concentrações de citocinas não puderam ser comparados a nenhum outro trabalho, pois não encontramos na literatura outro estudo com características semelhantes as do presente estudo. Neste estudo, não utilizamos um período de acompanhamento dos pacientes após o término da intervenção, desse modo não é possível prever se ao longo do tempo, o aumento dos níveis de citocinas anti-inflamatórias ocasionariam uma redução dos níveis das citocinas pró-inflamatórias. Em estudos futuros pretendemos estender o período de acompanhamento para esclarecer esta questão.

No que se refere às análises de correlação entre alterações ocorridas nos níveis salivares de cortisol e nos níveis plasmáticos das citocinas pró-inflamatórias durante o período de estudo, pudemos observar que não houve significância estatística (dados não mostrados), apesar de existir uma tendência a se correlacionarem negativamente. Mais uma vez estes dados podem estar sugerindo uma desregulação de múltiplos mecanismos neuroimunoendócrinos em pacientes com FM, já que a melhora de apenas um dos componentes do sistema, no caso o cortisol, não foi suficiente para reestabelecer a homeostasia nesses pacientes.

Outro componente da atividade neuroendócrina avaliado neste estudo foi a concentração urinária de 6-SMT. Nenhuma alteração significativa foi evidenciada nesta variável ao se comparar os grupos de pacientes que passaram ou não pela EIF. Isto pode sugerir que a produção de melatonina está muito mais relacionada à fatores extrínsecos como, o tempo e à intensidade de exposição à luz, do que a fatores intrínsecos, como por exemplo às alterações comportamentais adotadas pelas pacientes com FM após a participação na EIF. De fato, se a EIF tivesse ocasionado uma elevação nos níveis de 6-SMT, certamente os pacientes seriam clinicamente favorecidos, já que atualmente a melatonina sintetizada em laboratório é um dos tratamentos farmacológicos mais promissores para o tratamento da FM, podendo atuar como droga analgésica, anti-inflamatória, ansiolítica e antidepressiva (Reiter *et al.*, 2007; Hussain *et al.*, 2011).

Este estudo demonstrou que a EIF foi capaz de promover a melhora do estado geral de saúde dos pacientes com FM avaliada por meio do questionário FIQ e, que esta melhora não ocorreu apenas de forma subjetiva e sim apoiada por modificações fisiológicas e ou bioquímicas que beneficiaram as condições de saúde de seus participantes, como o aumento dos níveis de cortisol, de citocinas anti-

inflamatórias e da razão citocinas anti-inflamatórias / pró-inflamatórias. Sendo assim, os resultados deste trabalho apoiam fortemente a utilização deste tipo de intervenção no manejo da FM. Entretanto, o caráter pioneiro deste estudo associado à complexidade das inter-relações neuroimunoendócrinas e comportamentais presentes em pacientes com FM, impede-nos de fazermos afirmações mais abrangentes e detalhadas em relação às mudanças fisiológicas e ou bioquímicas proporcionadas pelos PES. Esperamos que este estudo possa servir de ponto de partida para novos trabalhos que busquem aprofundar esta discussão.

7 CONCLUSÕES

O desequilíbrio na razão citocinas anti-inflamatórias / citocinas pró-inflamatórias em pacientes com FM, reforça a hipótese de que a FM possa ser considerada uma condição clínica inflamatória sistêmica;

Os níveis significativamente elevados de IL-17A em pacientes com FM sugerem a existência de uma interface entre esta síndrome e a autoimunidade;

Os níveis reduzidos de 6-sulfatoximetatonina na urina coletada durante o período de 20h às 8h corroboram com a hipótese da presença de alterações neuroendócrinas em pacientes com FM;

Os níveis reduzidos de cortisol salivar às 8h, encontrados em pacientes com FM, apoiam a hipótese do envolvimento de alterações no funcionamento do eixo HPA na fisiopatologia da FM;

Os resultados das análises de correlação indicam a existência de inter-relações complexas entre os mecanismos neuroendócrinos, imunológicos e comportamentais que podem impactar na gênese e ou evolução da FM;

A EIF foi capaz de melhorar a qualidade de vida e o estado geral de saúde de pacientes com FM, ao reduzir significativamente a pontuação no questionário FIQ;

A EIF foi capaz de interferir significativamente sobre os níveis de duas citocinas anti-inflamatórias, IL-4 e IL-10, favorecendo o reequilíbrio da razão citocinas anti-inflamatórias / citocinas pró-inflamatórias em pacientes com FM, o que provavelmente os beneficiou clinicamente;

A EIF foi capaz de interferir significativamente sobre os níveis salivares de cortisol nos horários de 8h e 17h em pacientes com FM, o que além de atenuar o quadro de hipocortisolemismo apresentado no início do estudo, possivelmente contribuiu para a melhora clínica dos pacientes;

Em suma, encontramos evidências que sustentam fortemente a indicação da EIF como tratamento complementar para pacientes com diagnóstico de FM, já que este tipo de tratamento é capaz de contribuir para a melhora clínica dos pacientes não só de forma subjetiva, mas também de forma objetiva ao atuar diretamente sobre os mecanismos neuroendócrinos, imunológicos e comportamentais que participam da fisiopatologia da FM.

REFERÊNCIAS

ABELES, M.; ABELES, A. The New Criteria for Fibromyalgia: Evolution or Devolution? **Rheumatology**, v. 1, n. 1, 2011.

ABLIN, J. N.; COHEN, H.; NEUMANN, L.; KAPLAN, Z.; BUSKILA, D. Coping styles in fibromyalgia: effect of co-morbid posttraumatic stress disorder. **Rheumatol Int**, v. 28, n. 7, p. 649-56, May 2008.

AL-ALLAF, A. W.; OTTEWELL, L.; PULLAR, T. The prevalence and significance of positive antinuclear antibodies in patients with fibromyalgia syndrome: 2-4 years' follow-up. **Clin Rheumatol**, v. 21, n. 6, p. 472-7, Nov 2002.

ALOK, R.; DAS, S. K.; AGARWAL, G. G.; SALWAHAN, L.; SRIVASTAVA, R. Relationship of severity of depression, anxiety and stress with severity of fibromyalgia. **Clin Exp Rheumatol**, v. 29, n. 6 Suppl 69, p. S70-2, Nov-Dec 2011.

AMBRIZ-TUTUTI, M.; ROCHA-GONZALEZ, H. I.; CASTANEDA-CORRAL, G.; ARAIZA-SALDANA, C. I.; CARAM-SALAS, N. L.; CRUZ, S. L.; GRANADOS-SOTO, V. Role of opioid receptors in the reduction of formalin-induced secondary allodynia and hyperalgesia in rats. **Eur J Pharmacol**, v. 619, n. 1-3, p. 25-32, Oct 1 2009a.

AMBRIZ-TUTUTI, M.; ROCHA-GONZALEZ, H. I.; CRUZ, S. L.; GRANADOS-SOTO, V. Melatonin: a hormone that modulates pain. **Life Sci**, v. 84, n. 15-16, p. 489-98, Apr 10 2009b.

AMBROSI, A.; ESPINOSA, A.; WAHREN-HERLENIUS, M. IL-17: A new actor in IFN-driven systemic autoimmune diseases. **Eur J Immunol**, v. 42, n. 9, p. 2274-2284, 2012.

AMEL KASHIPAZ, M. R.; SWINDEN, D.; TODD, I.; POWELL, R. J. Normal production of inflammatory cytokines in chronic fatigue and fibromyalgia syndromes determined by intracellular cytokine staining in short-term cultured blood mononuclear cells. **Clin Exp Immunol**, v. 132, n. 2, p. 360-5, May 2003.

ANDRADE, S. C.; ARAUJO, A. G.; VILAR, M. J. [Back school for patients with non-specific chronic low-back pain: benefits from the association of an exercise program with patient's education]. **Acta Reumatol Port**, v. 33, n. 4, p. 443-50, 2008.

ANDREW, R.; PHILLIPS, D. I.; WALKER, B. R. Obesity and gender influence cortisol secretion and metabolism in man. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 83, n. 5, p. 1806-9, 1998.

ANG, D. C.; MOORE, M. N.; HILLIGOSS, J.; TABBEY, R. MCP-1 and IL-8 as pain biomarkers in fibromyalgia: a pilot study. **Pain Med**, v. 12, n. 8, p. 1154-61, Aug 2011.

ARNOLD, L. M.; CLAUW, D. J.; DUNEGAN, L. J.; TURK, D. C. A framework for fibromyalgia management for primary care providers. **Mayo Clin Proc**, v. 87, n. 5, p. 488-96, May 2012.

BAZZICHI, L.; ROSSI, A.; MASSIMETTI, G.; GIANNACCINI, G.; GIULIANO, T.; DE FEO, F.; CIAPPARELLI, A.; DELL'OSSO, L.; BOMBARDIERI, S. Cytokine patterns in fibromyalgia and their correlation with clinical manifestations. **Clin Exp Rheumatol**, v. 25, n. 2, p. 225-30, Mar-Apr 2007.

BAZZICHI, L.; ROSSI, A.; ZIRAFÀ, C.; MONZANI, F.; TOGNINI, S.; DARDANO, A.; SANTINI, F.; TONACCHERA, M.; DE SERVI, M.; GIACOMELLI, C.; DE FEO, F.; DOVERI, M.; MASSIMETTI, G.; BOMBARDIERI, S. Thyroid autoimmunity may represent a predisposition for the development of fibromyalgia? **Rheumatol Int**, v. 32, n. 2, p. 335-41, Feb 2012.

BAZZICHI, L.; SERNISSI, F.; CONSENSI, A.; GIACOMELLI, C.; SARZI-PUTTINI, P. Fibromyalgia: a critical digest of the recent literature. **Clin Exp Rheumatol**, v. 29, n. 6 Suppl 69, p. S1-11, Nov-Dec 2011.

BELLATO, E.; MARINI, E.; CASTOLDI, F.; BARBASETTI, N.; MATTEI, L.; BONASIA, D. E.; BLONNA, D. Fibromyalgia syndrome: etiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. **Pain Res Treat**, v. 2012, p. 426130, 2012.

BENNETT, R. The Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ): a review of its development, current version, operating characteristics and uses. **Clin Exp Rheumatol**, v. 23, n. 5 Suppl 39, p. S154-62, Sep-Oct 2005.

BENNETT, R. M.; COOK, D. M.; CLARK, S. R.; BURCKHARDT, C. S.; CAMPBELL, S. M. Hypothalamic-pituitary-insulin-like growth factor-I axis dysfunction in patients with fibromyalgia. **J Rheumatol**, v. 24, n. 7, p. 1384-9, Jul 1997.

BENNETT, R. M.; JONES, J.; TURK, D. C.; RUSSELL, I. J.; MATAALLANA, L. An internet survey of 2,596 people with fibromyalgia. **BMC Musculoskelet Disord**, v. 8, p. 27, 2007.

BENWELL, R. K.; LEE, D. R. Essential and synergistic roles of IL1 and IL6 in human Th17 differentiation directed by TLR ligand-activated dendritic cells. **Clin Immunol**, v. 134, n. 2, p. 178-87, Feb 2010.

BONIFAZI, M.; SUMAN, A. L.; CAMBIAGGI, C.; FELICI, A.; GRASSO, G.; LODI, L.; MENCARELLI, M.; MUSCETTOLA, M.; CARLI, G. Changes in salivary cortisol and corticosteroid receptor-alpha mRNA expression following a 3-week multidisciplinary treatment program in patients with fibromyalgia. **Psychoneuroendocrinology**, v. 31, n. 9, p. 1076-86, Oct 2006.

BRANCO, J. C.; BANNWARTH, B.; FAILDE, I.; ABELLO CARBONELL, J.; BLOTMAN, F.; SPAETH, M.; SARAIVA, F.; NACCI, F.; THOMAS, E.; CAUBERE, J. P.; LE LAY, K.; TAIEB, C.; MATUCCI-CERINIC, M. Prevalence of fibromyalgia: a survey in five European countries. **Semin Arthritis Rheum**, v. 39, n. 6, p. 448-53, Jun 2010.

BURCKHARDT, C. S.; CLARK, S. R.; BENNETT, R. M. The fibromyalgia impact questionnaire: development and validation. **J Rheumatol**, v. 18, n. 5, p. 728-33, May 1991.

BUSKILA, D.; COHEN, H. Comorbidity of fibromyalgia and psychiatric disorders. **Curr Pain Headache Rep**, v. 11, n. 5, p. 333-8, Oct 2007.

BUSKILA, D.; NEUMANN, L.; SIBIRSKI, D.; SHVARTZMAN, P. Awareness of diagnostic and clinical features of fibromyalgia among family physicians. **Fam Pract**, v. 14, n. 3, p. 238-41, Jun 1997.

BUSKILA, D.; SARZI-PUTTINI, P. Fibromyalgia and autoimmune diseases: the pain behind autoimmunity. **Isr Med Assoc J**, v. 10, n. 1, p. 77-8, Jan 2008.

CALANDRE, E. P.; RICO-VILLADEMOROS, F. The role of antipsychotics in the management of fibromyalgia. **CNS Drugs**, v. 26, n. 2, p. 135-53, Feb 1 2012.

CARVALHO, L. S.; CORREA, H.; SILVA, G. C.; CAMPOS, F. S.; BAIÃO, F. R.; RIBEIRO, L. S.; FARIA, A. M.; D'AVILA REIS, D. May genetic factors in fibromyalgia help to identify patients with differentially altered frequencies of immune cells? **Clin Exp Immunol**, v. 154, n. 3, p. 346-52, Dec 2008.

CARVALHO, M. A. P.; REGO, R. **Fibromialgia. In: Moreira e Carvalho. Reumatologia: diagnóstico e tratamento.** São Paulo: Medsis, 2001.

CARVALHO, M. A. P. R., R. **Reumatologia: Diagnóstico e Tratamento.** São Paulo: Medsi, 2001.

CARVER, C. S.; CONNOR-SMITH, J. Personality and coping. **Annu Rev Psychol**, v. 61, p. 679-704, 2010.

CARVILLE, S. F.; ARENDT-NIELSEN, S.; BLIDDAL, H.; BLOTMAN, F.; BRANCO, J. C.; BUSKILA, D.; DA SILVA, J. A.; DANNESKIOLD-SAMSOE, B.; DINCER, F.; HENRIKSSON, C.; HENRIKSSON, K. G.; KOSEK, E.; LONGLEY, K.; MCCARTHY, G. M.; PERROT, S.; PUSZCZEWICZ, M.; SARZI-PUTTINI, P.; SILMAN, A.; SPATH, M.; CHOY, E. H. EULAR evidence-based recommendations for the management of fibromyalgia syndrome. **Ann Rheum Dis**, v. 67, n. 4, p. 536-41, Apr 2008.

CAUMO, W.; LEVANDOVSKI, R.; HIDALGO, M. P. Preoperative anxiolytic effect of melatonin and clonidine on postoperative pain and morphine consumption in patients undergoing abdominal hysterectomy: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. **J Pain**, v. 10, n. 1, p. 100-8, Jan 2009.

CHECKLEY, S. The neuroendocrinology of depression and chronic stress. **Br Med Bull**, v. 52, n. 3, p. 597-617, Jul 1996.

CHOY, E. H.; ARNOLD, L. M.; CLAUW, D. J.; CROFFORD, L. J.; GLASS, J. M.; SIMON, L. S.; MARTIN, S. A.; STRAND, C. V.; WILLIAMS, D. A.; MEASE, P. J. Content and criterion validity of the preliminary core dataset for clinical trials in fibromyalgia syndrome. **J Rheumatol**, v. 36, n. 10, p. 2330-4, Oct 2009.

CHROUSOS, G. P. The HPA axis and the stress response. **Endocr Res**, v. 26, n. 4, p. 513-4, Nov 2000.

CHU, L.; LI, Q. The evaluation of adenotonsillectomy on TNF-alpha and IL-6 levels in obese children with obstructive sleep apnea. **Int J Pediatr Otorhinolaryngol**, v. 77, n. 5, p. 690-4, 2013.

CITERA, G.; ARIAS, M. A.; MALDONADO-COCCO, J. A.; LAZARO, M. A.; ROSEMFET, M. G.; BRUSCO, L. I.; SCHEINES, E. J.; CARDINALI, D. P. The effect of melatonin in patients with fibromyalgia: a pilot study. **Clin Rheumatol**, v. 19, n. 1, p. 9-13, 2000.

CLANCY, J.; MCVICAR, A. Homeostasis--the key concept to physiological control. Surgery, stress and metabolic homeostasis. **Br J Theatre Nurs**, v. 8, n. 3, p. 12-8, Jun 1998.

CNS/MS. Resolução 196/96: Diretrizes e Normas Reguladoras de Pesquisas Envolvendo Seres Humanos. Brasília: Ministério da Saúde 1996.

COHEN, M.; GRANGER, S.; FULLER-THOMSON, E. The Association Between Bereavement and Biomarkers of Inflammation. **Behav Med**, v. 22, p. 22, 2013.

CORDERO, M. D.; ALCOCER-GOMEZ, E.; CANO-GARCIA, F. J.; DE MIGUEL, M.; SANCHEZ-ALCAZAR, J. A.; MORENO FERNANDEZ, A. M. [Low levels of serotonin in serum correlates with severity of fibromyalgia]. **Med Clin (Barc)**, v. 135, n. 14, p. 644-6, Nov 13 2010.

COSIO, D.; LIN, E. H. Effects of a pain education program for veterans with chronic, noncancer pain: a pilot study. **J Pain Palliat Care Pharmacother**, v. 27, n. 4, p. 340-9, 2013.

CROFFORD, L. J.; CLAUW, D. J. Fibromyalgia: where are we a decade after the American College of Rheumatology classification criteria were developed? **Arthritis Rheum**, v. 46, n. 5, p. 1136-8, May 2002.

CROFFORD, L. J.; YOUNG, E. A.; ENGLEBERG, N. C.; KORSZUN, A.; BRUCKSCH, C. B.; MCCLURE, L. A.; BROWN, M. B.; DEMITRACK, M. A. Basal circadian and pulsatile ACTH and cortisol secretion in patients with fibromyalgia and/or chronic fatigue syndrome. **Brain Behav Immun**, v. 18, n. 4, p. 314-25, Jul 2004.

CUA, D. J.; TATO, C. M. Innate IL-17-producing cells: the sentinels of the immune system. **Nat Rev Immunol**, v. 10, n. 7, p. 479-89, Jul 2010.

CURFS, J. H.; MEIS, J. F.; HOOGKAMP-KORSTANJE, J. A. A primer on cytokines: sources, receptors, effects, and inducers. **Clin Microbiol Rev**, v. 10, p. 742-780, 1997.

CURTIS, K.; OSADCHUK, A.; KATZ, J. An eight-week yoga intervention is associated with improvements in pain, psychological functioning and mindfulness, and changes in cortisol levels in women with fibromyalgia. **J Pain Res**, v. 4, p. 189-201, 2011.

DADABHOY, D.; CROFFORD, L. J.; SPAETH, M.; RUSSELL, I. J.; CLAUW, D. J. Biology and therapy of fibromyalgia. Evidence-based biomarkers for fibromyalgia syndrome. **Arthritis Res Ther**, v. 10, n. 4, p. 211, 2008.

DE OLIVEIRA, C. M.; SAKATA, R. K.; ISSY, A. M.; GEROLA, L. R.; SALOMAO, R. Cytokines and pain. **Rev Bras Anesthesiol**, v. 61, n. 2, p. 255-9, 260-5, 137-42, Mar-Apr 2011.

DI FRANCO, M.; IANNUCELLI, C.; VALESINI, G. Neuroendocrine immunology of fibromyalgia. **Ann N Y Acad Sci**, v. 1193, p. 84-90, Apr 2010.

DOCKE, W. D.; ASADULLAH, K.; BELBE, G.; EBELING, M.; HOFlich, C.; FRIEDRICH, M.; STERRY, W.; VOLK, H. D. Comprehensive biomarker monitoring in cytokine therapy: heterogeneous, time-dependent, and persisting immune effects of interleukin-10 application in psoriasis. **J Leukoc Biol**, v. 85, n. 3, p. 582-93, Mar 2009.

DOREAU, A.; BELOT, A.; BASTID, J.; RICHE, B.; TRESOL-BIEMONT, M. C.; RANCHIN, B.; FABIEN, N.; COCHAT, P.; POUTEIL-NOBLE, C.; TROLLIET, P.; DURIEU, I.; TEBIB, J.; KASSAI, B.; ANSIEAU, S.; PUISIEUX, A.; ELIAOU, J. F.; BONNEFOY-BERARD, N. Interleukin 17 acts in synergy with B cell-activating factor to influence B cell biology and the pathophysiology of systemic lupus erythematosus. **Nat Immunol**, v. 10, n. 7, p. 778-85, Jul 2009.

DOS SANTOS, E. B.; QUINTANS JUNIOR, L. J.; FRAGA, B. P.; MACIEIRA, J. C.; BONJARDIM, L. R. [An evaluation of anxiety and depression symptoms in fibromyalgia]. **Rev Esc Enferm USP**, v. 46, n. 3, p. 590-6, Jun 2012.

DUNNE, F. J.; DUNNE, C. A. Fibromyalgia syndrome and depression: common pathways. **Br J Hosp Med (Lond)**, v. 73, n. 4, p. 211-7, Apr 2012.

EPSTEIN, S. A.; KAY, G.; CLAUW, D.; HEATON, R.; KLEIN, D.; KRUPP, L.; KUCK, J.; LESLIE, V.; MASUR, D.; WAGNER, M.; WAID, R.; ZISOOK, S. Psychiatric disorders in patients with fibromyalgia. A multicenter investigation. **Psychosomatics**, v. 40, n. 1, p. 57-63, Jan-Feb 1999.

FENG, J.; ZHANG, Z.; WU, X.; MAO, A.; CHANG, F.; DENG, X.; GAO, H.; OUYANG, C.; DERY, K. J.; LE, K.; LONGMATE, J.; MAREK, C.; ST AMAND, R. P.; KRONTIRIS, T. G.; SHIVELY, J. E. Discovery of potential new gene variants and inflammatory cytokine associations with fibromyalgia syndrome by whole exome sequencing. **PLoS One**, v. 8, n. 6, p. e65033, 2013.

FITZCHARLES, M. A.; BOULOS, P. Inaccuracy in the diagnosis of fibromyalgia syndrome: analysis of referrals. **Rheumatology (Oxford)**, v. 42, n. 2, p. 263-7, Feb 2003.

FOSSIEZ, F.; DJOSSOU, O.; CHOMARAT, P.; FLORES-ROMO, L.; AIT-YAHIA, S.; MAAT, C.; PIN, J. J.; GARRONE, P.; GARCIA, E.; SAELAND, S.; BLANCHARD, D.; GAILLARD, C.; DAS MAHAPATRA, B.; ROUVIER, E.; GOLSTEIN, P.; BANCHEREAU, J.; LEBECQUE, S. T cell interleukin-17 induces stromal cells to produce proinflammatory and hematopoietic cytokines. **J Exp Med**, v. 183, n. 6, p. 2593-603, Jun 1 1996.

GARCIA, J. J.; CIDONCHA, A.; BOTE, M. E.; HINCHADO, M. D.; ORTEGA, E. Altered profile of chemokines in fibromyalgia patients. **Ann Clin Biochem**, v. 8, p. 8, 2013.

GEENEN, R.; VAN OOIJEN-VAN DER LINDEN, L.; LUMLEY, M. A.; BIJLSMA, J. W.; VAN MIDDENDORP, H. The match-mismatch model of emotion processing styles and emotion regulation strategies in fibromyalgia. **J Psychosom Res**, v. 72, n. 1, p. 45-50, Jan 2012.

GEISS, A.; ROHLEDER, N.; ANTON, F. Evidence for an association between an enhanced reactivity of interleukin-6 levels and reduced glucocorticoid sensitivity in patients with fibromyalgia. **Psychoneuroendocrinology**, v. 37, n. 5, p. 671-84, May 2012.

GERMAIN, R. N. Maintaining system homeostasis: the third law of Newtonian immunology. **Nat Immunol**, v. 13, n. 10, p. 902-6, Oct 2012.

GIFFORD, A. L.; SENGUPTA, S. Self-management health education for chronic HIV infection. **AIDS Care**, v. 11, n. 1, p. 115-30, 1999.

GILMAN, A.; GOODMAN, L.; HARDMAN, J. G.; LIMBIRD, L. E. **The pharmacological basis of therapeutics**. New York: McGraw-Hill, 2001.

GOLD, R. G.; MINER, K. R. Report of the 2000 Joint Committee on Health Education and Promotion Terminology. **American Journal of Health Education**, v. 32, n. 2, p. 89-103, 2001.

GOLDENBERG, D. L.; BURCKHARDT, C.; CROFFORD, L. Management of fibromyalgia syndrome. **JAMA**, v. 292, n. 19, p. 2388-95, Nov 17 2004.

GOUDKOVA, L. K. The physiological homeostasis of human populations in variable environments. **J Physiol Anthropol Appl Human Sci**, v. 24, n. 4, p. 301-6, Jul 2005.

GRIEP, E. N.; BOERSMA, J. W.; LENTJES, E. G.; PRINS, A. P.; VAN DER KORST, J. K.; DE KLOET, E. R. Function of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in patients with fibromyalgia and low back pain. **J Rheumatol**, v. 25, n. 7, p. 1374-81, Jul 1998.

GUR, A.; CEVIK, R.; NAS, K.; COLPAN, L.; SARAC, S. Cortisol and hypothalamic-pituitary-gonadal axis hormones in follicular-phase women with fibromyalgia and chronic fatigue syndrome and effect of depressive symptoms on these hormones. **Arthritis Res Ther**, v. 6, n. 3, p. R232-8, 2004.

GUR, A.; KARAKOC, M.; NAS, K.; REMZI; CEVIK; DENLI, A.; SARAC, J. Cytokines and depression in cases with fibromyalgia. **J Rheumatol**, v. 29, n. 2, p. 358-61, Feb 2002.

HALLER, L. [Stress, cortisone and homeostasis. Adrenal cortex hormones and physiological equilibrium, 1936-1960]. **NTM**, v. 18, n. 2, p. 169-95, 2010.

HARRINGTON, L. E.; HATTON, R. D.; MANGAN, P. R.; TURNER, H.; MURPHY, T. L.; MURPHY, K. M.; WEAVER, C. T. Interleukin 17-producing CD4+ effector T cells develop via a lineage distinct from the T helper type 1 and 2 lineages. **Nat Immunol**, v. 6, n. 11, p. 1123-32, Nov 2005.

HARTWELL, K. J.; MORAN-SANTA MARIA, M. M.; TWAL, W. O.; SHAFTMAN, S.; DESANTIS, S. M.; MCRAE-CLARK, A. L.; BRADY, K. T. Association of elevated cytokines with childhood adversity in a sample of healthy adults. **J Psychiatr Res**, v. 47, n. 5, p. 604-10, 2013.

HASSETT, A. L.; GEVIRTZ, R. N. Nonpharmacologic treatment for fibromyalgia: patient education, cognitive-behavioral therapy, relaxation techniques, and complementary and alternative medicine. **Rheum Dis Clin North Am**, v. 35, n. 2, p. 393-407, May 2009.

HASSETT, A. L.; WILLIAMS, D. A. Non-pharmacological treatment of chronic widespread musculoskeletal pain. **Best Pract Res Clin Rheumatol**, v. 25, n. 2, p. 299-309, Apr 2011.

HAUSER, W.; WOLFE, F.; TOLLE, T.; UCEYLER, N.; SOMMER, C. The role of antidepressants in the management of fibromyalgia syndrome: a systematic review and meta-analysis. **CNS Drugs**, v. 26, n. 4, p. 297-307, Apr 1 2012.

HENCH, P. K.; MITLER, M. M. Fibromyalgia. 1. Review of a common rheumatologic syndrome. **Postgrad Med**, v. 80, n. 7, p. 47-56, Nov 15 1986.

HERNANZ, W.; VALENZUELA, A.; QUIJADA, J.; GARCIA, A.; DE LA IGLESIA, J. L.; GUTIERREZ, A.; POVEDANO, J.; MORENO, I.; SANCHEZ, B. Lymphocyte subpopulations in patients with primary fibromyalgia. **J Rheumatol**, v. 21, n. 11, p. 2122-4, Nov 1994.

HOLTZMAN, S.; ABBEY, S. E.; CHAN, C.; BARGMAN, J. M.; STEWART, D. E. A Genetic Predisposition to Produce Low Levels of IL-10 is Related to Depressive Symptoms: A Pilot Study of Patients with End Stage Renal Disease. **Psychosomatics**, v. 53, n. 2, p. 155-161, 2012.

HOOTEN, W. M.; QU, W.; TOWNSEND, C. O.; JUDD, J. W. Effects of strength vs aerobic exercise on pain severity in adults with fibromyalgia: a randomized equivalence trial. **Pain**, v. 153, n. 4, p. 915-23, Apr 2012.

HORI, H.; OZEKI, Y.; TERAISHI, T.; MATSUO, J.; KAWAMOTO, Y.; KINOSHITA, Y.; SUTO, S.; TERADA, S.; HIGUCHI, T.; KUNUGI, H. Relationships between psychological distress, coping styles, and HPA axis reactivity in healthy adults. **J Psychiatr Res**, v. 44, n. 14, p. 865-73, 2010.

HORI, H.; TERAISHI, T.; OTA, M.; HATTORI, K.; MATSUO, J.; KINOSHITA, Y.; ISHIDA, I.; NAGASHIMA, A.; KOGA, N.; HIGUCHI, T.; KUNUGI, H. Psychological coping in depressed outpatients: Association with cortisol response to the combined dexamethasone/CRH test. **J Affect Disord**, v. 152–154, n. 0, p. 441-447, 2014.

HUSSAIN, S. A.; AL, K., II; JASIM, N. A.; GORIAL, F. I. Adjuvant use of melatonin for treatment of fibromyalgia. **J Pineal Res**, v. 50, n. 3, p. 267-71, Apr 2011.

IANNUCELLI, C.; DI FRANCO, M.; ALESSANDRI, C.; GUZZO, M. P.; CROIA, C.; DI SABATO, F.; FOTI, M.; VALESINI, G. Pathophysiology of fibromyalgia. **Ann N Y Acad Sci**, v. 1193, n. 1, p. 78-83, 2010a.

IANNUCELLI, C.; DI FRANCO, M.; ALESSANDRI, C.; GUZZO, M. P.; CROIA, C.; DI SABATO, F.; FOTI, M.; VALESINI, G. Pathophysiology of fibromyalgia: a comparison with the tension-type headache, a localized pain syndrome. **Ann N Y Acad Sci**, v. 1193, p. 78-83, Apr 2010b.

IBGE. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística: Formiga - Minas Gerais. <http://www.ibge.gov.br/cidadesat/default.php>, 2006.

IGA. Instituto de Geociências Aplicadas: a cidade de Formiga-MG. http://www.iga.br/mapas/cqi/iga_000.php, 2006.

ILLI, J.; MIASKOWSKI, C.; COOPER, B.; LEVINE, J. D.; DUNN, L.; WEST, C.; DODD, M.; DHRUVA, A.; PAUL, S. M.; BAGGOTT, C.; CATALDO, J.; LANGFORD, D.; SCHMIDT, B.; AOUIZERAT, B. E. Association between pro- and anti-inflammatory cytokine genes and a symptom cluster of pain, fatigue, sleep disturbance, and depression. **Cytokine**, v. 58, n. 3, p. 437-447, 2012.

INANICI, F.; YUNUS, M. B. History of fibromyalgia: past to present. **Curr Pain Headache Rep**, v. 8, n. 5, p. 369-78, Oct 2004.

IRWIN, M. R. Human psychoneuroimmunology: 20 years of discovery. **Brain Behav Immun**, v. 22, n. 2, p. 129-39, Feb 2008.

KADETOFF, D.; KOSEK, E. Evidence of reduced sympatho-adrenal and hypothalamic-pituitary activity during static muscular work in patients with fibromyalgia. **J Rehabil Med**, v. 42, n. 8, p. 765-72, Sep 2010.

KASHIKAR-ZUCK, S.; FLOWERS, S. R.; STROTMAN, D.; SIL, S.; TING, T. V.; SCHIKLER, K. N. Physical activity monitoring in adolescents with juvenile fibromyalgia: findings from a clinical trial of cognitive-behavioral therapy. **Arthritis Care Res (Hoboken)**, v. 65, n. 3, p. 398-405, Mar 2013a.

KASHIKAR-ZUCK, S.; SIL, S.; LYNCH-JORDAN, A. M.; TING, T. V.; PEUGH, J.; SCHIKLER, K. N.; HASHKES, P. J.; ARNOLD, L. M.; PASSO, M.; RICHARDS-MAUZE, M. M.; POWERS, S. W.; LOVELL, D. J. Changes in pain coping, catastrophizing, and coping efficacy after cognitive-behavioral therapy in children and adolescents with juvenile fibromyalgia. **J Pain**, v. 14, n. 5, p. 492-501, May 2013b.

KAUFMANN, I.; EISNER, C.; RICHTER, P.; HUGE, V.; BEYER, A.; CHOUKER, A.; SCHELLING, G.; THIEL, M. Lymphocyte subsets and the role of TH1/TH2 balance in stressed chronic pain patients. **Neuroimmunomodulation**, v. 14, n. 5, p. 272-80, 2007.

KIM, H.; KIM, J. Y.; SONG, H. S.; PARK, K. U.; MUN, K. C.; HA, E. Grape seed proanthocyanidin extract inhibits interleukin-17-induced interleukin-6 production via MAPK pathway in human pulmonary epithelial cells. **Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol**, v. 383, n. 6, p. 555-62, Jun 2011.

KLEMENT, A.; HAUSER, W.; BRUCKLE, W.; EIDMANN, U.; FELDE, E.; HERRMANN, M.; KUHN-BECKER, H.; OFFENBACHER, M.; SETTAN, M.; SCHILTENWOLF, M.; VON WACHTER, M.; EICH, W. [Principles of treatment, coordination of medical care and patient education in fibromyalgia syndrome and chronic widespread pain]. **Schmerz**, v. 22, n. 3, p. 283-94, Jun 2008.

KLEMENTIEV, B.; ENEVOLDSEN, M. N.; LI, S.; CARLSSON, R.; LIU, Y.; ISSAZADEH-NAVIKAS, S.; BOCK, E.; BEREZIN, V. Antiinflammatory properties of a peptide derived from interleukin-4. **Cytokine**, v. 64, n. 1, p. 112-21, Oct 2013.

KLERMAN, E. B.; GOLDENBERG, D. L.; BROWN, E. N.; MALISZEWSKI, A. M.; ADLER, G. K. Circadian rhythms of women with fibromyalgia. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 86, n. 3, p. 1034-9, Mar 2001.

KOPP, C.; VOGEL, E.; RETTORI, M. C.; DELAGRANGE, P.; RENARD, P.; LESIEUR, D.; MISSLIN, R. Antagonistic effects of S 22153, a new mt1 and MT2 receptor ligand, on the neophobia-reducing properties of melatonin in BALB/c mice. **Pharmacol Biochem Behav**, v. 64, n. 1, p. 131-6, Sep 1999.

KORENROMP, I. H. E.; GRUTTERS, J. C.; VAN DEN BOSCH, J. M. M.; ZANEN, P.; KAVELAARS, A.; HEIJNEN, C. J. Reduced Th2 cytokine production by sarcoidosis patients in clinical remission with chronic fatigue. **Brain Behav Immun**, v. 25, n. 7, p. 1498-1502, 2011.

KORN, T.; BETTELLI, E.; OUKKA, M.; KUCHROO, V. K. IL-17 and Th17 Cells. **Annu Rev Immunol**, v. 27, p. 485-517, 2009.

KORSZUN, A.; SACKETT-LUNDEEN, L.; PAPADOPOULOS, E.; BRUCKSCH, C.; MASTERSON, L.; ENGELBERG, N. C.; HAUS, E.; DEMITRACK, M. A.; CROFFORD, L. Melatonin levels in women with fibromyalgia and chronic fatigue syndrome. **J Rheumatol**, v. 26, n. 12, p. 2675-80, Dec 1999.

KORTE, S. M.; BOUWS, G. A.; KOOLHAAS, J. M.; BOHUS, B. Neuroendocrine and behavioral responses during conditioned active and passive behavior in the defensive burying/probe avoidance paradigm: effects of ipsapirone. **Physiol Behav**, v. 52, n. 2, p. 355-61, Aug 1992.

KOSHY, P. J.; HENDERSON, N.; LOGAN, C.; LIFE, P. F.; CAWSTON, T. E.; ROWAN, A. D. Interleukin 17 induces cartilage collagen breakdown: novel synergistic effects in combination with proinflammatory cytokines. **Ann Rheum Dis**, v. 61, n. 8, p. 704-13, Aug 2002.

KOTTER, I.; NEUSCHELER, D.; GUNAYDIN, I.; WERNET, D.; KLEIN, R. Is there a predisposition for the development of autoimmune diseases in patients with fibromyalgia? Retrospective analysis with long term follow-up. **Rheumatol Int**, v. 27, n. 11, p. 1031-9, Sep 2007.

KRALJ-FISER, S.; SCHEIBER, I. B.; BLEJEC, A.; MOESTL, E.; KOTRSCHAL, K. Individualities in a flock of free-roaming greylag geese: behavioral and physiological consistency over time and across situations. **Horm Behav**, v. 51, n. 2, p. 239-48, Feb 2007.

LANDIS, C. A.; LENTZ, M. J.; TSUJI, J.; BUCHWALD, D.; SHAVER, J. L. Pain, psychological variables, sleep quality, and natural killer cell activity in midlife women with and without fibromyalgia. **Brain Behav Immun**, v. 18, n. 4, p. 304-13, Jul 2004.

LASTE, G.; DE MACEDO, I. C.; RIPOLL ROZISKY, J.; RIBEIRO DA SILVA, F.; CAUMO, W.; TORRES, I. L. Melatonin administration reduces inflammatory pain in rats. **J Pain Res**, v. 5, p. 359-62, 2012.

LEMSTRA, M.; OLSZYNSKI, W. P. The effectiveness of multidisciplinary rehabilitation in the treatment of fibromyalgia: a randomized controlled trial. **Clin J Pain**, v. 21, n. 2, p. 166-74, Mar-Apr 2005.

LIPP, M. E. N. O modelo quadrifásico do estresse. In: LIPP, M. E. N. (Ed.). **Mecanismos neuropsicofisiológicos do stress: teoria e aplicações clínicas**. São Paulo: Casa do Psicólogo, 2003.

LITTLEJOHN, G. O. Balanced treatments for fibromyalgia. **Arthritis Rheum**, v. 50, n. 9, p. 2725-9, Sep 2004.

LIU, Y.; HO, R. C.; MAK, A. The role of interleukin (IL)-17 in anxiety and depression of patients with rheumatoid arthritis. **Int J Rheum Dis**, v. 15, n. 2, p. 183-7, Apr 2012.

LONG, C. O. Pain management education in long-term care: it can make a difference. **Pain Manag Nurs**, v. 14, n. 4, p. 220-7, 2013.

LU, Y.; FENG, L.; NYUNT, M. S.; YAP, K. B.; NG, T. P. Systemic inflammation, depression and obstructive pulmonary function: a population-based study. **Respir Res**, v. 14, n. 53, p. 1465-9921, 2013.

MACEDO, J. A.; HESSE, J.; TURNER, J. D.; AMMERLAAN, W.; GIERENS, A.; HELLHAMMER, D. H.; MULLER, C. P. Adhesion molecules and cytokine expression in fibromyalgia patients: increased L-selectin on monocytes and neutrophils. **J Neuroimmunol**, v. 188, n. 1-2, p. 159-66, Aug 2007.

MANNERKORPI, K.; AHLMEN, M.; EKDAHL, C. Six- and 24-month follow-up of pool exercise therapy and education for patients with fibromyalgia. **Scand J Rheumatol**, v. 31, n. 5, p. 306-10, 2002.

MANNERKORPI, K.; NYBERG, B.; AHLMEN, M.; EKDAHL, C. Pool exercise combined with an education program for patients with fibromyalgia syndrome. A prospective, randomized study. **J Rheumatol**, v. 27, n. 10, p. 2473-81, Oct 2000.

MARQUES, A. P.; SANTOS, A. M. B.; ASSUMPÇÃO, A.; MATSUTANI, L. A.; LAGE, L. V.; PEREIRA, C. A. B. Validação da versão brasileira do Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ). **Rev Bras Reumatol**, v. 46, p. 24-31, 2006.

MASRUHA, M. R.; LIN, J.; DE SOUZA VIEIRA, D. S.; MINETT, T. S.; CIPOLLANETO, J.; ZUKERMAN, E.; VILANOVA, L. C.; PERES, M. F. Urinary 6-sulphatoxymelatonin levels are depressed in chronic migraine and several comorbidities. **Headache**, v. 50, n. 3, p. 413-9, Mar 2010.

MAYO, J. C.; SAINZ, R. M.; TAN, D. X.; HARDELAND, R.; LEON, J.; RODRIGUEZ, C.; REITER, R. J. Anti-inflammatory actions of melatonin and its metabolites, N1-acetyl-N2-formyl-5-methoxykynuramine (AFMK) and N1-acetyl-5-methoxykynuramine (AMK), in macrophages. **J Neuroimmunol**, v. 165, n. 1-2, p. 139-49, Aug 2005.

MCGEACHY, M. J.; BAK-JENSEN, K. S.; CHEN, Y.; TATO, C. M.; BLUMENSCHNEIN, W.; MCCLANAHAN, T.; CUA, D. J. TGF-beta and IL-6 drive the production of IL-17 and IL-10 by T cells and restrain T(H)-17 cell-mediated pathology. **Nat Immunol**, v. 8, n. 12, p. 1390-7, Dec 2007.

MCLEAN, S. A.; WILLIAMS, D. A.; HARRIS, R. E.; KOP, W. J.; GRONER, K. H.; AMBROSE, K.; LYDEN, A. K.; GRACELY, R. H.; CROFFORD, L. J.; GEISSER, M. E.; SEN, A.; BISWAS, P.; CLAUW, D. J. Momentary relationship between cortisol secretion and symptoms in patients with fibromyalgia. **Arthritis Rheum**, v. 52, n. 11, p. 3660-9, Nov 2005.

MCNAMEE, K. E.; ALZABIN, S.; HUGHES, J. P.; ANAND, P.; FELDMANN, M.; WILLIAMS, R. O.; INGLIS, J. J. IL-17 induces hyperalgesia via TNF-dependent neutrophil infiltration. **Pain**, v. 152, n. 8, p. 1838-45, Aug 2011.

MEASE, P. J.; DUNDON, K.; SARZI-PUTTINI, P. Pharmacotherapy of fibromyalgia. **Best Pract Res Clin Rheumatol**, v. 25, n. 2, p. 285-97, Apr 2011.

MENG, X.; ZHANG, Y.; LAO, L.; SAITO, R.; LI, A.; BACKMAN, C. M.; BERMAN, B. M.; REN, K.; WEI, P. K.; ZHANG, R. X. Spinal interleukin-17 promotes thermal hyperalgesia and NMDA NR1 phosphorylation in an inflammatory pain rat model. **Pain**, v. 154, n. 2, p. 294-305, Feb 2013.

MIELIAUSKAITE, D.; DUMALAKIENE, I.; RUGIENE, R.; MACKIEWICZ, Z. Expression of IL-17, IL-23 and their receptors in minor salivary glands of patients with primary Sjogren's syndrome. **Clin Dev Immunol**, v. 2012, p. 187258, 2012.

MOK, M. Y.; WU, H. J.; LO, Y.; LAU, C. S. The relation of interleukin 17 (IL-17) and IL-23 to Th1/Th2 cytokines and disease activity in systemic lupus erythematosus. **J Rheumatol**, v. 37, n. 10, p. 2046-52, Oct 2010.

MORK, P. J.; NILSEN, T. I. Sleep problems and risk of fibromyalgia: longitudinal data on an adult female population in Norway. **Arthritis Rheum**, v. 64, n. 1, p. 281-4, Jan 2012.

MOTZER, S. A.; HERTIG, V. Stress, stress response, and health. **Nurs Clin North Am**, v. 39, n. 1, p. 1-17, Mar 2004.

MUNGUIA-IZQUIERDO, D.; LEGAZ-ARRESE, A. Assessment of the effects of aquatic therapy on global symptomatology in patients with fibromyalgia syndrome: a randomized controlled trial. **Arch Phys Med Rehabil**, v. 89, n. 12, p. 2250-7, Dec 2008.

MUTSUURA, H.; KANBARA, K.; FUKUNAGA, M.; YAMAMOTO, K.; BAN, I.; KITAMURA, K.; NAKAI, Y. Depression and anxiety correlate differently with salivary free cortisol in the morning in patients with functional somatic syndrome. **Appl Psychophysiol Biofeedback**, v. 34, n. 4, p. 291-8, Dec 2009.

NISHIHARA, M.; OGURA, H.; UEDA, N.; TSURUOKA, M.; KITABAYASHI, C.; TSUJI, F.; AONO, H.; ISHIHARA, K.; HUSEBY, E.; BETZ, U. A.; MURAKAMI, M.; HIRANO, T. IL-6-gp130-STAT3 in T cells directs the development of IL-17+ Th with a minimum effect on that of Treg in the steady state. **Int Immunol**, v. 19, n. 6, p. 695-702, Jun 2007.

NISHIKAI, M.; TOMOMATSU, S.; HANKINS, R. W.; TAKAGI, S.; MIYACHI, K.; KOSAKA, S.; AKIYA, K. Autoantibodies to a 68/48 kDa protein in chronic fatigue syndrome and primary fibromyalgia: a possible marker for hypersomnia and cognitive disorders. **Rheumatology (Oxford)**, v. 40, n. 7, p. 806-10, Jul 2001.

NOORDENBOS, T.; YEREMENKO, N.; GOFITA, I.; VAN DE SANDE, M.; TAK, P. P.; CANETE, J. D.; BAETEN, D. Interleukin-17-positive mast cells contribute to synovial inflammation in spondylarthritis. **Arthritis Rheum**, v. 64, n. 1, p. 99-109, Jan 2012.

NOSEDA, R.; HERNANDEZ, A.; VALLADARES, L.; MONDACA, M.; LAURIDO, C.; SOTO-MOYANO, R. Melatonin-induced inhibition of spinal cord synaptic potentiation in rats is MT2 receptor-dependent. **Neurosci Lett**, v. 360, n. 1-2, p. 41-4, Apr 22 2004.

OKIFUJI, A.; BRADSHAW, D. H.; OLSON, C. Evaluating obesity in fibromyalgia: neuroendocrine biomarkers, symptoms, and functions. **Clin Rheumatol**, v. 28, n. 4, p. 475-8, Apr 2009.

OKIFUJI, A.; TURK, D. C. Stress and psychophysiological dysregulation in patients with fibromyalgia syndrome. **Appl Psychophysiol Biofeedback**, v. 27, n. 2, p. 129-41, Jun 2002.

ORTEGA, E.; BOTE, M. E.; GIRALDO, E.; GARCIA, J. J. Aquatic exercise improves the monocyte pro- and anti-inflammatory cytokine production balance in fibromyalgia patients. **Scand J Med Sci Sports**, v. 22, n. 1, p. 104-12, Feb 2012.

OSTERBERG, K.; KARLSON, B.; HANSEN, A. M. Cognitive performance in patients with burnout, in relation to diurnal salivary cortisol. **Stress**, v. 12, n. 1, p. 70-81, 2009.

OZURA, A.; IHAN, A.; MUSEK, J. Can the big five factors of personality predict lymphocyte counts? **Psychiatr Danub**, v. 24, n. 1, p. 66-72, Mar 2012.

PACE, T. W.; HEIM, C. M. A short review on the psychoneuroimmunology of posttraumatic stress disorder: from risk factors to medical comorbidities. **Brain Behav Immun**, v. 25, n. 1, p. 6-13, Jan 2011.

PAPADIMITRIOU, A.; PRIFTIS, K. N. Regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. **Neuroimmunomodulation**, v. 16, n. 5, p. 265-71, 2009.

PAVLOV, A. S. [Physiological mechanisms of homeostasis in stress in humans]. **Fiziol Cheloveka**, v. 27, n. 1, p. 65-73, Jan-Feb 2001.

PERMPOONPUTTANA, K.; GOVITRAPONG, P. The anti-inflammatory effect of melatonin on methamphetamine-induced proinflammatory mediators in human neuroblastoma dopamine SH-SY5Y cell lines. **Neurotox Res**, v. 23, n. 2, p. 189-99, Feb 2013.

PERNAMBUCO, A. P.; SCHETINO, L. P.; ALVIM, C. C.; MURAD, C. M.; VIANA, R. S.; CARVALHO, L. S.; REIS, D. A. Increased levels of IL-17A in patients with fibromyalgia. **Clin Exp Rheumatol**, Sep 10 2013.

PICHAVANT, M.; GOYA, S.; MEYER, E. H.; JOHNSTON, R. A.; KIM, H. Y.; MATANGKASOMBUT, P.; ZHU, M.; IWAKURA, Y.; SAVAGE, P. B.; DEKRUYFF, R. H.; SHORE, S. A.; UMETSU, D. T. Ozone exposure in a mouse model induces airway hyperreactivity that requires the presence of natural killer T cells and IL-17. **J Exp Med**, v. 205, n. 2, p. 385-93, Feb 18 2008.

PRESS, J.; PHILLIP, M.; NEUMANN, L.; BARAK, R.; SEGEV, Y.; ABU-SHAKRA, M.; BUSKILA, D. Normal melatonin levels in patients with fibromyalgia syndrome. **J Rheumatol**, v. 25, n. 3, p. 551-5, Mar 1998.

RAISON, C. L.; MILLER, A. H. Is Depression an Inflammatory Disorder? **Current Psychiatry Reports**, v. 13 n. 6, p. 467-475, December 2011 2011.

REIS, M. D. J. D. D.; RABELO, L. Z. Fibromialgia e estresse: explorando relações. **Temas em Psicologia**, v. 18, p. 399-414, 2010.

REITER, R. J.; ACUNA-CASTROVIEJO, D.; TAN, D. X. Melatonin therapy in fibromyalgia. **Curr Pain Headache Rep**, v. 11, n. 5, p. 339-42, Oct 2007.

REITER, R. J.; ACUNA-CASTROVIEJO, D.; TAN, D. X.; BURKHARDT, S. Free radical-mediated molecular damage. Mechanisms for the protective actions of melatonin in the central nervous system. **Ann N Y Acad Sci**, v. 939, p. 200-15, Jun 2001.

REN, X.; LI, J.; ZHOU, X.; LUO, X.; HUANG, N.; WANG, Y.; CHEN, X.; WEI, Y. Recombinant murine interleukin 4 protein therapy for psoriasis in a transgenic VEGF mouse model. **Dermatology**, v. 219, n. 3, p. 232-8, 2009.

RIVA, R.; MORK, P. J.; WESTGAARD, R. H.; LUNDBERG, U. Comparison of the cortisol awakening response in women with shoulder and neck pain and women with fibromyalgia. **Psychoneuroendocrinology**, v. 37, n. 2, p. 299-306, Feb 2012.

ROOKS, D. S.; GAUTAM, S.; ROMELING, M.; CROSS, M. L.; STRATIGAKIS, D.; EVANS, B.; GOLDENBERG, D. L.; IVERSEN, M. D.; KATZ, J. N. Group exercise, education, and combination self-management in women with fibromyalgia: a randomized trial. **Arch Intern Med**, v. 167, n. 20, p. 2192-200, Nov 12 2007.

SALINERO-FORT, M. A.; CARRILLO-DE SANTA PAU, E.; ARRIETA-BLANCO, F. J.; ABANADES-HERRANZ, J. C.; MARTIN-MADRAZO, C.; RODES-SOLDEVILA, B.; DE BURGOS-LUNAR, C. Effectiveness of PRECEDE model for health education on changes and level of control of HbA1c, blood pressure, lipids, and body mass index in patients with type 2 diabetes mellitus. **BMC Public Health**, v. 11, n. 267, p. 1471-2458, 2011.

SARZI-PUTTINI, P.; ATZENI, F.; DI FRANCO, M.; BUSKILA, D.; ALCIATI, A.; GIACOMELLI, C.; ROSSI, A.; BAZZICHI, L. Dysfunctional syndromes and fibromyalgia: a 2012 critical digest. **Clin Exp Rheumatol**, v. 30, n. 6 Suppl 74, p. 143-51, Nov-Dec 2012.

SCHULZE-KOOPS, H.; KALDEN, J. R. The balance of Th1/Th2 cytokines in rheumatoid arthritis. **Best Pract Res Clin Rheumatol**, v. 15, n. 5, p. 677-91, Dec 2001.

SCHWARZ, M. J.; OFFENBAECHER, M.; NEUMEISTER, A.; ACKENHEIL, M. Experimental evaluation of an altered tryptophan metabolism in fibromyalgia. **Adv Exp Med Biol**, v. 527, p. 265-75, 2003.

SENEL, K.; BAYGUTALP, F.; BAYKAL, T.; ERDAL, A.; UGUR, M. Melatonin levels in premenopausal women with fibromyalgia syndrome. **Rheumatol Int**, Dec 23 2011.

SENEL, K.; BAYGUTALP, F.; BAYKAL, T.; ERDAL, A.; UGUR, M. Melatonin levels in premenopausal women with fibromyalgia syndrome. **Rheumatol Int**, p. 1-2, 2011/12/01 2011.

SENNA, E. R.; DE BARROS, A. L. P.; SILVA, E. O.; COSTA, I. F.; PEREIRA, L. V. B.; CICONELLI, R. M.; FERRAZ, M. B. Prevalence of rheumatic diseases in Brazil: a study using the COPCORD approach. **J Rheumatol**, v. 31, n. 3, p. 594-597, March 1, 2004 2004.

SHAH, P.; MISRA, A.; GUPTA, N.; HAZRA, D. K.; GUPTA, R.; SETH, P.; AGARWAL, A.; GUPTA, A. K.; JAIN, A.; KULSHRESHTA, A.; HAZRA, N.; KHANNA, P.; GANGWAR, P. K.; BANSAL, S.; TALLIKOTI, P.; MOHAN, I.; BHARGAVA, R.; SHARMA, R.; GULATI, S.; BHARADWAJ, S.; PANDEY, R. M.; GOEL, K. Improvement in nutrition-related knowledge and behaviour of urban Asian Indian school children: findings from the 'Medical education for children/Adolescents for Realistic prevention of obesity and diabetes and for healthy aGeing' (MARG) intervention study. **Br J Nutr**, v. 104, n. 3, p. 427-36, 2010.

SHANKAR, E.; VYKHOVANETS, E. V.; VYKHOVANETS, O. V.; MACLENNAN, G. T.; SINGH, R.; BHASKARAN, N.; SHUKLA, S.; GUPTA, S. High-fat diet activates pro-inflammatory response in the prostate through association of Stat-3 and NF-kappaB. **Prostate**, v. 72, n. 3, p. 233-43, Feb 2012.

SLATS, D.; CLAASSEN, J. A.; VERBEEK, M. M.; OVEREEM, S. Reciprocal interactions between sleep, circadian rhythms and Alzheimer's disease: focus on the role of hypocretin and melatonin. **Ageing Res Rev**, v. 12, n. 1, p. 188-200, Jan 2013.

SMYTHE, H. A.; MOLDOSKY, H. Two contributions to understanding of the "fibrositis" syndrome. **Bull Rheum Dis**, v. 28, n. 1, p. 928-31, 1977.

SOMMER, C.; KRESS, M. Recent findings on how proinflammatory cytokines cause pain: peripheral mechanisms in inflammatory and neuropathic hyperalgesia. **Neurosci Lett**, v. 361, n. 1-3, p. 184-7, May 6 2004.

SOMMER, C.; WHITE, F. Cytokines, Chemokines, and Pain. In: BEAULIEU, P.; LUSSIER, D., *et al* (Ed.). **Pharmacology of Pain**. Seattle: IASP Press, 2010. p.279-302.

SONDER, S. U.; PAUN, A.; HA, H. L.; JOHNSON, P. F.; SIEBENLIST, U. CIKS/Act1-mediated signaling by IL-17 cytokines in context: implications for how a CIKS gene variant may predispose to psoriasis. **J Immunol**, v. 188, n. 12, p. 5906-14, Jun 15 2012.

SORIANO PASTOR, J. F.; MONSALVE DOLZ, V.; IBANEZ GUERRA, E.; GOMEZ CARRETERO, P. [Personality and coping in neuropathic chronic pain: a predictable divorce]. **Psicothema**, v. 22, n. 4, p. 537-42, Nov 2010.

SOUZA, J. B.; BOURGAULT, P.; CHAREST, J.; MARCHAND, S. Programa de promoção da saúde em pacientes com fibromialgia: avaliação qualitativa e quantitativa. **Rev Dor**, v. 10, n. 2, p. 98-105, 2009.

SOUZA, J. B. D.; BOURGAULT, P.; CHAREST, J.; MARCHAND, S. Escola inter-relacional de fibromialgia: aprendendo a lidar com a dor - estudo clínico randomizado. **Rev Bras Reumatol**, v. 48, p. 218-225, 2008.

SPAETH, M. Epidemiology, costs, and the economic burden of fibromyalgia. **Arthritis Res Ther**, v. 11, n. 3, p. 117, 2009.

SPIELBERGER, C. D.; GORSUCH, R. L.; LUSHENE, R. E. **Manual para o Inventário de Ansiedade Traço-Estado (IDATE). Tradução e adaptação de Ângela Biaggio.** Rio de Janeiro: Centro Editor de Psicologia Aplicada - CEPA, 1979.

STAUD, R.; PRICE, D. D.; ROBINSON, M. E. The provisional diagnostic criteria for fibromyalgia: one step forward, two steps back: comment on the article by Wolfe et al. **Arthritis Care Res (Hoboken)**, v. 62, n. 11, p. 1675-6; author reply 1676-8, Nov 2010.

SVENSSON, C. I. Interleukin-6: a local pain trigger? **Arthritis Res Ther**, v. 12, n. 5, p. 145, 2010.

TAHAN, G.; GRAMIGNOLI, R.; MARONGIU, F.; AKTOLGA, S.; CETINKAYA, A.; TAHAN, V.; DORKO, K. Melatonin expresses powerful anti-inflammatory and antioxidant activities resulting in complete improvement of acetic-acid-induced colitis in rats. **Dig Dis Sci**, v. 56, n. 3, p. 715-20, Mar 2011.

TAK, L. M.; CLEARE, A. J.; ORMEL, J.; MANOHARAN, A.; KOK, I. C.; WESSELY, S.; ROSMALEN, J. G. Meta-analysis and meta-regression of hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity in functional somatic disorders. **Biol Psychol**, v. 87, n. 2, p. 183-94, May 2011.

TERRY, R.; PERRY, R.; ERNST, E. An overview of systematic reviews of complementary and alternative medicine for fibromyalgia. **Clin Rheumatol**, v. 31, n. 1, p. 55-66, Jan 2012.

THIEME, K.; TURK, D. C.; FLOR, H. Comorbid depression and anxiety in fibromyalgia syndrome: relationship to somatic and psychosocial variables. **Psychosom Med**, v. 66, n. 6, p. 837-44, Nov-Dec 2004.

TIEMANN, L.; SCHULZ, E.; WINKELMANN, A.; RONEL, J.; HENNINGSEN, P.; PLONER, M. Behavioral and neuronal investigations of hypervigilance in patients with fibromyalgia syndrome. **PLoS One**, v. 7, n. 4, p. e35068, 2012.

TOGO, F.; NATELSON, B. H.; ADLER, G. K.; OTTENWELLER, J. E.; GOLDENBERG, D. L.; STRUZIK, Z. R.; YAMAMOTO, Y. Plasma cytokine fluctuations over time in healthy controls and patients with fibromyalgia. **Exp Biol Med (Maywood)**, v. 234, n. 2, p. 232-40, Feb 2009.

TOMLINSON, J. W.; WALKER, E. A.; BUJALSKA, I. J.; DRAPER, N.; LAVERY, G. G.; COOPER, M. S.; HEWISON, M.; STEWART, P. M. 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1: a tissue-specific regulator of glucocorticoid response. **Endocr Rev**, v. 25, n. 5, p. 831-66, Oct 2004.

TUKAJ, S.; KOTLARZ, A.; JOZWIK, A.; SMOLENSKA, Z.; BRYL, E.; WITKOWSKI, J. M.; LIPINSKA, B. Cytokines of the Th1 and Th2 type in sera of rheumatoid arthritis patients; correlations with anti-Hsp40 immune response and diagnostic markers. **Acta Biochim Pol**, v. 57, n. 3, p. 327-32, 2010.

TURK, D. C.; VIERCK, C. J.; SCARBROUGH, E.; CROFFORD, L. J.; RUDIN, N. J. Fibromyalgia: combining pharmacological and nonpharmacological approaches to treating the person, not just the pain. **J Pain**, v. 9, n. 2, p. 99-104, Feb 2008.

UBEROS, J.; AUGUSTIN-MORALES, M. C.; MOLINA CARBALLO, A.; FLORIDO, J.; NARBONA, E.; MUNOZ-HOYOS, A. Normalization of the sleep-wake pattern and melatonin and 6-sulphatoxy-melatonin levels after a therapeutic trial with melatonin in children with severe epilepsy. **J Pineal Res**, v. 50, n. 2, p. 192-6, Mar 2011.

UCEYLER, N.; HAUSER, W.; SOMMER, C. Systematic review with meta-analysis: cytokines in fibromyalgia syndrome. **BMC Musculoskelet Disord**, v. 12, p. 245, 2011.

UCEYLER, N.; VALENZA, R.; STOCK, M.; SCHEDEL, R.; SPROTTE, G.; SOMMER, C. Reduced levels of antiinflammatory cytokines in patients with chronic widespread pain. **Arthritis Rheum**, v. 54, n. 8, p. 2656-64, Aug 2006.

ÜÇEYLER, N.; VALENZA, R.; STOCK, M.; SCHEDEL, R.; SPROTTE, G.; SOMMER, C. Reduced levels of antiinflammatory cytokines in patients with chronic widespread pain. **Arthritis & Rheumatism**, v. 54, n. 8, p. 2656-2664, 2006.

VAN WILGEN, C. P.; BLOTEN, H.; OESEBURG, B. Results of a multidisciplinary program for patients with fibromyalgia implemented in the primary care. **Disabil Rehabil**, v. 29, n. 15, p. 1207-13, Aug 15 2007.

VANDERSCHUEREN, S.; VAN WAMBEKE, P.; MORLION, B. Fibromyalgia: do not give up the tender point count too easily: comment on the article by Wolfe et al. **Arthritis Care Res (Hoboken)**, v. 62, n. 11, p. 1675; author reply 1676-8, Nov 2010.

VANECEK, J. Cellular mechanisms of melatonin action. **Physiol Rev**, v. 78, n. 3, p. 687-721, Jul 1998.

WADE, A. G.; FORD, I.; CRAWFORD, G.; MCCONNACHIE, A.; NIR, T.; LAUDON, M.; ZISAPPEL, N. Nightly treatment of primary insomnia with prolonged release melatonin for 6 months: a randomized placebo controlled trial on age and endogenous melatonin as predictors of efficacy and safety. **BMC Med**, v. 8, p. 51, 2010.

WALLACE, D. J.; LINKER-ISRAELI, M.; HALLEGUA, D.; SILVERMAN, S.; SILVER, D.; WEISMAN, M. H. Cytokines play an aetiopathogenetic role in fibromyalgia: a hypothesis and pilot study. **Rheumatology (Oxford)**, v. 40, n. 7, p. 743-9, Jul 2001.

WANG, H.; MOSER, M.; SCHILTENWOLF, M.; BUCHNER, M. Circulating cytokine levels compared to pain in patients with fibromyalgia -- a prospective longitudinal study over 6 months. **J Rheumatol**, v. 35, n. 7, p. 1366-70, Jul 2008.

WEBSTER MARKETON, J. I.; GLASER, R. Stress hormones and immune function. **Cell Immunol**, v. 252, n. 1-2, p. 16-26, Mar-Apr 2008.

WEBSTER MARKETON, J. I.; GLASER, R. Stress hormones and immune function. **Cell Immunol**, v. 252, n. 1-2, p. 16-26, 2008.

WHO. **Council for International Organizations of Medical Sciences. International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects.** Washington: OPAS, 1996.

WIERWILLE, L. Fibromyalgia: diagnosing and managing a complex syndrome. **J Am Acad Nurse Pract**, v. 24, n. 4, p. 184-92, Apr 2012.

WIKNER, J.; HIRSCH, U.; WETTERBERG, L.; ROJDMARK, S. Fibromyalgia--a syndrome associated with decreased nocturnal melatonin secretion. **Clin Endocrinol (Oxf)**, v. 49, n. 2, p. 179-83, Aug 1998.

WILHELMSSEN, M.; AMIRIAN, I.; REITER, R. J.; ROSENBERG, J.; GOGENUR, I. Analgesic effects of melatonin: a review of current evidence from experimental and clinical studies. **J Pineal Res**, v. 51, n. 3, p. 270-7, Oct 2011.

WILLIAMS, D. A.; KUPER, D.; SEGAR, M.; MOHAN, N.; SHETH, M.; CLAUW, D. J. Internet-enhanced management of fibromyalgia: a randomized controlled trial. **Pain**, v. 151, n. 3, p. 694-702, Dec 2010.

WILLIAMS, L. M.; HANNAH, L. T.; HASTINGS, M. H.; MAYWOOD, E. S. Melatonin receptors in the rat brain and pituitary. **J Pineal Res**, v. 19, n. 4, p. 173-7, Nov 1995.

WINFIELD, J. B. Psychological determinants of fibromyalgia and related syndromes. **Curr Rev Pain**, v. 4, n. 4, p. 276-86, 2000.

WINGENFELD, K.; HEIM, C.; SCHMIDT, I.; WAGNER, D.; MEINLSCHMIDT, G.; HELLHAMMER, D. H. HPA axis reactivity and lymphocyte glucocorticoid sensitivity in fibromyalgia syndrome and chronic pelvic pain. **Psychosom Med**, v. 70, n. 1, p. 65-72, Jan 2008.

WINGENFELD, K.; NUTZINGER, D.; KAUTH, J.; HELLHAMMER, D. H.; LAUTENBACHER, S. Salivary cortisol release and hypothalamic pituitary adrenal axis feedback sensitivity in fibromyalgia is associated with depression but not with pain. **J Pain**, v. 11, n. 11, p. 1195-202, Nov 2010.

WINGENFELD, K.; WAGNER, D.; SCHMIDT, I.; MEINLSCHMIDT, G.; HELLHAMMER, D. H.; HEIM, C. The low-dose dexamethasone suppression test in fibromyalgia. **J Psychosom Res**, v. 62, n. 1, p. 85-91, Jan 2007.

WOLFE, F.; CLAUW, D. J.; FITZCHARLES, M. A.; GOLDENBERG, D. L.; HAUSER, W.; KATZ, R. S.; MEASE, P.; RUSSELL, A. S.; RUSSELL, I. J.; WINFIELD, J. B. Fibromyalgia criteria and severity scales for clinical and epidemiological studies: a modification of the ACR Preliminary Diagnostic Criteria for Fibromyalgia. **J Rheumatol**, v. 38, n. 6, p. 1113-22, Jun 2011.

WOLFE, F.; CLAUW, D. J.; FITZCHARLES, M. A.; GOLDENBERG, D. L.; KATZ, R. S.; MEASE, P.; RUSSELL, A. S.; RUSSELL, I. J.; WINFIELD, J. B.; YUNUS, M. B. The American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity. **Arthritis Care Res (Hoboken)**, v. 62, n. 5, p. 600-10, May 2010.

WOLFE, F.; HAUSER, W. Fibromyalgia diagnosis and diagnostic criteria. **Ann Med**, v. 43, n. 7, p. 495-502, Nov 2011.

WOLFE, F.; SMYTHE, H. A.; YUNUS, M. B.; BENNETT, R. M.; BOMBARDIER, C.; GOLDENBERG, D. L.; TUGWELL, P.; CAMPBELL, S. M.; ABELES, M.; CLARK, P.; ET AL. The American College of Rheumatology 1990 Criteria for the Classification of Fibromyalgia. Report of the Multicenter Criteria Committee. **Arthritis Rheum**, v. 33, n. 2, p. 160-72, Feb 1990.

XIANG, L.; MARSHALL, G. D., JR. Immunomodulatory effects of in vitro stress hormones on FoxP3, Th1/Th2 cytokine and costimulatory molecule mRNA expression in human peripheral blood mononuclear cells. **Neuroimmunomodulation**, v. 18, n. 1, p. 1-10, 2011.

YANG, L.; ANDERSON, D. E.; BAECHER-ALLAN, C.; HASTINGS, W. D.; BETTELLI, E.; OUKKA, M.; KUCHROO, V. K.; HAFLER, D. A. IL-21 and TGF-beta are required for differentiation of human T(H)17 cells. **Nature**, v. 454, n. 7202, p. 350-2, Jul 17 2008.

YOSHIZAKI, A.; YANABA, K.; IWATA, Y.; KOMURA, K.; OGAWA, A.; MUROI, E.; OGAWA, F.; TAKENAKA, M.; SHIMIZU, K.; HASEGAWA, M.; FUJIMOTO, M.; SATO, S. Elevated serum interleukin-27 levels in patients with systemic sclerosis: association with T cell, B cell and fibroblast activation. **Ann Rheum Dis**, v. 70, n. 1, p. 194-200, Jan 2011.

ZHANG, J. M.; AN, J. Cytokines, inflammation, and pain. **Int Anesthesiol Clin**, v. 45, n. 2, p. 27-37, Spring 2007.

ZHANG, L.; LI, Y. G.; LI, Y. H.; QI, L.; LIU, X. G.; YUAN, C. Z.; HU, N. W.; MA, D. X.; LI, Z. F.; YANG, Q.; LI, W.; LI, J. M. Increased frequencies of Th22 cells as well as Th17 cells in the peripheral blood of patients with ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis. **PLoS One**, v. 7, n. 4, p. e31000, 2012.

ZHANG, Z.; CHERRYHOLMES, G.; MAO, A.; MAREK, C.; LONGMATE, J.; KALOS, M.; AMAND, R. P.; SHIVELY, J. E. High plasma levels of MCP-1 and eotaxin provide evidence for an immunological basis of fibromyalgia. **Exp Biol Med (Maywood)**, v. 233, n. 9, p. 1171-80, Sep 2008.

ZUROWSKI, D.; NOWAK, L.; CIESIELCZYK, K.; MACHOWSKA, A.; THOR, P. J. [Effects of melatonin on nociception processes in experimentally model of neuropathic pain]. **Folia Med Cracov**, v. 49, n. 3-4, p. 91-101, 2008.

ANEXO A

Cronograma de ações da EIF

Tema do encontro	Objetivo
1a – Contrato terapêutico	Apresentar brevemente as nove etapas do programa e negociar o contrato terapêutico. Este contrato tem como objetivo modular as expectativas dos pacientes e consiste de: a) definir três objetivos pessoais realistas e mensuráveis; b) determinar qual a menor porcentagem de melhora, no quadro clínico, aceitável (entre 5% e 20%). Com o contrato, os participantes também se comprometem a dedicar 45 minutos/dia, 6 dias/semana as atividades prescritas pela EIF como: técnicas de relaxamento, respiração diafragmática, alongamento, fortalecimento e exercícios aeróbicos .
1b-Oficina dos sentidos	Promover a experimentação dos órgãos sensoriais. Discutir as formas pelas quais as pessoas sentem e percebem o mundo e a realidade à sua volta. Demonstrar a respiração profunda diafragmática
2 – Preparação Mental	Demonstrar que as percepções do ambiente estão relacionadas às experiências prévias e, que a percepção da dor, assim como de outros sintomas também pode ser influenciada pelas experiências anteriores. Demonstrar algumas técnicas de preparação mental e estratégias de <i>coping</i> para lidar com a dor. Aula prática de Yoga com ênfase na meditação. O participante irá escolher uma técnica de relaxamento e praticá-la 3 vezes/semana durante 15 a 20 minutos*.
3 – Preparação física	Discutir sobre os efeitos do sedentarismo e da prática de atividade física. Demonstrar exercícios de aquecimento, alongamento, fortalecimento e aeróbicos. Realizar cálculos para se identificar a FCmáx. Aula prática de Pilates no solo. Prescrever um programa de exercício a ser realizado em domicílio*: a) rotina de exercício: 6 vezes/semana, 15 minutos, com alongamento e fortalecimento; b) caminhada, intensidade moderada 40% a 60% Fcmax; 3 vezes/semana; 30 minutos*.
4 – Estresse e individualidade	Estudar o eixo hipotálamo-pituitária-adrenal, a sua importância nos sistemas homeostáticos e no estresse. Discutir estratégias de <i>coping</i> que contribuam para a compreensão e melhora dos níveis individuais de energia/disposição (aprender a dizer não quando necessário, adiar ou delegar tarefas nos momentos de maior sofrimento, observar-se e valorizar-se).
5 – Sintomas	Estudar os mecanismos envolvidos na dor, na fadiga, na rigidez muscular, nos distúrbios do sono, na ansiedade e na depressão
6 – Nutrição	Discutir os componentes básicos de uma alimentação equilibrada e saudável, os benefícios da hidratação e os malefícios proporcionados por alimentos ricos em açúcares, gorduras e ou sódio.
PAUSA	2 semanas de trabalho autônomo: integração das estratégias de maneira individual (sem encontro com os terapeutas).
7 – Consequências da cronicidade	Discutir a influência da dor crônica sobre os aspectos emocionais, relações interpessoais, atividades de vida diária, sexualidade. Discutir aspectos relacionados a pensamentos suicidas.
8 – Tratamento	Apresentar e discutir baseado em evidências científicas os principais tipos de tratamento farmacológicos e não farmacológicos utilizados atualmente para o tratamento da fibromialgia.
9 – Retrospectiva	Motivar os pacientes a continuar as atividades prescritas. Realizar uma retrospectiva dos assuntos abordados

Adaptado de Souza et al., 2008.

* Essas atividades são prescritas de maneira cumulativa e devem ser mantidas obrigatoriamente durante todo o período de 11 semanas da EIF (nove encontros + duas semanas de pausa).

ANEXO B

Aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - COEP

Parecer nº. ETIC 0224.0.203.000-10

Interessado(a): **Profa. Débora d'Avila Reis**
Departamento de Morfologia
Instituto de Ciências Biológicas - UFMG

DECISÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP aprovou, no dia 11 de agosto de 2010, após atendidas as solicitações de diligência, o projeto de pesquisa intitulado "**Impacto de um programa de educação em saúde sobre aspectos neuroimunocomportamentais de pacientes com diagnóstico de fibromialgia**" bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

O relatório final ou parcial deverá ser encaminhado ao COEP um ano após o início do projeto.


Profa. Maria Teresa Marques Amaral
Coordenadora do COEP-UFMG

ANEXO C

Aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Humanos do UNIFOR-MG



CENTRO UNIVERSITÁRIO DE FORMIGA

CRENCIAMENTO: Decreto Publicado em 05/08/2004
 RECRENCIAMENTO: Decreto Publicado em 15/12/2006

Mantenedora: Fundação Educacional Comunitária Formiguense – FUOM

PARECER CONSUBSTANCIADO

Parecer N.º **158/2010**

Pesquisador (a) Responsável: **Débora d'Ávila Reis**

Equipe executora: **Andrei Pereira Pernambuco**

Tipo de Pesquisa: **Pesquisa de Doutorado**

Registro do CEPH/UNIFOR-MG: **18/10/2010** Protocolo N.º **141/2010**

Instituição onde será desenvolvido: **Universidade Federal de Minas Gerais**

Grupo: **III**

Situação: **APROVADO**

O Comitê de Ética em Pesquisa do Centro Universitário de Formiga analisou o protocolo N.º **141/2010**, referente ao projeto de pesquisa **“Impacto de um programa de educação em saúde sobre aspectos neuroimunocomportamentais de pacientes com diagnóstico de fibromialgia.”**, tendo como pesquisadora responsável **Débora d'Ávila Reis**.

Assim, mediante a importância social e científica que o projeto apresenta, a sua aplicabilidade e conformidade com os requisitos éticos, somos de parecer favorável à realização do projeto classificando-o como **APROVADO**, pois o mesmo atende aos requisitos fundamentais da Resolução 196/96 e suas complementares do Conselho Nacional de Saúde/MS. Solicita-se à pesquisadora o envio a este CEPH/UNIFOR-MG, de relatórios parciais sempre quando houver alguma alteração no projeto, bem como o relatório final gravado em CD-ROM.

Formiga, 26 de novembro de 2010.

Ivani Pose Martins

Presidente do CEPH/UNIFOR-MG

ANEXO D

Termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE)

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Eu, _____,
de nacionalidade _____, atualmente com _____ anos de idade,
estado civil _____, profissão _____,
residente _____ à

bairro _____ e portador do RG _____,
estou sendo convidado pelos pesquisadores responsáveis a participar de um estudo denominado “Impacto de um programa de educação em saúde sobre aspectos neuroimunocomportamentais de pacientes com diagnóstico de fibromialgia”. Os objetivos serão: avaliar a eficácia de um programa de educação em saúde, denominado Escola Inter-Relacional de Fibromialgia (EIF) sobre alguns parâmetros do comportamento humano, imunológico e endócrinos, além de analisar a associação desses parâmetros com os sintomas da fibromialgia.

A minha participação neste estudo será no sentido de ajudar voluntariamente, participando das aulas em grupo, realizando as atividades ensinadas durante as aulas, fornecendo amostras de sangue, saliva e urina, fornecendo também informações sobre comportamento.

Fui alertado de que, posso esperar alguns benefícios, tais como: melhora da saúde e dos aspectos relacionados à saúde, tais como alívio das dores, diminuição da ansiedade, melhora na qualidade do sono, diminuição do cansaço e melhora nas estratégias para enfrentar a doença.

Recebi, por outro lado, os esclarecimentos necessários sobre os possíveis desconfortos e riscos decorrentes do estudo, levando-se em conta que é uma pesquisa, e os resultados positivos ou negativos somente serão conseguidos após a sua realização. Desta forma também há a possibilidade de não se obter qualquer resultado positivo, entretanto, a chance de ocorrer riscos ou desconfortos é mínima já que se trata de um programa de educação.

Estou ciente de que minha privacidade será respeitada, ou seja, meu nome ou qualquer outro dado ou elemento, que possa de qualquer forma me identificar, será mantido em sigilo.

Também fui informado de que posso me recusar a participar do estudo, ou retirar meu consentimento a qualquer momento, sem precisar justificar, e de, por desejar sair da pesquisa, não sofrerei qualquer prejuízo à assistência que venho recebendo.

Fui informado que os pesquisadores responsáveis pelo referido projeto são Débora

d'Ávila Reis (orientadora) e Andrei Pereira Pernambuco (aluno). Ambos vinculados à Universidade Federal de Minas Gerais, Instituto de Ciências Biológicas, Departamento de Morfologia. Estou ciente que com eles poderei manter contato pelos telefones: **(37) 3241-9201** (Itaúna – MG) / **(37) 9905-9495** (Celular Formiga – MG) / **(31) 3409-2820** (Laboratório - Belo Horizonte - MG), ou ainda poderei contatar o Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG (Av. Antônio Carlos, 6627; Unidade Administrativa II, 2º andar, Sala 2005; Campus Pampulha; Belo Horizonte, MG – Brasil; Cep 31270-901) ou pelo telefone **(31) 3409-4592**.

Sei que minha assistência será assegurada durante toda pesquisa, bem como me foi garantido o livre acesso a todas as informações e esclarecimentos adicionais sobre o estudo e suas conseqüências, afinal, tudo o que eu queira saber antes, durante e depois da minha participação.

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

No entanto, caso eu tenha qualquer despesa decorrente da participação na pesquisa, haverá ressarcimento na forma de depósito em conta-corrente. De igual maneira, caso ocorra algum dano decorrente da minha participação no estudo, serei devidamente indenizado, conforme determina a lei.

Desta forma, por estar de pleno acordo com o conteúdo do mesmo, dato e assino este termo de consentimento livre e esclarecido.

Formiga, de de 2010.

Nome e assinatura do sujeito da pesquisa

Assinatura do pesquisador responsável pela obtenção
do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Débora d'Ávila Reis
Pesquisadora responsável (Orientadora)

Andrei Pereira Pernambuco
Pesquisador responsável (Aluno)

ANEXO E

PROTOCOLO DE TRIAGEM

IDENTIFICAÇÃO

Nome: _____

Endereço: Rua: _____ nº: _____

Bairro: _____ Cidade: _____

Sexo: F () M () / Idade: _____ / Telefone: (____) _____

Médico responsável: _____

Diagnóstico médico: _____ Tempo de diagnóstico: _____

Número de *tender points* (assinalado pelo avaliador): _____

Peso: _____ Altura: _____ IMC: _____ (Sendo que o $IMC = P/Alt^2$)

PROTOCOLO DE TRIAGEM

Prezado voluntário, favor assinalar as questões abaixo. Caso tenha alguma dúvida, solicite o auxílio do pesquisador. Por favor, responda sempre a verdade.

Apresenta atualmente ou possui histórico de:

Doenças autoimunes:

Artrite reumatoide: () Sim () Não

Eritema nodoso: () Sim () Não

Esclerodermia: () Sim () Não

Esclerose múltipla: () Sim () Não

Espondilite anquilosante:

() Sim () Não

Lúpus eritematoso sistêmico:

() Sim () Não

Psoríase: () Sim () Não

Miosite por corpúsculos de inclusão:

() Sim () Não

Diabetes Mellitus 1: () Sim () Não

Pancreatite hereditária: () Sim () Não

Síndrome de Sjogren: () Sim () Não

Sarcoidose: () Sim () Não

Tireoidite Hashimoto: () Sim () Não

Vitiligo: () Sim () Não

Miastenia Gravis: () Sim () Não

OUTRA DOENÇA AUTOIMUNE: _____

Apresenta atualmente ou possui histórico nos últimos três meses:**Doenças inflamatórias e ou Infecciosas:**

Amigdalite: () Sim () Não

Faringite: () Sim () Não

Dermatite: () Sim () Não

Tendinite: () Sim () Não

Hepatite B: () Sim () Não

Hepatite C: () Sim () Não

OUTRAS DOENÇAS INFLAMATÓRIAS ou INFECCIOSAS: _____

Apresenta atualmente ou possui histórico:**Doenças psiquiátricas:**

Depressão maior: () Sim () Não

Esquizofrenia: () Sim () Não

Síndrome do pânico: () Sim () Não

Transtorno bipolar: () Sim () Não

Transtorno de ansiedade generalizada: () Sim () Não

Transtorno obsessivo compulsivo: () Sim () Não

Atualmente faz, ou fez uso nos últimos três meses:

() Medicamento anti-inflamatório

() Medicamento analgésico

() Medicamento anti-convulsivante

() Medicamento anti-depressivo

() Medicamento anti-alérgico

() Medicamento anti-hipertensivo

() Medicamento imunossupressor

() Medicamento antibiótico

() Outros medicamentos? Quais: _____

Você alterou (aumentou ou reduziu) a medicação prescrita pelo médico nos últimos três meses?

() Não

() Sim

Se sim, por qual motivo? _____

Se sim, quais foram as mudanças? _____

ANEXO F

Questionário de Impacto da Fibromialgia (FIQ)

QUESTIONÁRIO SOBRE O IMPACTO
DA FIBROMIALGIA (QIF)

ANOS DE ESTUDO:

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

Nos últimos sete dias:

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

0 1 2 3 4 5 6 7

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

0 1 2 3 4 5 6 7

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



Não interferiu



Atrapalhou muito

5- Quanta dor você sentiu?



Nenhuma



Muita dor

6- Você sentiu cansaço?



Não



Sim, muito

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



Descansado/a



Muito cansado/a

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



Não



Sim, muita

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



Não, nem um pouco



Sim, muito

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



Não, nem um pouco



Sim, muito

ANEXO G

Inventário de ansiedade traço e estado (IDATE)

Inventário de Traço de Ansiedade: Marque um X, em cada pergunta, na coluna que se refere COMO VOCÊ GERALMENTE SE SENTE:

Perguntas	Quase nunca	Às vezes	Com frequência	Quase sempre
01	Sinto-me bem.			
02	Canso-me facilmente.			
03	Tenho vontade de chorar.			
04	Gostaria de ser tão feliz quanto os outros parecem ser.			
05	Perco oportunidades porque não consigo tomar decisões rapidamente.			
06	Sinto-me descansado (a).			
07	Sou calmo (a), ponderado (a) e senhor (a) de mim mesmo (a).			
08	Sinto que as dificuldades estão se acumulando de tal forma que não consigo resolver			
09	Preocupo-me demais com as coisas sem importância.			
10	Sou feliz.			
11	Deixo-me afetar muito pelas coisas.			
12	Não confio muito em mim mesmo (a).			
13	Sinto-me seguro (a).			
14	Evito ter que enfrentar crises ou problemas.			
15	Sinto-me deprimido (a).			
16	Estou satisfeito (a).			
17	Idéias sem importância me entram na cabeça e ficam me perturbando			
18	Levo os desapontamentos tão a sério que não consigo retirá-los da minha cabeça.			
19	Sou uma pessoa estável.			
20	Fico tenso (a) e perturbado (a) quando penso em meus problemas do momento.			

Inventário de Estado de Ansiedade: Marque um X, em cada pergunta, na coluna que se refere COMO VOCÊ SE SENTE AGORA:

Perguntas	Não	Um pouco	Bastante	Totalmente
01	Sinto-me calmo (a).			
02	Sinto-me seguro (a).			
03	Estou tenso (a).			
04	Estou arrependido (a).			
05	Sinto-me à vontade.			
06	Sinto-me perturbado (a).			
07	Estou preocupado (a) com possíveis infortúnios.			
08	Sinto-me descansado (a).			
09	Sinto-me ansioso (a).			
10	Sinto-me "em casa".			
11	Sinto-me confiante.			
12	Sinto-me nervoso (a).			
13	Estou agitado (a).			
14	Sinto-me uma "pilha de nervos".			
15	Estou descontraído (a).			
16	Sinto-me satisfeito (a).			
17	Estou preocupado (a).			
18	Sinto-me superexcitado (a) e confuso (a).			
19	Sinto-me alegre.			
20	Sinto-me bem.			