

UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO  
CENTRO DE CIÊNCIAS SOCIAIS, SAÚDE E TECNOLOGIA  
CURSO DE MEDICINA

VINÍCIUS DE ARAÚJO VALVERDE

**ESPÉCIES REATIVAS DE OXIGÊNIO E FIBROMIALGIA: FISIOPATOLOGIA  
OXIDATIVA**

IMPERATRIZ  
2019

VINÍCIUS DE ARAÚJO VALVERDE

**ESPÉCIES REATIVAS DE OXIGÊNIO E FIBROMIALGIA: FISIOPATOLOGIA  
OXIDATIVA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao  
Curso de Medicina da Universidade Federal do  
Maranhão, Campus Imperatriz, como parte dos  
requisitos para a obtenção do título de Bacharel em  
Medicina

**Orientador:** Prof Dra. Michelli Erica Souza Ferreira

IMPERATRIZ  
2019

Ficha gerada por meio do SIGAA/Biblioteca com dados fornecidos pelo(a) autor(a).  
Núcleo Integrado de Bibliotecas/UFMA

DE ARAUJO VALVERDE, VINICIUS.

ESPÉCIES REATIVAS DE OXIGÊNIO E FIBROMIALGIA:  
FISIOPATOLOGIA OXIDATIVA / VINICIUS DE ARAUJO VALVERDE. -  
2019.

34 p.

Orientador(a): MICHELLI ERICA SOUZA FERREIRA.

Curso de Medicina, Universidade Federal do Maranhão,  
IMPERATRIZ, 2019.

1. FIBROMIALGOA. 2. FISIOPATOLOGIA. 3. PEROXIDAÇÃO  
LIPIDICA. I. ERICA SOUZA FERREIRA, MICHELLI. II. Título.

UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO  
CENTRO DE CIÊNCIAS SOCIAIS, SAÚDE E TECNOLOGIA  
CURSO DE MEDICINA

---

Candidato: Vinícius de Araújo Valverde

Título do TCC: ESPÉCIES REATIVAS DE OXIGÊNIO E FIBROMIALGIA: FISIOPATOLOGIA  
OXIDATIVA

Orientador: Michelli Erica Souza Ferreira

A Banca Julgadora de trabalho de Defesa do Trabalho de Conclusão de Curso, em sessão pública realizada a ...../...../....., considerou

**Aprovado**

**Reprovado**

Examinador (a): Assinatura: .....  
Nome: .....  
Instituição: .....

Examinador (a): Assinatura: .....  
Nome: .....  
Instituição: .....

Presidente: Assinatura: .....  
Nome: .....  
Instituição: .....

## Resumo

A fibromialgia (FM) é uma síndrome dolorosa multifatorial de difícil diagnóstico, associada a sintomas físicos e emocionais. O mecanismo fisiopatológico não é conhecido, alguns pesquisadores vêm desenvolvendo estudos sobre o papel do estresse oxidativo na doença. Nesse estudo investigamos a alteração oxidativa, determinantes psicológicos, qualidade sexual e sugerimos uma hipótese fisiopatológica da ação do estresse na FM. Foram recrutados 22 pacientes diagnosticados com FM e 18 controle saudáveis. Amostras de sangue foram coletadas de ambos grupos de estudo e avaliadas quanto a capacidade antioxidante total equivalente ao Trolox (TEAC) e peroxidação plasmática, por meio das substâncias reativas do ácido tiobarbitúrico (TBARS). Também foram aplicados os seguintes questionários: Inventário de Depressão de Beck (BDI), Inventário de Ansiedade de Beck (BAI); Índice de Qualidade de Sono de Pittsburgh (PSQI), Inventário de Sintomas de Stress para Adultos de Lipp (ISSL) e de Quociente sexual (QS). Nós encontramos maiores níveis de peroxidação lipídica e menores níveis de capacidade antioxidante nos pacientes com FM em comparação com os pacientes controle. Não foram encontradas correlação os marcadores de alteração oxidativa com as variáveis clínicas analisadas (BDI, BAI, PSQI, ISSL e QS). Os pacientes com FM possuem maiores sintomas de stress, depressão, ansiedade e pior qualidade de sono. Não houve diferença entre os grupos com relação a função sexual. Os resultados sugerem que o estresse oxidativo é um importante fator na via fisiopatológica da FM, que parece atuar independente das alterações psicológicas.

**Palavras-chave:** Fibromialgia. Fisiopatologia. Peroxidação lipídica.

**SUMÁRIO**

<b>Introdução.....</b>	<b>7</b>
<b>Materiais e Métodos.....</b>	<b>8</b>
<b>Resultados .....</b>	<b>11</b>
<b>Resultados do perfil clínico.....</b>	<b>11</b>
<b>Índice de qualidade do sono de Pittsburgh (PSQI) .....</b>	<b>12</b>
<b>Quociente sexual (QS).....</b>	<b>13</b>
<b>Inventário de depressão de Beck (DBI) .....</b>	<b>15</b>
<b>Inventário de ansiedade de Beck (BAI) .....</b>	<b>17</b>
<b>Inventário de sintomas de estresse de Lipp (ISSL) .....</b>	<b>19</b>
<b>Resultados da análise laboratorial.....</b>	<b>20</b>
<b>Capacidade antioxidante - TEAC.....</b>	<b>20</b>
<b>Peroxidação lipídica – TBARS.....</b>	<b>21</b>
<b>Discussão .....</b>	<b>22</b>
<b>Conclusões.....</b>	<b>25</b>
<b>Agradecimentos.....</b>	<b>26</b>
<b>Conflito de Interesses.....</b>	<b>26</b>
<b>Referências .....</b>	<b>26</b>
<b>Suporte de Informações .....</b>	<b>32</b>

## Introdução

A fibromialgia (FM) é umas das patologias de dor crônica generalizada mais encontradas na reumatologia. Referida como doença reumática de tecidos moles, termo incorretamente aplicado, por não ser de fato uma doença reumatológicas ou de tecidos moles, como músculos e articulações [1]. Sua prevalência mundial é aproximadamente 0,2 a 6,6% [2,3]; apesar de sua relativa alta prevalência, ainda se carece de muitas informações sobre sua patogênese e tratamento.

Clinicamente, o paciente apresenta: dor generalizada, fadiga, desordem do sono, maior sensibilidade à baixas tensões de estimulação a dor, em decorrência da baixa tolerância central à dor, problemas de cognição –“brain fog” - (dificuldade de concentração, esquecimentos e dificuldades em tomar decisões), aumento da flexibilidade tendínea [4,5], menor controle postural e equilíbrio [6], depressão e ansiedade, que quando acompanhados de um maior índice de massa corpórea, representam uma maior gravidade aos sintomas supracitados [7]. Sintomas esses relacionados com alterações morfológicas a nível central, que limitam a qualidade de vida do paciente.

Diversos estudos demonstram o elevado grau de acometimento em nível pessoal, interpessoal e social, assim como elevados gastos financeiros para chegar ao diagnóstico de FM, que é de exclusão [1–3]. Atualmente, a FM é reconhecida como uma patologia de acometimento central, com alterações em neurotransmissores [4], no volume cerebral [8], remodelamento neuronal [9] e com níveis elevados de EROs (espécies reativas de oxigênio) [10,11] .

As EROs são consideradas mediadores importantes em diferentes doenças; embora, o corpo humano use o oxigênio e as reações de oxidação para efeitos benéficos, alguns efeitos deletérios não podem ser evitados, principalmente em doenças [12]. No que se refere a essa ação oxidativa na FM, foram identificados níveis elevados de peroxidação lipídica (LP) em plasma e células mononucleares sanguíneas [10], diminuição de enzimas antioxidantes, catalase, glutatona peroxidase, glutatona reduzida [11] e baixa concentração do grupo tiol, que pode ser encontrado na glutatona, albumina e outras proteínas que atuam na defesa diante o desequilíbrio redox no organismo [13].

Nesse sentido, este estudo teve como objetivo avaliar o estresse oxidativo, no que se refere a capacidade antioxidante e peroxidação lipídica, em pacientes diagnosticados com fibromialgia, além de verificar a correlação desses parâmetros com a qualidade sexual e alterações psicológicas.

## **Materiais e Métodos**

### ***Pacientes***

Neste estudo foram incluídos 22 pacientes (20 feminina e 1 masculino) com fibromialgia, diagnosticados de acordo com critérios do Colégio Americano de Fibromialgia (ACR) na Clínica Top Med em Imperatriz, Maranhão, Brasil [14]. Os critérios de inclusão são: Pacientes com FM com diagnóstico de 1 anos 4 anos, baseado nos critérios de ACR. Foram excluídos os pacientes com hábitos indesejados (tabagismo e álcool), uso de drogas e nutracêuticos incluindo ácido ascórbico, vitamina E, tocoferol, com doença infecciosa, metabólica, auto-imune, relacionada a alergias, dérmica ou crônica, doença inflamatória, com acometimento neurológico ou psiquiátrico, pacientes em uso de antidepressivo ou anticoncepcionais, portador de artrite reumatoide, síndrome de Sjogren, Gota ou Vasculites ou gestante. Além dos referidos pacientes, participaram do estudo 18 controle saudáveis femininas estudantes da Universidade Federal do Maranhão-UFMA, elas não possuíam alguma doença, sinais de FM, não utilizavam algum medicamento ou nutracêuticos.

### ***Declaração de ética***

Todas as amostras foram obtidas após aprovação da pesquisa pelo comitê de ética da UFMA (Número de Registro CAAE: 77227617.0.0000.5087) e os participantes assinarem o consentimento informado.

### ***Análise do perfil clínico***

***Inventário de sintomas de estresse para adultos de Lipp (ISSL).*** Este instrumento formado por três quadros com a finalidade de verificar a fases do estresse (alerta, resistência e exaustão) e se os sintomas sentidos nas últimas 24 h, semana ou mês são predominantemente de natureza somática e psicológica [15].



***Inventário de depressão de Beck (BDI).*** Este é composto por 21 itens, cujo objetivo é medir a intensidade da depressão (leve, moderada e grave). O BDI é resultado da revisão desenvolvida em resposta à publicação da quarta edição do *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders pela American Psychiatric Association's* [16–18].

***Inventário de ansiedade de Beck (BAI).*** É um questionário com 21 questões de múltipla escolha, utilizada para medir a severidade (leve, moderado e severo) da ansiedade de um indivíduo na última semana. Cada questão apresenta quatro possíveis respostas, a que se assemelhar mais com o estado mental do indivíduo deve ser sinalizada [19].

***Índice de qualidade do sono de Pittsburgh (PSQI).*** Este Instrumento é composto por 19 questões em auto-relato categorizados em sete componentes: qualidade subjetiva do sono, latência do sono, duração do sono, eficiência habitual do sono, alterações do sono, uso de medicamentos para dormir e disfunção diurna do sono. Cada componente é pontuado de zero (nenhuma dificuldade) a três (dificuldade grave). A soma dos valores atribuídos aos sete componentes varia de zero a vinte e um no escore total do questionário indicando que quanto maior o número pior é a qualidade do sono [20,21].

***Quociente sexual – versão feminina/masculina (QS-F/QS-M):*** é composto por dez questões, cada qual devendo ser respondida numa escala de zero a cinco. O resultado da soma das dez respostas deve ser multiplicado por dois, o que resulta num índice total que varia de 0 a 100. A sétima questão requer tratamento diferente, para o quociente feminino, o valor da resposta dada deve ser subtraído de 5 para se ter o escore final dessa questão. Os valores maiores indicam melhor desempenho/satisfação sexual [22,23].

### ***Medições laboratoriais***

***Coleta de sangue.*** Antes da aplicação do questionário foi realizada a coleta de 5 mL de sangue em tubo contendo EDTA como anticoagulante, a amostra centrifugada (3000 g, 10 min) para obtenção do plasma.

**Atividade antioxidante total (TAA).** a atividade antioxidante foi determinada pelo método de Mille *et al.* [24], modificado por Ferrante *et al.* [25], tem como base a redução do radical ABTS\* produzido pela reação entre a solução 7 mM 2,2-azinobis-3-etilbenzotiazolina-ácido-6-sulfônico (ABTS) com 140 mM persulfato de potássio (K<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>8</sub>), ambos preparados em tampão fosfato (PBS, pH 7.2), a solução final foi deixada em temperatura ambiente e ao abrigo da luz por 16h. A análise é realizada em espectrofotômetro UV-visível (734 nm). Foi utilizado 30 µl de plasma e 1970 µl da solução final, após 5 minutos de reação, o valor medido no espectrofotômetro foi comparado com o valor do padrão, Trolox (ácido 6-hidroxi-2,5,7,8-tetrameticromono-2-carboxílico, Sigma Aldrich Co., St. Louis, MO, USA) [24].

**Dosagem das substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS).** a peroxidação lipídica foi determinada através da determinação dos níveis de substâncias reativas do ácido tiobarbitúrico (TBARS) plasmático, baseado na reação dessas substâncias com o 0,38 % ácido tiobarbitúrico (TBA) à 95 °C por 30 min em pH = 2.5. Foi utilizado 250 µL de plasma e 2 mL de 0,38 % TBA e a leitura realizada em espectrofotômetro (532 nm). Os resultados os foram expressos em comparação ao padrão, malondialdeído (MDA) ou 1,1,3,3, tetrahidroxipropano (Sigma Aldrich Co., St. Louis, MO, USA) [26].

### **Análise Estatística**

Para análise entre paciente e controle, no que se refere a peroxidação lipídica e capacidade antioxidante, foi aplicado ANOVA (análise de variância), enquanto para verificar a diferença dos grupos com relação a depressão, ansiedade, estresse, qualidade do sono e função sexual foi utilizado o teste de Mann Whitney *U* teste. Já o coeficiente de correlação de “Pearson” (*r*) foi empregado na estimativa das correlações entre os diversos resultados obtidos no estudo. Os testes estatísticos foram realizados com auxílio dos programas BioEstat 5.3 (GraphPad Software, Belém, BRA). O nível de significância aceito foi de 5%.

## Resultados

Os dados abaixo se referem à análise do perfil clínico e dos componentes laboratoriais (capacidade antioxidante e nível de LP) dos pacientes acometidos com FM e do controle.

### Resultados do perfil clínico

Dos pacientes recebidos por demanda espontânea, 21 (95.45 %) eram do sexo feminino e 1 (4.54 %) do sexo masculino. A faixa etária dos pacientes FM variou de 21 a 61 anos, com uma média de 40.59, mediana 40.5 e desvio padrão  $\pm 10.69$ . Quanto ao estado civil, 59 % eram casados. Em relação ao nível de instrução, 36.36 % dos pacientes FM referiram ter ensino superior completo, 22.72 % superior incompleto, 22.72 % médio completo, 18.18 % entre fundamental incompleto e médio incompleto. Sobre a nacionalidade, todos os participantes eram brasileiros; a grande maioria (95.5 %) natural do Maranhão. No que concerne à renda familiar, 36.36%, dos pacientes, dispunham de até dois salários mínimos por mês, 27.27% e 22.72% declararam ter até três salários e quarto ou mais salários respectivamente. A Tabela 1 demonstra a comparação dos dados gerais entre os pacientes FM e controle.

**Tabela 1.** Dados gerais dos Pacientes FM e Controle.

VARIÁVEL	CATEGORIA	PACIENTE FM	%	CONTROLE	%
<b>Cor</b>	Branco	8	36.36	7	38.88
	Pardo	11	50	10	55.55
	Negro	3	13.63	0	0
	Indígena	0	0	1	5.55
<b>Idade</b>	21 – 35	6	27.27	5	27.78
	36 - 45	9	40.90	8	44.44
	46 - 61	7	31.81	5	27.78
<b>Estado Civil</b>	Solteiro	9	40.90	4	22.22
	Casado	13	59.09	12	66.67
	Viúvo	0	0	2	11.11
<b>Naturalidade</b>	Maranhão	21	95.45	17	94.44
	Pará	1	4.45	0	0
	Minas Gerais	0	0	1	5.55
<b>Renda Familiar</b>	Até 1 salário	3	13.63	2	11.11
	Até 2 salários	8	36.36	8	44.44
	Até 3 salários	6	27.27	4	22.22
	Quatro ou mais	5	22.72	4	22.22
	Fundamental Incompleto	1	4.54	2	11.11
	Fundamental Complicado	2	9.09	2	11.11

<b>Nível Instrucional</b>	Médio Incompleto	1	4.54	1	5.55
	Médio Completo	5	22.72	1	5.55
	Superior Incompleto	5	22.72	3	16.67
	Superior Completo	8	36.36	9	50
<b>Histórico de Etilismo</b>	Nunca Bebeu	6	27.27	7	38.88
	Bebe Socialmente	6	27.27	6	33.33
	Bebe Raramente	5	22.72	4	22.22
	Parou há mais de 1 ano	4	18.18	1	11.11
	Parou há menos de 1 ano	1	4.54	0	0
<b>Histórico de Tabagismo</b>	Nunca Fumou	16	72.72	17	94.44
	Parou há mais de 1 ano	5	22.72	1	11.11
	Parou há menos de 1 ano	0	0	0	0
	Fumante Ativo	1	4.54	0	0
<b>Atividade Física</b>	Não Pratica	11	50	9	50
	Pratica, menos de 3 x	5	22.72	1	11.11
	Pratica, 3 x ou mais	6	27.27	8	44.44
<b>TOTAL</b>		22	100	18	100

### Índice de qualidade do sono de Pittsburgh (PSQI)

O escore total do PSQI dos pacientes FM apresentou variação entre 3 e 21, média de 11.59 ( $\pm 4$ ) e mediana 11, enquanto no controle a variação foi de 2 à 14, com média 6.88 ( $\pm 3.74$ ) e mediana de 5.5. Todos os sete componentes apresentaram variação entre zero e três. No escore total do questionário, 90.9 % dos participantes com fibromialgia apresentaram pontuação acima de cinco, indicando disfunção moderada a grave em dois ou três componentes do questionário. Essa pontuação foi obtida por 61.11 % do controle.

Levando em consideração os componentes avaliados no questionário, observou-se alterações significativas quando comparados os dois grupos, sendo os pacientes FM apresentando média elevada em: “Uso de Medicamentos” e “Disfunção Diurna”, como pode ser observado na Tabela 2. Foi encontrado maior uso de medicamento para o sono nos pacientes FM, o que se correlacionou com menor “Latência do Sono” quando comparado ao controle, o que é esperado. A disfunção diurna com média de aproximadamente o dobro, demonstra um maior acometimento da menor qualidade do sono nas atividades diárias dos pacientes FM. De forma geral, 90.9 % dos pacientes FM possuem baixa qualidade de sono (Tabela 3), e maior comprometimento do mesmo ( $p = 0.0017$ ).

**Tabela 2.** Componentes do índice de sono de Pittsburgh – Paciente FM e Controle.

Componentes:	Paciente FM ( <i>n</i> = 22)		Controle ( <i>n</i> = 18)	
	Média	Desvio Padrão	Média	Desvio Padrão
<b>Qualidade do Sono:</b>	2	0.82	1.56	0.78
<b>Latência do Sono:</b>	1.72	1.03	2.39	2.15
<b>Duração do Sono:</b>	1.82	1.01	1.17	0.86
<b>Eficiência Habitual do Sono:</b>	0.86	1.28	0.83	1.25
<b>Alterações do Sono:</b>	2.01	0.87	1.5	0.62
<b>Uso de Medicamentos:</b>	1.14	1.39	0.83	1.30
<b>Disfunção Diurna:</b>	1.95	0.79	1	1.03
<b>Total</b>	11.59	4.00	6.88	374

**Tabela 3.** Classificação do índice de sono de Pittsburgh – Paciente FM e Controle.

Classificação	<i>n</i> (Paciente FM)	%	<i>n</i> (Controle)	%
<b>Qualidade de Sono</b>				
<b>Boa</b>	2	9.09	7	38.88
<b>Ruim</b>	3	13.63	6	33.33
<b>Presença de Distúrbio do Sono</b>	17	77.27	5	27.78
<b>Total</b>	22	100 %	18	100 %

## Quociente sexual (QS)

O padrão de desempenho sexual apresentado na presente pesquisa foi classificado como desfavorável a ruim (61.89 %) para os pacientes FM (Tabela 4). Destes, 9.52 % das pacientes costumam sempre pensar espontaneamente em sexo, lembram de sexo ou se imaginam fazendo sexo, enquanto nenhum dos pacientes controle o fazia, 47.61 % das pacientes com a síndrome referiram que as carícias, beijos, abraços e afagos as estimulam sempre a continuar a relação sexual, ao mesmo tempo que 58,82% do controle a referiam. Relativo à penetração, 9.52 % das pacientes FM nunca relaxam a vagina o suficiente para facilitar a penetração do pênis, contrastando com 41.17 % do controle. Concernente à dor, 19.04 % raramente a experimentam durante a relação sexual, e 17.64 % do controle raramente a experimentam. Em relação ao orgasmo, 9.52 % sempre o atingem nas relações sexuais, destoando para o controle, deste 23.52 % relatam atingir (Tabela 5 e 6).

Padrão de Desempenho Sexual Feminino	<i>n</i> (Paciente FM)	%	<i>n</i> (Controle)	%
--------------------------------------	------------------------	---	---------------------	---

<b>Bom a excelente</b>	3	14.28	3	17.64
<b>Regular a Bom</b>	5	23.80	7	41.17
<b>Desfavorável a regular</b>	6	28.57	5	29.41
<b>Ruim a desfavorável</b>	4	19.04	1	0.06
<b>Nulo a Ruim</b>	3	14.28	1	0.06
<b>Total</b>	21	100 %	17	100 %

**Tabela 4.** Classificação quociente sexual feminino – Pacientes FM e Controle.

**Tabela 5.** Respostas femininas das Pacientes FM – Quociente sexual

Questões	Respostas Femininas Pacientes FM						Total N (%)
	Nunca	Raramente	Às vezes	50% das vezes	A maioria das vezes	Sempre	
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	
Você costuma pensar espontaneamente em sexo, lembra de sexo ou se imagina fazendo sexo?	3 (14.29)	5 (23.81)	8 (38.10)	1 (4.76)	2 (9.52)	2 (9.52)	21 (100)
O seu interesse por sexo é suficiente para você participar da relação sexual com vontade?	4 (19.05)	2 (9.52)	6 (28.57)	3 (14.29)	4 (19.05)	2 (9.52)	21 (100)
As preliminares a estimulam a continuar a relação sexual?	1 (4.76)	2 (9.52)	5 (23.81)	1 (4.76)	2 (9.52)	10 (47.62)	21 (100)
Você costuma ficar lubrificada (molhada) durante a relação sexual?	2 (9.52)	2 (9.52)	6 (28.57)	1 (4.76)	4 (19.05)	6 (28.57)	21 (100)
Durante a relação sexual, à medida que a excitação do seu parceiro vai aumentando, você também se sente mais estimulada para o sexo?	2 (9.52)	3 (14.29)	5 (23.81)	1 (4.76)	6 (28.57)	4 (19.05)	21 (100)
Durante a relação sexual, você relaxa a vagina o suficiente para facilitar a penetração do pênis?	2 (9.52)	4 (19.05)	3 (14.29)	3 (14.29)	4 (19.05)	5 (23.81)	21 (100)
Você costuma sentir dor durante a relação sexual, quando o pênis penetra em sua vagina?	4 (19.05)	3 (14.29)	7 (33.33)	2 (9.52)	4 (19.05)	1 (4.76)	21 (100)
Você consegue se envolver, sem se distrair (sem perder a concentração), durante a relação?	7 (33.33)	3 (14.29)	4 (19.05)	1 (4.76)	4 (19.05)	2 (9.52)	21 (100)
Você consegue atingir o orgasmo (prazer máximo) nas relações sexuais que realiza?	2 (9.52)	4 (19.05)	5 (23.81)	2 (9.52)	6 (28.57)	2 (9.52)	21 (100)

**Tabela 6.** Respostas do Controle – Quociente sexual.

Dos pacientes FM, apenas um é do sexo masculino, assim como no controle, ambos obtiveram

Questões	Respostas Femininas do Controle						Total
	Nunca	Raramente	Às vezes	50% das vezes	A maioria das vezes	Sempre	
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	
Você costuma pensar espontaneamente em sexo, lembra de sexo ou se imagina fazendo sexo?	1 (5.88)	8 (47.06)	6 (35.29)	1 (5.88)	1 (5.88)	0	17 (100)
O seu interesse por sexo é suficiente para você participar da relação sexual com vontade?	1 (5.88)	1 (5.88)	7 (41.18)	2 (11.76)	2 (11.76)	4 (23.53)	17 (100)
As preliminares a estimulam a continuar a relação sexual?	1 (5.88)	1 (5.88)	1 (5.88)	0	4 (23.53)	10 (58.82)	17 (100)
Você costuma ficar lubrificada (molhada) durante a relação sexual?	1 (5.88)	2 (11.76)	4 (23.53)	1 (5.88)	4 (23.53)	5 (29.41)	17 (100)
Durante a relação sexual, à medida que a excitação do seu parceiro vai aumentando, você também se sente mais estimulada para o sexo?	1 (5.88)	3 (17.65)	3 (17.65)	0	3 (17.65)	7 (41.18)	17 (100)
Durante a relação sexual, você relaxa a vagina o suficiente para facilitar a penetração do pênis?	7 (41.18)	5 (29.41)	3 (17.65)	0	0	2 (11.76)	17 (100)
Você costuma sentir dor durante a relação sexual, quando o pênis penetra em sua vagina?	1 (5.88)	3 (17.65)	6 (35.29)	1 (5.88)	2 (11.76)	4 (23.53)	17 (100)
Você consegue se envolver, sem se distrair (sem perder a concentração), durante a relação?	1 (5.88)	3 (17.65)	6 (35.29)	1 (5.88)	2 (11.76)	4 (23.53)	17 (100)
Você consegue atingir o orgasmo (prazer máximo) nas relações sexuais que realiza?	1 (5.88)	2 (11.76)	2 (11.76)	4 (23.53)	4 (23.53)	4 (23.53)	17 (100)
O grau de satisfação que você consegue com a relação sexual lhe dá vontade de fazer sexo outras vezes, em outros dias?	1 (5.88)	3 (17.65)	2 (11.76)	2 (11.76)	4 (23.53)	5 (29.41)	17 (100)
O grau de satisfação que você consegue com a relação sexual lhe dá vontade de fazer sexo outras vezes, em outros dias?	4 (19.05)	3 (14.29)	4 (19.05)	1 (4.76)	6 (28.57)	3 (14.29)	21 (100)

uma classificação de qualidade sexual como “Regular a bom”.

A comparação dos resultados entre os grupos, não resultou em um p valor significativo (p = 0.12).

## Inventário de depressão de Beck (DBI)

Quando aplicado o questionário de depressão de Beck, notou-se que 68.18 % dos pacientes FM apresentavam algum grau de depressão quando comparado com o grupo controle em que apenas 33.34 % apresentavam algum grau de acometimento depressivo. Porém, desses nenhum apresentava depressão grave, contrastando contra 13.63 % dos pacientes FM (Tabela 7). Os componentes de maior significância para culminar no resultado supracitado foram: “Tristeza”, “Sensibilidade Emotiva”,

“Irritabilidade”, “Tomada de Decisões”, “Mudança na Imagem do Corpo”, “Insônia” e “Fatigabilidade”, como pode ser observado na Tabela 8. Sendo “Fatigabilidade” o de maior significância. A relação entre a pontuação adquirida em cada grupo resultou em um  $p = 0.0027$ .

**Tabela 7.** Classificação de depressão de Beck – Pacientes FM e Controle.

Classificação	<i>n</i> (Pacientes FM)	%	<i>n</i> (Controle)	%
Nenhuma Depressão	7	31.82	12	66.67
Depressão Leve	6	27.27	3	16.67
Depressão Moderada	6	27.27	3	16.67
Depressão Grave	3	13.64	0	0
Total	22	100 %	18	100 %

**Tabela 8.** Componentes da depressão de Beck – Pacientes FM e Controle.

Componentes	Depressão					
	Pacientes FM ( <i>n</i> = 22)			Controle ( <i>n</i> = 18)		
	Relevância	Média	DP*	Relevância	Média	DP*
<b>Tristeza</b>	22	1	0.69	10	0.56	0.61
<b>Pessimismo</b>	16	0.73	0.88	7	0.39	0.70
<b>Sentimento de fracasso</b>	12	0.55	0.86	10	0.56	1.09
<b>Perda de Prazer</b>	28	1.27	0.88	14	0.78	0.81
<b>Sentimento de Culpa</b>	09	0.41	0.73	06	0.33	0.48
<b>Sentimento de Punição</b>	11	0.5	1.05	08	0.44	0.98
<b>Autoestima</b>	10	0.45	0.51	05	0.28	0.46
<b>Auto acusação</b>	18	0.81	0.73	12	0.67	0.84
<b>Ideias suicidas</b>	05	0.22	0.43	0	0	0
<b>Sensibilidade Emotiva</b>	20	0.90	0.86	04	0.22	0.43
<b>Irritabilidade</b>	22	1	0.62	10	0.56	0.51
<b>Sociabilidade</b>	19	0.86	0.71	06	0.33	0.48
<b>Tomada de Decisões</b>	30	1.36	0.90	14	0.78	0.73
<b>Mudança na imagem do corpo</b>	24	1.09	1.27	07	0.39	0.61
<b>Dificuldade no trabalho</b>	28	1.27	0.63	12	0.67	0.77
<b>Insônia</b>	32	1.45	0.85	16	0.89	0.90
<b>Fatigabilidade</b>	46	2.09	1.15	14	0.78	0.73
<b>Perda de apetite</b>	13	0.59	0.66	09	0.5	0.71
<b>Perda de Peso</b>	12	0.63	0.95	08	0.47	0.72
<b>Preocupação com Saúde</b>	27	1.22	0.97	06	0.33	0.48
<b>Perda de libido</b>	26	1.18	1.00	12	0.67	0.77
<b>Total</b>	430	19.54	9.94	190	10.56	8.97

DP: Desvio Padrão.



## Inventário de ansiedade de Beck (BAI)

Nos pacientes FM foi encontrada uma média de  $30 \pm 15.44$  pontos, com 40.9 % desses apresentando ansiedade severa (Tabela 9), em contraste com o controle com média de  $17 \pm 8.21$  pontos e nenhum paciente apresentando ansiedade severa.

**Tabela 9.** Classificação da ansiedade de Beck – Pacientes FM e Controle.

Classificação	<i>n</i> (Paciente FM)	%	<i>n</i> (Controle Negativo)	%
<b>Grau Mínimo de Ansiedade</b>	3	13.63	11	61.11
<b>Ansiedade Leve</b>	1	4.54	5	27.78
<b>Ansiedade Moderada</b>	9	40.90	2	16.67
<b>Ansiedade Severa</b>	9	40.90	0	0
<b>TOTAL</b>	22	100	18	100

Quando analisados individualmente os componentes do questionário de ansiedade de Beck (Tabela 10) foi identificado que 54.55 % dos pacientes FM relataram que a “dormência ou formigamento” incomodavam moderadamente, assim como a “incapacidade de relaxar”, porém de forma grave. Em relação ao “medo de perder o controle” e “medo de que aconteça o pior”, 36.36 % dos entrevistados com FM informaram que foi um incômodo grave conviver com essas sensações e sintomas na última semana. Quando analisadas as respostas do controle, é possível observar que 72.22 % dos entrevistados não apresentaram “dormência ou formigamento”, e apenas 5.55 % dos pacientes saudáveis relataram que o “medo de perder o controle” ou “medo de que aconteça o pior” incomodou gravemente durante a semana (Tabela 11). A relação entre as duas amostras obteve um  $p$  valor  $< 0.0001$ .

**Tabela 10.** Componentes da ansiedade de Beck – Pacientes FM.

ITENS	Pacientes FM (n = 22)					Média	DP
	Não (n /%)	Leve (n /%)	Mod. (n/%)	Grave (n/%)			
<b>Dormência ou Formigamento:</b>	2 (9.09)	3 (13,64)	12 (54.55)	5 (22.73)		1.90	8.40
<b>Sensação de Calor:</b>	6 (27.27)	4 (18.18)	7 (31.81)	5 (22.73)		1.50	6.67
<b>Tremores nas Pernas:</b>	8 (36.36)	1 (4.55)	7 (31.81)	6 (27.27)		1.50	6.67
<b>Incapaz de Relaxar:</b>	1 (4.55)	2 (9.09)	7 (31.81)	12 (54.55)		2.36	10.38
<b>Medo que aconteça o pior:</b>	4 (18.18)	5 (22.73)	5 (22.73)	8 (36.36)		2.05	9.01
<b>Atordoado ou tonto:</b>	4 (18.18)	5 (22.73)	5 (22.73)	8 (36.36)		1.77	7.85
<b>Aceleração do coração:</b>	5 (22.73)	7 (31.82)	7 (31.82)	3 (13.64)		1.31	5.85
<b>Sem equilíbrio:</b>	5 (22.73)	4 (18.18)	7 (31.82)	6 (27.27)		1.63	7.25
<b>Aterrorizado:</b>	12 (54.55)	2 (9.09)	4 (18.18)	4 (18.18)		1	4.54
<b>Nervoso:</b>	2 (9.09)	4 (18.18)	7 (31.82)	9 (40.91)		2.05	9.01
<b>Sensação de sufocação:</b>	9 (40.91)	3 (13.64)	5 (22.73)	5 (22.73)		1.27	5.70
<b>Tremores nas mãos:</b>	9 (40.91)	3 (13.64)	7 (31.82)	3 (13.64)		1.18	5.29
<b>Trêmulo:</b>	8 (36.36)	4 (18.18)	6 (27.27)	4 (18.18)		1.27	5.68
<b>Medo de perder o controle:</b>	6 (27.27)	3 (13.64)	5 (22.73)	8 (36.36)		1.68	7.46
<b>Dificuldade de Respirar:</b>	10 (45.45)	5 (22.73)	4 (18,18)	3 (13.64)		1	4.51
<b>Medo de morrer:</b>	16 (72.73)	0	3 (13.64)	3 (13.64)		0.68	3.19
<b>Assustado:</b>	10 (45.45)	5 (22.73)	4 (18.18)	3 (13.64)		1	4.51
<b>Indigestão/desconforto abdominal:</b>	4 (18.18)	7 (31.82)	4 (18.18)	7 (31.82)		1.63	7.25
<b>Sensação de Desmaio:</b>	11 (50.00)	5 (22.73)	4 (18.18)	2 (9.09)		0.86	3.91
<b>Rosto afogueado:</b>	9 (40.91)	5 (22.73)	3 (13.64)	5 (22.73)		1.18	5.31
<b>Suor Frio:</b>	7 (31.82)	5 (22.73)	6 (27.27)	4 (18.18)		1.31	5.31

Mod.: Moderado; DP: Desvio Padrão

**Tabela 11.** Componentes ansiedade de Beck - Controle.

ITENS	Controle (n = 18)					Média	DP
	Não (n/ %)	Leve (n/%)	Mod. (n/ %)	Grave (n/%)			
<b>Dormência ou Formigamento:</b>	13 (72.22)	5 (27.78)	0	0		0.52	1.17
<b>Sensação de Calor:</b>	8 (44.44)	5 (27.78)	5 (27.78)	0		1.58	3.35
<b>Tremores nas Pernas:</b>	18 (100)	0	0	0		0	0
<b>Incapaz de Relaxar:</b>	7 (38.89)	7 (38.89)	4 (22.22)	0		1.58	3.34
<b>Medo que aconteça o pior:</b>	9 (50.00)	5 (27.78)	3 (16.67)	1 (5.56)		1.47	3.17
<b>Atordoado ou tonto:</b>	13 (72.22)	4 (22.22)	1 (5.56)	0		0.63	1.42
<b>Aceleração do coração:</b>	11 (61.11)	4 (22.22)	3 (16.67)	0		1.05	2.30
<b>Sem equilíbrio:</b>	13 (72.22)	4 (22.22)	1 (5.56)	0		0.58	1.22
<b>Aterrorizado:</b>	13 (72.22)	3 (16.67)	2 (11.11)	0		0.74	1.66
<b>Nervoso:</b>	9 (50.00)	5 (27.78)	3 (16.67)	1 (5.56)		1.47	3.17
<b>Sensação de sufocação:</b>	13 (72.22)	4 (22.22)	0	1 (5.56)		0.74	1.69
<b>Tremores nas mãos:</b>	14 (77.78)	3 (16.67)	1 (5.56)	0		0.53	1.22
<b>Trêmulo:</b>	16 (88.89)	1 (5.56)	1 (5.56)	0		0.31	0.82
<b>Medo de perder o controle:</b>	11 (61.11)	4 (22.22)	2 (11.11)	1 (5.56)		1.16	2.54
<b>Dificuldade de Respirar:</b>	14 (77.78)	2 (11.11)	2 (11.11)	0		0.63	1.46
<b>Medo de morrer:</b>	13 (72.22)	4 (22.22)	1 (5.56)	0		0.63	1.42
<b>Assustado:</b>	10 (55.56)	5 (27.78)	3 (16.67)	0		1.16	2.50
<b>Indigestão/desconforto abdominal:</b>	8 (44.44)	8 (44.44)	2 (11.11)	0		1.26	2.68
<b>Sensação de Desmaio:</b>	14 (77.78)	4 (22.22)	0	0		17.89	8.21
<b>Rosto afogueado:</b>	13 (72.22)	5 (27.78)	0	0		0.53	1.17
<b>Suor Frio:</b>	12 (66.67)	4 (22.22)	2 (11.11)	0		0.84	1.86

Mod.: Moderado; DP: Desvio Padrão

## Inventário de sintomas de estresse de Lipp (ISSL)

Verificou-se que 100 % dos pacientes FM apresentaram sintomas associados ao estresse, quando comparado ao grupo controle, desses, 50% não apresentaram sintomas de estresse (Tabela 9). Os maiores escores de estresse foram encontrados na fase da resistência e exaustão, sendo que todos os pacientes FM se apresentavam em fase de resistência, e concomitantemente em, no mínimo, mais uma fase. A comparação entre o escore geral dos dois grupos participantes, obteve um p valor < 0,001.

**Tabela 12.** Número de pacientes por fase do ISSL – Pacientes FM e Controle.

Classificação	Pacientes FM (n = 22)			Controle Negativo (n = 18)			
	n (%)	Média	DP	n (%)	Média	DP	p
<b>Alerta</b>	7 (31.81)	5.55	3.10	0	1.44	1.79	< 0.001
<b>Resistência</b>	22 (100)	9.54	3.02	6 (33.33)	2.94	3.21	< 0.001
<b>Exaustão</b>	17 (77.27)	11.18	4.21	3 (16.67)	3.17	3.60	< 0.001
<b>S/ sintomas</b>	0	-	-	9 (50)	-	-	-
<b>C/ sintomas</b>	22 (100)	-	-	9 (50)	-	-	-

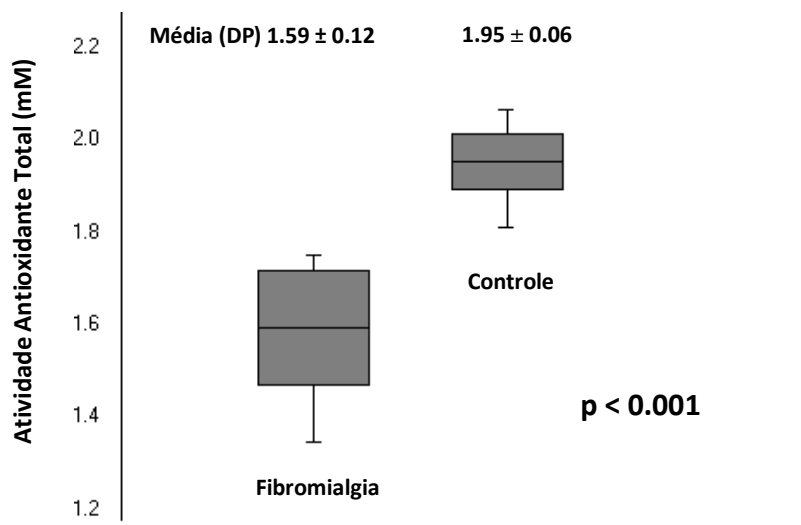
DP: Desvio Padrão.

Foi encontrada associação moderada positiva com  $r = 0.515$ ,  $p = 0.014$  para DBI,  $r = 0.4943$ ,  $p = 0.0193$  para BAI,  $r = 0.4296$ ,  $p = 0.0459$  para PSQI.

## Resultados da análise laboratorial

### Capacidade antioxidante - TEAC

Os pacientes FM apresentaram uma média de atividade antioxidante total de  $1.59 \pm 0.12$  mM, quando comparado ao controle observa-se uma média de  $1.95 \pm 0.06$  mM (Figura 1). A partir da análise dos grupos para o presente parâmetro, obteve-se  $p < 0.001$ .

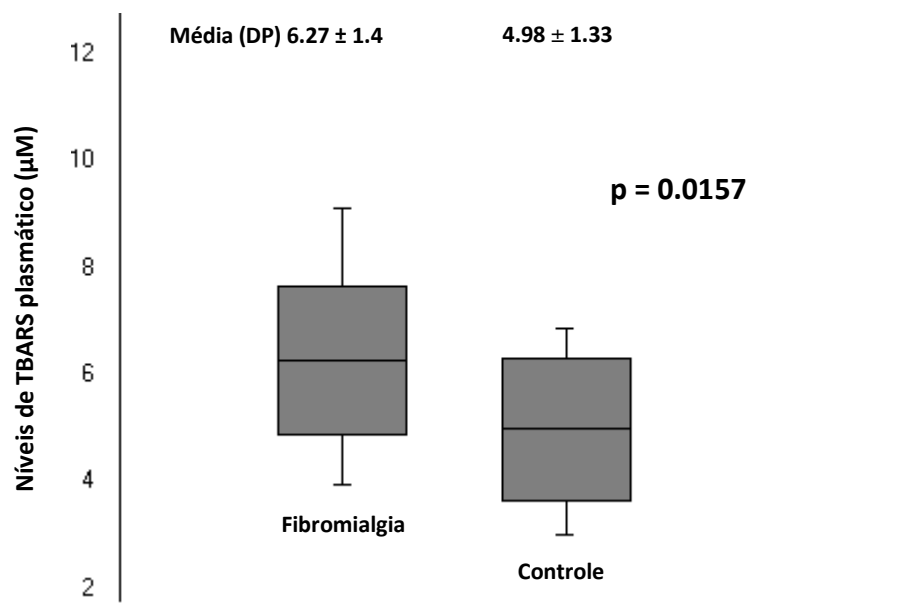


**Figura 1** - Resultados análise ABTS – controle positivo e negativo. DP = Desvio Padrão; Teste ANOVA

Não houve correlação significativa entre a capacidade antioxidante plasmática e os parâmetros clínicos analisados ( $p = 0.6186$  para ISSL;  $p = 0.3028$  para BDI;  $p = 0.1161$  para PSQI;  $p = 0.8886$  para BAI).

### **Peroxidação lipídica – TBARS**

Das análises realizadas, os pacientes FM apresentaram uma média de  $6.27 \pm 1.4 \mu\text{M}$ . Em comparação com os pacientes controle,  $4.98 \pm 1.33 \mu\text{M}$  (Figura 2). Em relação ao p valor na análise entre grupos, foi encontrado um  $p = 0.0157$ .



**Figura 2** – Resultados da análise TBARS – controle positivo e negativo. DP = Desvio Padrão; Teste ANOVA.

Os níveis de LP no plasma não foram significativamente associados aos parâmetros clínicos ( $p = 0.8637$  para ISSL;  $p = 0.7973$  para BDI;  $p = 0.3811$  para PSQI;  $p = 0.864$  para BAI). Não houve correlação entre os níveis de TAA e TBARS ( $p = 0.2041$ ).

## Discussão

A descoberta principal do presente estudo foi que pacientes com FM têm elevados níveis de LP e níveis reduzidos de capacidade antioxidante plasmática quando comparado aos pacientes controle, parâmetros esses que não apresentaram correlação com o perfil clínico do grupo acometido pela síndrome, sugerindo uma participação independente do estresse oxidativo na fisiopatologia da FM.

Em relação ao perfil clínico dos pacientes com fibromialgia, tem sido relatado a presença de distúrbio do sono, depressão, estresse e ansiedade [27,28]. Variáveis também analisadas nessa pesquisa que tiveram resultados de acordo com a literatura, onde os pacientes com FM possuem maiores escores ISSL [29–31], BAI [32–34], PSQI [35–37]. Contudo, quando analisada a qualidade de vida sexual dos pacientes, encontrou-se divergências, pois os achados literários indicam que pacientes com FM possuem menor qualidade de vida sexual, assim como menores intercursos sexuais e envolvimento em ações de conquista, características não encontradas nos participantes FM da presente pesquisa [38–40]. Os diferentes resultados podem estar associados à metodologia instrumental divergente entre os trabalhos ou ao tipo populacional abordado.

No que diz respeito ao estresse, depressão e ansiedade, constatou-se que o estresse comportamental pôde ser correlacionado significativamente com BDI e BAI, esses resultados podem ser associados a circuitos neurais que são compartilhados na ativação de ambas as experiências [41–44]. A relação do estresse com a qualidade de sono também obteve moderada associação, o que está de acordo com a literatura, ou seja, quanto maior o estresse maior a dificuldade para se ter um sono de qualidade [45].

Quando se comparou as variáveis clínicas ao nível de LP plasmática e a capacidade antioxidante, não foi encontrado correlação significativa. Achado diferente da pesquisa de Cordeiro et al. [10], que ao

analisarem pacientes FM e a variável depressão, observaram que essa doença psiquiátrica pode ser um fator modulador da peroxidação, nesse sentido seria importante a informação da classificação da depressão, dado que não consta na publicação citada. Dos 15 pacientes que apresentaram depressão em nosso estudo, 3 foram classificados com a forma grave, 6 a moderada e 6 com a leve.

Ao avaliar os parâmetros oxidativos, não observou-se correlação entre a menor capacidade antioxidante e o maior número de substâncias reativas ao TBA, o que pode ser explicada partindo do princípio que nem todos substratos de degradação lipídica reagem ao TBA [46,47] ou que a ação oxidativa possa estar ocorrendo em outras matrizes biológica como proteínas, DNA ou açúcares [12].

Nesse sentido, as alterações encontradas no presente trabalho contribuem para reforçar a teoria oxidativa ocasionando dano ao sistema nervoso de pacientes com fibromialgia. Pois, a partir dos achados nesta pesquisa e dos citados observou-se que, no paciente FM ocorre peroxidação em plasma e células mononucleares sanguínea [10], além de oxidação de proteínas plasmática [11] e que ocorre a diminuição da atividade antioxidante total plasmática, de enzimas como a catalase, glutathione peroxidase e a reduzida em eritrócitos, e a redução da concentração de grupos tiol em soro [13].

Essas alterações oxidativas podem refletir em danos neuronais nos pacientes com fibromialgia. Pois, o cérebro é particularmente vulnerável à lesão oxidativa por causa de sua alta taxa de consumo de oxigênio e produção intensa de radicais reativos, como o radical superóxido que tem sido implicado em edema cerebral e morte neuronal no hipocampo. Esses adicionados aos produzidos na presença da síndrome FM podem ocasionar modificações fisiológicas [48,49]

Um potencial alvo dos radicais livres (RL) é a membrana neuronal, pois é rica em ácidos graxos poli-insaturados, que são uma fonte de LP [49,50]. Este no dano cerebral causa alterações na fluidez da membrana celular, aumento da permeabilidade, diminuição da atividade da ATPase, dano ao citoesqueleto, disfunção mitocondrial e transdução de sinal alterada, levando à lesão celular [51,52]. Na maioria das vezes os radicais livres (RL) reagem com os hidrogênios de um grupo metileno contidos nas ligações duplas dos ácidos graxos poli-insaturados, formando água e o radical lipídico, que pode sequestrar elétrons do ácido araquidônico (AA) e transformá-lo em radical lipídico, e assim propagar a

peroxidação. O ciclo oxidativo continua até que finalmente, o processo de peroxidação levar à cisão, no qual o AA peroxidado se decompõe para dar origem aos aldeídos neurotóxicos, 4-hidroxinonenal (4-HNE) ou 2-propenal (acroleína). O 4-HNE produz neurotoxicidade por ligação a aminoácido bifásicos, tais como lisina ou histidina e resíduos de cisteína contendo sulfidrilas em proteínas celulares [49].

Outra possível consequência do estresse oxidativo é a alteração da função e transporte das mitocôndrias para as regiões sinápticas [50], modificação da função da proteína pós-sináptica densa – 95 (PSD-95), diminuindo um canal de potássio dependente de voltagem que está intimamente ligado ao PSD-95, e gera perda de sinapsina I, conhecidos por afetar a função e sobrevivência neuronal [53]. As sinapsinas e a sinaptotagmina (proteínas pré-sinápticas), bem como as PSD -95, representam o complexo sináptico, e possuem uma ampla gama de funções neuronais, incluindo liberação de neurotransmissores, sinaptogênese, metabolismo energético, homeostase de íons e dobramento de proteínas [54,55]. O PSD-95, em específico, interage com os receptores N-metil-D-aspartato e está implicado em vários papéis importantes na regulação da função do canal de íons, diferenciação neuronal, sinaptogênese, plasticidade sináptica, e processos de aprendizagem e memória [56].

Uma segunda proteína sináptica alterada com ação oxidativa é a proteína sináptica associada - 97 (SAP-97), uma fosfoproteína ligada à membrana que participa em uma variedade de funções com receptores de glutamato do tipo AMPA. A SAP-97 demonstrou um declínio prolongado associado a lesão neuronal [57].

O estresse, psicológico e fisiológico, crônico pode alterar a morfologia dos neurônios [58–60]. Na fibromialgia estudos demonstram que ocorre diminuição da massa cinzenta nos giros para-hipocâmpais bilaterais, córtex cingulado posterior direito e córtex cingulado rostral anterior esquerdo, giro temporal e giro frontal; áreas que estão correlacionadas anatomofisiologicamente ao controle de inibição da dor e aos demais sintomas psicológicos clássicos da FM. [61,62]. Além dessas modificações, na presença da síndrome foi identificado um volume significativamente menor de substância branca cortical [8].

Contribuindo ainda para a hipótese de neurodegeneração a longo prazo, pacientes com FM apresentam alto dano axonal no nervo óptico. A fibromialgia causa lesão axonal subclínica nas fibras nervosas da



retina (CFNR), que pode ser detectada com tomografia de coerência óptica (OCT) inócua e não invasiva, mesmo nos estágios iniciais da doença [63].

A predisposição a alterações de remodelação em determinadas regiões cerebrais pode estar ligada ao vaso nutrem determinada região, correlacionando-se com maior produção de estressores oxidativos intraluminais, microvasos isolados do cerebelo, córtex e hipocampo com elevados níveis de ânion superóxido e tetraidrobiopterina biodisponível (BH4) e a função endotelial, assim como grandes concentrações de NADPH oxidase 2 (NOX2) e a NOX4 [64].

Baseado nesses achados, o trabalho propõe uma teoria fisiopatológica oxidativa para a FM (Figura 1) levando como principal fator fisiopatológico o estresse oxidativo, tomando como pressuposto os resultados do presente estudo e achados literários que confluem para embasar a corrente hipótese, no qual o estresse oxidativo pode ser uma importante via encontrada na fibromialgia.

## Conclusões

De acordo com os dados encontrados no presente trabalho, pode-se afirmar que o estresse oxidativo está presente nos pacientes com fibromialgia, e provavelmente, está envolvido na fisiopatologia da mesma, dado que há alterações na capacidade antioxidante e peroxidação lipídica, fatores que não influenciaram os sintomas clínicos encontrados nos pacientes com FM, como depressão, sono não restaurador, ansiedade e sintomas psicológicos e físicos de estresse clínico. Sugerindo uma importância maior ao viés fisiopatológico somático-oxidativo em detrimento do psicossomático.

Futuras pesquisas devem ser focadas na análise de marcadores de lesão neuronal como S100B e Enolase Neurônio Específica - NSE, assim como a quantificação de LP (F 2-Isoprostanos e 4-HNE) por meio de cromatografia líquida de alta eficiência acoplada à espectrometria de massas do líquido cefalorraquidiano, o que tornaria os resultados mais específicos, além de estudos de danos oxidativos em outras matrizes biológicas não estudadas nessa síndrome, como no DNA e carboidratos, para a consolidação da hipótese fisiopatológica proposta nesse trabalho.

## Agradecimentos

Agradecemos a todos os voluntários que participaram do estudo e a Fundação de Amparo à Pesquisa e Desenvolvimento Científico do Maranhão (FAPEMA/Brasil).

## Conflito de Interesses

Não houve potencial conflito de interesse entre os autores.

## Referências

- [1] Thompson D, Lettich L, Takeshita J. Fibromyalgia: An overview. *Curr Psychiatry Rep* 2003;5:211–217.
- [2] Marques AP, Santo A de S do E, Berssaneti AA, et al. Prevalence of fibromyalgia: literature review update. *Rev Bras Reumatol (English Ed)* 2017;57:356–363.
- [3] Cavalcante AB, Sauer JF, Chalot SD, et al. A prevalencia de fibromialgia: Uma revisão de literatura. *Rev Bras Reum* 2006;46:40–48.
- [4] Gisela Kobelt, Jennifer Eriksson GP and JB. Controversies and challenges in fibromyalgia: a review and a proposal. *Ther Adv Vaccines* 2017;9:115–127.
- [5] Galvez-Sánchez CM, Ladrón de Guevara CM, Montoro CI, et al. Cognitive deficits in fibromyalgia syndrome are associated with pain responses to low intensity pressure stimulation. *PLoS One* 2018;13:1–12.
- [6] Rasouli O, Vasseljen O, Fors EA, et al. Lower regulatory frequency for postural control in patients with fibromyalgia and chronic fatigue syndrome. 2018;1–13.

- [7] Munoz Ladron de Guevara C, Fernandez-Serrano MJ, Reyes Del Paso GA, et al. Executive function impairments in fibromyalgia syndrome: Relevance of clinical variables and body mass index. *PLoS One* 2018;13:e0196329.
- [8] Jensen KB, Srinivasan P, Spaeth R, et al. Overlapping structural and functional brain changes in patients with long-term exposure to fibromyalgia pain. *Arthritis Rheum* 2013;65:3293–3303.
- [9] Fallon N, Chiu Y, Nurmikko T, et al. Functional connectivity with the default mode network is altered in fibromyalgia patients. *PLoS One* 2016;11:1–12.
- [10] Cordero MD, Alcocer-Gómez E, Cano-García FJ, et al. Clinical symptoms in Fibromyalgia are better associated to lipid peroxidation levels in blood mononuclear cells rather than in plasma. *PLoS One* 2011;6:.
- [11] Fatima G, Das SK, Mahdi AA. Some oxidative and antioxidative parameters and their relationship with clinical symptoms in women with fibromyalgia syndrome. *Int J Rheum Dis* 2017;20:39–45.
- [12] Ferreira, A.L.A.; Matsubara LS. Radicais livres: conceitos, doenças relacionadas, sistema de defesa e estresse oxidativo. *Medicina (B Aires)* 1997;43:61–68.
- [13] Tuzcu A, Baykara RA, Alışık M, et al. Alteration of Thiol-Disulfide Homeostasis in Fibromyalgia Syndrome. *Acta Medica (Hradec Kral* 2019;62:12–18.
- [14] Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, et al. The American College of Rheumatology 1990 Criteria for the Classification of Fibromyalgia. Report of the Multicenter Criteria Committee. *Arthritis Rheum* 1990;33:160–72.
- [15] Rossetti MO, Ehlers DM, Guntert IB, et al. Lipp's inventory of symptoms os stress for adults (ISSL) in federal civil servants of São Paulo. *Rev Bras Ter Cogn* 2008;4:108–119.
- [16] Ambrosini PJ, Metz C, Bianchi MD, et al. Concurrent Validity and Psychometric Properties of the Beck Depression Inventory in Outpatient Adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1991;30:51–57.

- [17] Beck AT, Ward CH, Mendelson M, et al. An Inventory for Measuring Depression. *Arch Gen Psychiatry* 1961;4:561–571.
- [18] Melorose J, Perroy R, Careas S. Becks Depression Inventory. *Statew Agric L Use Baseline* 2015 2015;1:1–3.
- [19] Kabacoff RI, Segal DL, Hersen M, et al. Psychometric properties and diagnostic utility of the Beck Anxiety Inventory and the State-Trait Anxiety Inventory with older adult psychiatric outpatients. *J Anxiety Disord* 1997;11:33–47.
- [20] Araujo PAB, Sties SW, Wittkopf PG, et al. Índice Da Qualidade Do Sono De Pittsburgh Para Uso Na Reabilitação Cardiopulmonar E Metabólica. *Rev Bras Med Do Esporte* 2015;21:472–475.
- [21] Pascotto AC, Rieckmann B, Santos M Dos. Avaliação da qualidade do sono em estudantes de ciências da saúde Assessing sleep quality in health occupations students. *J Heal Sci Inst* 2013;31:306–10.
- [22] Helena C, Abdo N. Quociente sexual feminino: um questionário brasileiro para avaliar a atividade sexual da mulher. *Diagn Trat* 2009;14:89–1.
- [23] Abdo CHN. Elaboração e validação do quociente sexual - Versão feminina: Uma escala para avaliar a função sexual da mulher. *Rev Bras Med* 2006;63:477–482.
- [24] Miller NJ, Rice-Evans C, Davies MJ, et al. A Novel Method for Measuring Antioxidant Capacity and its Application to Monitoring the Antioxidant Status in Premature Neonates. *Clin Sci* 1993;84:407–412.
- [25] Ferrante AA, Martins IR, Alves L, et al. Analytical Methodology for Determination of the Plasma Antioxidant Capacity Through the Radical 2, 2-azino-bis-3-ethylbenzthiazoline-6-sulfonic Acid ( ABTS ). 2019;13:19–22.
- [26] Costa, Carolina M; Santos, Rita CC ; Lima ES. A simple automated procedure for thiol measurement in human serum samples. *Bras Patol Med Lab* 2006;42:345–350.

- [27] Weidebach WFS. Fibromialgia: Evidências De Um Substrato Neurofisiológico. *Rev Assoc Médica Bras* 2002;48:275–96.
- [28] Ramiro F de S, Júnior IL, Silva RCB da, et al. Investigation of stress, anxiety and depression in women with fibromyalgia: A comparative study. *Rev Bras Reumatol (English Ed)* 2014;54:27–32.
- [29] Ferreira EAG, Marques AP, Matsutani LA, et al. Avaliação da dor e estresse em pacientes com fibromialgia. *Rev Bras Reumatol* 2002;42:104–110.
- [30] Leite F, Rogatto G, Valim-Rogatto P. Fibromialgia e Estresse: Influencia do Exercício Físico. *Rev Saúde E Biol* 2010;5:30–38.
- [31] Junior MH, Goldenfum MA, Siena CAF. Fibromialgia : aspectos clínicos e ocupacionais. *Rev Assoc Med Bras* 2012;58:358–365.
- [32] Guevara CML, Fernández-Serrano MJ, Reyes del Paso GA, et al. Executive function impairments in fibromyalgia syndrome: Relevance of clinical variables and body mass index. *PLoS One* 2018;13:1–21.
- [33] Uçar M, Sarp Ü, Karaaslan Ö, et al. Health anxiety and depression in patients with fibromyalgia syndrome. *J Int Med Res* 2015;43:679–685.
- [34] Jensen KB, Petzke F, Carville S, et al. Anxiety and depressive symptoms in fibromyalgia are related to poor perception of health but not to pain sensitivity or cerebral processing of pain. *Arthritis Rheum* 2010;62:3488–3495.
- [35] Carette S, Oakson G, Guimont C, et al. Sleep electroencephalography and the clinical response to amitriptyline in patients with fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 1995;38:1211–1217.
- [36] Roizenblatt S, Moldofsky H, Benedito-Silva AA, et al. Alpha sleep characteristics in fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 2001;44:222–230.
- [37] Bigatti SM, Hernandez AM, Cronan TA, et al. Sleep disturbances in fibromyalgia syndrome: Relationship to pain and depression. *Arthritis Care Res* 2008;59:961–967.

- [38] Ryan S, Hill J, Thwaites C, et al. Assessing the effect of fibromyalgia on patients' sexual activity. *Nurs Stand* 2008;23:35–41.
- [39] Batmaz I, Sariyildiz MA, Dilek B, et al. Sexuality of men with fibromyalgia: What are the factors that cause sexual dysfunction? *Rheumatol Int* 2013;33:1265–1270.
- [40] Tutoglu A, Boyaci A, Koca I, et al. Quality of life, depression, and sexual dysfunction in spouses of female patients with fibromyalgia. *Rheumatol Int* 2014;34:1079–1084.
- [41] Shin LM, Liberzon I. The neurocircuitry of fear, stress, and anxiety disorders. *Neuropsychopharmacology* 2010;35:169–191.
- [42] Mello A, Juruena MF, Pariante CM, et al. Depressão e estresse: existe um endofenótipo? *Phys Lett Sect B Nucl Elem Part High-Energy Phys* 1999;452:15–22.
- [43] Caspi A, Sugden K, Moffitt TE, et al. Influence of Life Stress on Depression: Moderation by a Polymorphism in the 5-HTT Gene. *Science (80- )* 2003;301:386–389.
- [44] Robinson L. Stress and anxiety. *Nurs Clin North Am* 1990;25:935–943.
- [45] Müller, Monica; Guimarães S. Impacto dos transtornos do sono sobre o funcionamento diário e a qualidade de vida. *Estud Psicologia* 2006;60:349–350.
- [46] França BK, Melo Alves MR, Silveira Souto FM, et al. Peroxidação lipídica e obesidade: Métodos para aferição do estresse oxidativo em obesos. *GE J Port Gastreterologia* 2013;20:199–206.
- [47] Milne GL, Musiek ES, Morrow JD. F<sub>2</sub> - Isoprostanes as markers of oxidative stress in vivo : An overview. *Biomarkers* 2005;10:10–23.
- [48] Cordero MD. Oxidative Stress in Fibromyalgia: Pathophysiology and Clinical Implications. *Reumatol Clínica (English Ed)* 2011;7:281–283.
- [49] Cornelius C, Crupi R, Calabrese V, et al. Traumatic Brain Injury: Oxidative Stress and Neuroprotection. *Antioxid Redox Signal* 2013;19:836–853.

- [50] Ansari MA, Roberts KN, Scheff SW. Oxidative stress and modification of synaptic proteins in hippocampus after traumatic brain injury. *Free Radic Biol Med* 2008;45:443–452.
- [51] Krishnamurthy K, Laskowitz DT. Cellular and Molecular Mechanisms of Secondary Neuronal Injury following Traumatic Brain Injury. *Transl Res Trauma Brain Inj* 2016;
- [52] Barbosa LF, Medeiros MHG De, Bioquímica D De, et al. Danos Oxidativos e Neurodegeneração: O que aprendemos com animais Transgênico e Nocautes. 2006;29:1352–1360.
- [53] Ansari MA, Roberts KN, Scheff SW. A Time Course of Contusion-Induced Oxidative Stress and Synaptic Proteins in Cortex in a Rat Model of TBI. 2008;526:513–526.
- [54] Scheff SW, Price DA, Hicks RR, et al. Synaptogenesis in the Hippocampal CA1 Field following Traumatic Brain Injury. *J Neurotrauma* 2005;22:719–732.
- [55] Cayabyab FS, Khanna R, Jones OT, et al. Suppression of the rat microglia Kv1.3 current by src-family tyrosine kinases and oxygen/glucose deprivation. *Eur J Neurosci* 2000;12:1949–1960.
- [56] Chalovich JM, Eisenberg E. PSD-95 and PSD-93 Play Critical but Distinct Roles in Synaptic Scaling Up and Down. *Magn Reson Imaging* 2013;31:477–479.
- [57] Howard MA, Elias GM, Elias LAB, et al. The role of SAP97 in synaptic glutamate receptor dynamics. *Proc Natl Acad Sci* 2010;107:3805–3810.
- [58] McEwen BS. Stress induces atrophy of apical dendrites of hippocampal CA3 pyramidal neurons. 1992;588:341–345.
- [59] Magariños AM, McEwen BS, Flügge G, et al. Chronic psychosocial stress causes apical dendritic atrophy of hippocampal CA3 pyramidal neurons in subordinate tree shrews. *J Neurosci* 1996;16:3534–3540.
- [60] Fuchs E, Gage G. Adult Neuroplasticity: More Than 40 Years of Research. *Neural Plast Neural Plast* 2014;2014, 2014:e541870.

- [61] Kuchinad A, Schweinhardt P, Seminowicz DA, et al. Accelerated brain gray matter loss in fibromyalgia patients: premature aging of the brain? *J Neurosci* 2007;27:4004–7.
- [62] Wood PB, Glabus MF, Simpson R, et al. Changes in gray matter density in fibromyalgia: correlation with dopamine metabolism. *J Pain* 2009;10:609–18.
- [63] Garcia-Martin E, Garcia-Campayo J, Puebla-Guedea M, et al. Fibromyalgia is correlated with retinal nerve fiber layer thinning. *PLoS One* 2016;11:.
- [64] Austin SA, Santhanam AVR, D’Uscio L V., et al. Regional heterogeneity of cerebral microvessels and brain susceptibility to oxidative stress. *PLoS One* 2015;10:1–12.

## **Suporte de Informações**

4-HNE – 4-hidroxinonenal;

5HT2A – Receptor de serotonina.

AA – Ácido araquidônico;

ACR – Colégio americano de reumatologia;

ACTH – Hormônio adrenocorticotrófico;

APOE – Gene (apolipoproteína E);

BAI – Inventário de ansiedade de Beck;

BDI – Inventário de depressão de Beck;

CA3 – Região do hipocampo;

CCL4 – C-C – Receptor quimiocina tipo 4;



CCL11 – Quimiocina 11 ou proteína quimiotática eosinofílica;

CCR5 – C-C – Receptor quimiocina tipo 5;

CFNR – Fibras nervosas da retina;

EROs – Espécies reativas de oxigênio;

FM – Fibromialgia;

HLA – Antígeno leucocitário humano;

HPA – Hipotálamo pituitária adrenal;

ISSL – Inventário de sintomas de stress para adultos de Lipp;

LP – Peroxidação lipídica;

MDA – Malondialdeído;

MEFV – Gene (pirina/merenostina);

OCT – Tomografia de coerência óptica;

PSD-95 – Proteína pós-sináptica densa – 95;

PSQI – Escala de avaliação da qualidade do sono de Pittsburg;

QS-F – Quociente sexual versão feminina;

QS-M – Quociente sexual versão masculina;

rACC – Córtex cingulado anterior rostral;

SAP-97 – Proteína sináptica associada – 97;

SNP – Polimorfismo de nucleotídeo simples;

TBA – Acido tiobarbitúrico;

TBARS – Substância reativas ao ácido tiobarbitúrico;

TEAC – Capacidade antioxidante total equivalente ao Trolox.