



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA
DOUTORADO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**

JOSÉ BARRETO CRUZ NOGUEIRA

**EFEITO DA ADMINISTRAÇÃO INTRAVENOSA REPETIDA DE LIDOCAÍNA
ASSOCIADA À PREGABALINA EM PACIENTES FIBROMIÁLGICAS:
EVIDÊNCIAS SOBRE O ESTRESSE OXIDATIVO**

**SÃO CRISTÓVÃO
2019**

JOSÉ BARRETO EFEITO DA ADMINISTRAÇÃO INTRAVENOSA REPETIDA DE LIDOCAÍNA ASSOCIADA 2019
CRUZ NOGUEIRA À PREGABALINA EM PACIENTES FIBROMIÁLGIAS: EVIDÊNCIAS SOBRE O
ESTRESSE OXIDATIVO

JOSÉ BARRETO CRUZ NOGUEIRA

**EFEITO DA ADMINISTRAÇÃO INTRAVENOSA REPETIDA DE LIDOCAÍNA
ASSOCIADA À PREGABALINA EM PACIENTES FIBROMIÁLGICAS:
EVIDÊNCIAS SOBRE O ESTRESSE OXIDATIVO**

Tese apresentada ao Programa de Pós Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal de Sergipe como requisito parcial à obtenção do grau de Doutor em Ciências da Saúde.

Orientador:

Prof. Dr. Lucindo José Quintans Júnior

Co-orientadora:

Profa. Dra. Vera Maria Silveira de Azevedo

SÃO CRISTÓVÃO
2019

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA BIBLIOTECA BISAU
UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE

N778e

Nogueira, José Barreto Cruz

Efeito da administração intravenosa repetida de lidocaína associada à pregabalina em pacientes fibromiálgicas: evidências sobre o estresse oxidativo / José Barreto Cruz Nogueira; orientador Lucindo José Quintans Júnior ; coorientadora Vera Maria Silveira de Azevedo. – Aracaju, 2019.

123 f. : il.

Tese (Doutorado em Ciências da Saúde) – Universidade Federal de Sergipe, 2019.

1. Fibromialgia. 2. Pregabalina. 3. Lidocaína. 4. Estresse oxidativo. 5. Dor crônica. 6. Terapêutica. I. Quintans Júnior, Lucindo José, orient. II. Azevedo, Vera Maria Silveira de, coorient. III. Título.

CDU 61

JOSÉ BARRETO CRUZ NOGUEIRA

**EFEITO DA ADMINISTRAÇÃO INTRAVENOSA REPETIDA DE LIDOCAÍNA
ASSOCIADA A PREGABALINA EM PACIENTES FIBROMIÁLGICAS:
EVIDÊNCIAS SOBRE O ESTRESSE OXIDATIVO**

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal de Sergipe como requisito parcial à obtenção do grau de Doutor em Ciências da Saúde.

Aprovada em ____/____/____.

Presidente da Banca: Prof. Dr. Lucindo José Quintans Júnior

1ª Examinadora: Prof^a. Dra. Angela Maria da Silva

2º Examinador: Prof. Dr. André Sales Barreto

3ª Examinador: Prof. Dr. Marcelo Cavalcante Duarte

4ª Examinadora: Prof^a. Dra. Suzane Rodrigues Jacinto Grubisik

Há mais pessoas que desistem do
que pessoas que fracassam.
Henry Ford

Eu sempre faço o que não consigo,
para aprender como se faz.
Pablo Picasso

No fim das contas, podemos aguentar
muito mais do que imaginamos.
Frida Kahlo

AGRADECIMENTOS

A Deus, fonte de amor e sabedoria e inspiração para o meu viver.

Aos meus pais Clayton e Irene pela oportunidade de existir e pela forma amorosa com que me criaram e me criam até hoje! Amo vocês.

Aos meus filhos João, Luís e Clarinha, continuidades de mim. Vocês andam comigo o tempo inteiro, amo-os.

A minha namorada Verinha, que pacientemente suportou as dificuldades e conseguiu ser o melhor de mim.

Aos meus irmãos e familiares pelos momentos de alegria que sempre passamos juntos.

As minhas pacientes, que me confiaram o corpo, emoções e pensamentos, e são a razão final de todo este trabalho de pesquisa.

Aos meus amigos e companheiros do HU pela paciência nesses longos anos de estudo, em especial a nossa equipe da unidade de licitações, meu reconhecimento e apreço.

A UFS pela oportunidade e disponibilidade na construção do saber, partilhando conhecimento.

Ao Ambulatório de Dor do Hospital Universitário da UFS, pela disponibilidade e irrestrito apoio à pesquisa.

Ao LAPEC/UFS (Laboratório de Farmacologia Pré-clínica), pela realização dos exames/testes laboratoriais.

A CAPES (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior), pelo apoio e financiamento da pesquisa.

Ao CNPQ (Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico), pelo apoio e financiamento da pesquisa.

A FAPITEC/SE (Fundação de Apoio à Pesquisa e à Inovação Tecnológica do Estado de Sergipe), pelo apoio e financiamento da pesquisa.

A Doutora Luana Heimfarth, pela realização dos exames laboratoriais no LAPEC, nosso muito obrigado.

Ao Professor Doutor Lucindo José Quintans Júnior, meu orientador, pelo incentivo, oportunidade e disponibilidade sem os quais realizaria este trabalho.

A Professora Doutora Vera Maria Silveira de Azevedo, minha co-orientadora, pela ajuda inestimável nessa pesquisa, companheira de todas as horas.

A Professora Doutora Angela Maria da Silva, pelo apoio e orientações de vida sempre disponíveis.

A Elim Rezende de Santana pela inestimável ajuda nas formatações e correções dos textos, importantes para a finalização dos trabalhos.

A Raquel Moreira de Brito, pela disponibilidade, ajuda e orientações sobre estresse oxidativo, obrigado.

A Hugo Leonardo Santos Reis, pela ajuda da localização dos prontuários das nossas pacientes.

A Elizabete Costa Travassos Caetano, pelo processamento inicial das amostras sanguíneas no laboratório do HU.

Ao professor Doutor Ricardo Cavalcante de Albuquerque Júnior, pela excelente colaboração referente aos dados estatísticos, prestada na evolução do estudo.

A Banca de Qualificação desta tese, composta por: Prof^a. Dra. Josimari Melo de Santana, Prof. Dr. André Sales Barreto e Prof^a. Dra. Karina Laurenti Sato, muito grato pelas importantes contribuições.

A todos e todas que colaboraram conosco nessa caminhada! Minha eterna gratidão.

LISTA DE ABREVIATURAS

ACR	American College of Rheumatology
ADTs	Antidepressivos Tricíclicos
AL	Anestésico Local
CAT	Catalase
CCVDs	Canais de cálcio voltagem dependentes
CGRP	Peptídeo Relacionado ao Gene da Calcitonina
CMDE	Corno Dorsal da Medula Espinhal
DN4	Questionário da Avaliação da Dor Neuropática
EO	Estresse Oxidativo
EROs	Espécies Reativas do Oxigênio
FM	Fibromialgia
GABA	Ácido Gama-Aminobutírico
GC	Grupo Controle
GlyT1	Transportador de Glicina
GP	Grupo Pregabalina
GPL	Grupo Pregabalina/Lidocaína
GPx	Glutathione Peroxidase
GSH	Glutathione Redutase
GX	Glicinoexilidina
IASP	Associação Internacional para o Estudo da Dor
IDG	Índice de Dor Generalizada
LANEF	Laboratório de Neurociências e Ensaio Farmacológicos
LV	Lidocaína Venosa

MEGX	Monoetilglicinoexilidina
NADPH	Nicotinamida Adenina de Nucleotídeo Fosfato
NAV	Canais de Sódio Controlados por Voltagem
NeuPSIG	Neuropathic Pain Committees IASP
NMDA	N-metil-D-aspartato
p	Nível de Significância
PDS	Polysymptomatic Distress Scale
PGB	Pregabalina
PROs	Resultados Relacionados ao Paciente (do inglês, Patient Related Outcomes)
PUFA	Polyunsaturated Fatty Acids
FIQ	Questionário de Impacto da Fibromialgia (do inglês, Fibromyalgia Impact Questionnaire)
SDRC	Síndrome da Dor Regional Complexa
SNA	Sistema Nervoso Autônomo
SNC	Sistema Nervoso Central
SNP	Sistema Nervoso Periférico
SOD	Superoxido Dismutase
sP	Substância P
SSS	Escala de Gravidade de Sintomas
TsPs	Tender Points
VGCC	Canais de Cálcio Controlados por Voltagem
VGSC	Canais de Sódio Controlados por Voltagem
WPI	Widespread Pain Index

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Patogênese da fibromialgia.....	31
Figura 2. Farmacocinética da lidocaína	44
Figura 3. Papel da lidocaína na sensibilização central.....	47
Figura 4. Formação de espécies reativas de oxigênio e nitrogênio nas mitocôndrias.....	55
Figura 5. Fluxograma do Estudo	66
Figura 6. Determinação dos níveis plasmáticos de indicadores de parâmetros do estresse oxidativo em pacientes portadores de FM e sadios	72
Figura 7. Determinação dos níveis plasmáticos de indicadores de parâmetros do estresse oxidativo em pacientes portadores de FM submetidos a tratamento com Pregabalina (GP) e associação entre Pregabalina e Lidocaína (GPL)	73

LISTA DE TABELAS

Tabela 1.	Características sócio-demográficas da amostra	67
Tabela 2.	Caracterização clínica da amostra	68
Tabela 3.	Intensidade da Dor e Impacto da Fibromialgia e a de acordo com o tempo inicial e tempo final	70
Tabela 4.	Intensidade da Dor e Impacto da Fibromialgia e a de acordo com a semana.....	70
Tabela 5.	Comparação dos valores do número do questionário DN4 de cada grupo antes e depois do uso da solução da lidocaína intravenosa	71

RESUMO

NOGUEIRA, José Barreto Cruz. **Efeito da administração intravenosa repetida de lidocaína associada à pregabalina em pacientes fibromiálgicas: evidências sobre o estresse oxidativo.** 2019.

Introdução: A Fibromialgia (FM) é uma síndrome dolorosa e crônica, com impacto biopsicossocial negativo na qualidade de vida dos pacientes. A presença do estresse oxidativo (EO) pode representar uma das possíveis causas da síndrome e a possibilidade da existência de biomarcadores capazes de elucidar o diagnóstico, tornando objetiva a avaliação da dor. **Objetivo:** Avaliar os efeitos da associação da lidocaína com a pregabalina através dos parâmetros do EO: glutatona (GSH), malonaldeído (TBARS), ensaio do poder antioxidante pela redução férrica (FRAP), sulfidril, superóxido dismutase (SOD) e catalase (CAT). **Métodos:** Ensaio clínico aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal de Sergipe (UFS), em 07/05/2018. Foram incluídas no estudo mediante a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Participaram mulheres saudáveis e mulheres com diagnóstico de fibromialgia, divididas inicialmente em dois grupos, sendo o grupo controle composto por mulheres sem FM e o grupo pregabalina por mulheres com FM. Após a primeira coleta o grupo pregabalina foi subdividido e randomizado em dois subgrupos, o grupo pregabalina (GP) composto por mulheres que receberam solução de cloreto de sódio a 0,9% e o grupo pregabalina e lidocaína (GPL) representado por mulheres tratadas com pregabalina via oral e que receberam a lidocaína intravenosa administrada repetitivamente por cinco semanas. O grupo controle (GC) respondeu apenas ao questionário de atenção farmacêutica (QAF) no tempo inicial (Ti) enquanto as outras 25 mulheres responderam aos quatro formulários: QAF; Escala Visual Analógica (EVA); Impacto da Fibromialgia (FIQ) e Dor Neuropática (DN4) propostos em dois momentos: Ti e Tf (tempo final). O protocolo clínico das pacientes fibromiálgicas foi desenvolvido com a avaliação em cinco momentos, através da aplicação de todos os questionários. O protocolo laboratorial foi dividido em dois momentos de coletas sanguíneas: iniciando antes da primeira infusão (Ti) e após a última infusão (Tf), para comparar os parâmetros do EO entre o grupo controle e grupo pregabalina. Foram alocadas dez (10) mulheres no GC e mais vinte e cinco (25) no GP, posteriormente subdivididas em dois grupos (GP; GPL). Ao final do estudo o GP foi composto por 10 mulheres e o GPL por 15 mulheres. Em relação à intensidade da dor em repouso (EVA), houve redução significativa no GPL ($p < 0,0002$) entre os tempos Ti ($8,33 \pm 1,0$) e Tf ($4,89 \pm 1,05$), não ocorrendo o mesmo no grupo GP ($p < 0,061$) entre os tempos Ti ($7,71 \pm 1,1$) e Tf ($6,13 \pm 2,17$). Na comparação dos níveis parâmetros do estresse oxidativo de GSH, TBARS, FRAP, sulfidril, SOD e CAT entre os grupos GC e GP foram encontrados valores menores de GSH ($p < 0,001$) e de CAT ($p < 0,01$), o TBARS apresentou níveis maiores nas fibromiálgicas. Quando comparados intergrupos (GP e GPL) houve aumento nos níveis de GSH, TBARS e FRAP de forma estatisticamente significativa no grupo pregabalina/lidocaína ($p < 0,01$), comparando antes e após a infusão da lidocaína. **Conclusão:** Foi identificado um possível efeito sinérgico na associação entre lidocaína venosa e pregabalina em mulheres fibromiálgicas, observado pelos valores de parâmetros do EO e através da melhora nos escores clínicos da dor e na funcionalidade das pacientes envolvidas.

Descritores: Fibromialgia; pregabalina; lidocaína; estresse oxidativo; dor crônica; terapêutica.

ABSTRACT

NOGUEIRA, José Barreto Cruz. **Effect of repeated intravenous administration of lidocaine with pregabalin in fibromyalgic patients: evidence on oxidative stress.** 2019.

Introduction: Fibromyalgia (FM) is a chronic and painful syndrome, with a negative biopsychosocial impact on patients' quality of life. The presence of oxidative stress (EO) may represent one of the possible causes of the syndrome and the possibility of the existence of biomarkers capable of elucidating the diagnosis, making objective the evaluation of the pain. Objective: To evaluate the effects of lidocaine and pregabalin on EO: glutathione (GSH), malonaldehyde (TBARS), antioxidant power by iron reduction (FRAP), sulfhydryl, superoxide dismutase (SOD) and catalase). **Methods:** Clinical trial approved by the Ethics and Research Committee with Human Beings of the Federal University of Sergipe (UFS), on 05/07/2018. They were included in the study by signing the Informed Consent Term (TCLE). Healthy women and women diagnosed with fibromyalgia were initially divided into two groups, the control group being composed of women without FM and the pregabalin group by women with FM. After the first collection, the pregabalin group was subdivided and randomized into two subgroups, the pregabalin (GP) group composed of women who received 0.9% sodium chloride solution and the pregabalin and lidocaine group (LPG) represented by women treated with pregabalin and who received intravenous lidocaine given repeatedly for five weeks. The control group (CG) responded only to the pharmaceutical care questionnaire (QAF) at the initial time (Ti) while the other 25 women answered the four forms: QAF; Visual Analog Scale (EVA); Impact of Fibromyalgia (FIQ) and Neuropathic Pain (DN4) proposed in two moments: Ti and Tf (final time). The clinical protocol of the fibromyalgic patients was developed with the evaluation in five moments, through the application of all the questionnaires. The laboratory protocol was divided into two moments of blood collection: starting before the first infusion (Ti) and after the last infusion (Tf), to compare the OE parameters between the control group and the pregabalin group. Ten (10) women in the CG and twenty-five (25) in the GP, later subdivided into two groups (GP, GPL) were allocated. At the end of the study the GP was composed of 10 women and the LPG by 15 women. Regarding the intensity of resting pain (VAS), there was a significant reduction in LPG ($p < 0.0002$) between Ti times (8.33 ± 1.0) and Tf (4.89 ± 1.05), not ($p < 0.061$) between Ti times (7.71 ± 1.1) and Tf (6.13 ± 2.17). Comparison of the oxidative stress parameters of GSH, TBARS, FRAP, sulfhydryl, SOD and CAT between the GC and GP groups showed lower values of GSH ($p < 0.001$) and CAT ($p < 0.01$), TBARS presented higher levels in fibromyalgia. When comparing intergroups (GP and LPG), the levels of GSH, TBARS and FRAP were statistically significant in the pregabalin / lidocaine group ($p < 0.01$), comparing before and after lidocaine infusion. **Conclusion:** A possible synergistic effect was identified in the association between venous lidocaine and pregabalin in fibromyalgic women, as observed by EO parameter values and through improvement in the clinical pain scores and the functionality of the patients involved.

Keywords: Fibromyalgia; pregabalin; lidocaine; oxidative stress; chronic pain; therapy.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	16
2 REVISÃO DE LITERATURA	18
2.1 Dor.....	18
2.2 Fibromialgia	20
2.3 Tratamento.....	35
2.4 Lidocaína	43
2.5 Estresse Oxidativo	51
3 OBJETIVOS	58
3.1 Objetivo Geral	58
3.2 Objetivos Específicos	58
4 CASUÍSTICA E MÉTODOS	59
4.1 Aspectos Éticos	59
4.2 Tipo de Estudo.....	59
4.3 Casuística.....	59
4.4 Cálculo do n Amostral.....	60
4.5 Grupos de Estudo	60
4.6 Variáveis Mensuradas.....	61
4.7 Perfil Oxidativo	62
4.8 Protocolo de Tratamento	64
5 RESULTADOS	66
5.1 Resultados Clínicos	67
5.2 Resultados dos parâmetros de estresse oxidativo	71
6 DISCUSSÃO	75
7 CONSIDERAÇÕES FINAIS	81

8 PERSPECTIVAS..... 82

REFERÊNCIAS 83

ANEXOS

APÊNDICES

1 INTRODUÇÃO

A fibromialgia é uma síndrome de dor crônica musculoesquelética generalizada e etiologia ainda desconhecida, acompanhada frequentemente de sintomas como depressão, ansiedade, fadiga e distúrbios do sono. Atinge cerca de 3 a 10% da população adulta em geral (MARTINEZ et al., 2017; CLAUW et al., 2018; CORDERO et al., 2010), no Brasil acomete aproximadamente 2,0% da população (GOREN, 2012; MARQUES et al., 2017). Estudos recentes encontraram um aumento do número de diagnósticos em pacientes do sexo masculino, com uma relação de 6 mulheres para 4 homens (WOLFE et al., 2013; NAKAMURA et al., 2014). A idade predominante do aparecimento dos sintomas oscila entre 20 e 60 anos (MARTINEZ et al., 2017).

Apesar de descrita há mais de um século, apenas nas últimas décadas, ocorreram avanços no seu entendimento evidenciando que a FM representa um importante, frequente e crescente causa de sofrimento, incapacidade funcional e conseqüentemente impacto na qualidade de vida (PATERNINA et al., 2018).

Os sintomas da FM podem ser desencadeados ou exacerbados por vários estressores biológicos e psicossociais que interagem para influenciar a predisposição genética e o agravamento da síndrome (HÄUSER et al., 2015). Alguns autores consideram que além de disfunções no sistema nervoso central (SNC) (JI et al., 2018), e de anormalidades no sistema musculoesquelético, alterações na função mitocondrial e presença de estresse oxidativo podem representar outras possíveis causas (CORDERO et al., 2010).

O tratamento atual é baseado em evidências e recomenda uma abordagem multimodal e multidisciplinar (SANCASSIANI et al., 2017; MACFARLANE et al., 2017; CLAUW, 2018), o emprego de medicamentos de diversas classes farmacológicas indica que nenhum agente oferece eficácia substancial contra todos os sintomas característicos da fibromialgia (LAWSON, 2017). A infusão de lidocaína intravenosa mostrou ter efeitos analgésicos, antihiperálgicos e antiinflamatórias para uma variedade de síndromes de dores agudas e crônicas (SORENSEN, 1995; MARKS, 2013; KANDIL, MELIKMAN, ADINOFF, 2017). A pregabalina ao ser associada a lidocaína parece obter benefícios na redução da dor e na melhoria da funcionalidade dos pacientes afetados (SANTOS, 2015).

Para tanto buscamos avaliar a ação analgésica, antiinflamatória e anti-hiperalgésica da lidocaína intravenosa administrada de forma repetitiva, na redução da intensidade da dor,

poderendo obter resultados animadores nas limitações provocadas pela fibromialgia, promovendo um novo modo de ver e de tratar esse sofrimento com novos tratamentos.

Diante deste cenário de incertezas diagnósticas e terapêuticas foi avaliado o efeito da administração intravenosa repetida de lidocaína em mulheres fibromiálgicas tratadas com pregabalina, através dos parâmetros de estresse oxidativo pelo sistema antioxidante endógeno, dos níveis de malondialdeído (TBARS) e do ensaio do poder antioxidante pela redução férrica (FRAP).

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Dor

Segundo a Associação Internacional para o Estudo da Dor (IASP), a dor pode ser definida como – uma experiência sensorial e emocional desagradável associada ao dano tecidual real ou potencial, ou descrita em termos de tais danos (MERSKEY; BOGDUK, 1994). A dor pode ser aguda (duração inferior a 30 dias) ou crônica (duração superior a 3 meses), sendo classificada segundo seu mecanismo fisiopatológico em quatro tipos: a) dor de predomínio nociceptivo, b) dor de predomínio neuropático, c) dor mista e d) dor nociplástica ou disfuncional. A classificação leva a algumas dificuldades, principalmente quando diante de paciente com suspeita de síndrome fibromiálgica, daí a necessidade de contemplar a função nociceptiva alterada (nociplástica) como uma área importante para estudos, estabelecendo diretrizes de tratamento e desenvolvimento de novas estratégias (KOSEK, 2016).

A dor de predomínio nociceptivo, reflete a experiência usual mais comum e ocorre principalmente na periferia por ativação fisiológica dos nociceptores, que são terminações nervosas livres das fibras aferentes primárias, A- δ e C, e está relacionada à lesão de tecidos ósseos, musculares, ligamentares, dentre outros, por estímulos térmicos, mecânicos ou químicos dependendo essencialmente de mediadores e sensibilizadores inflamatórios que ativam a cascata da inflamação, dando início ao processo de nocicepção periférico (JI et al., 2018).

Em relação à dor neuropática, sua definição mais recente é a de dor causada por lesão ou doença do sistema somatossensorial, incluindo fibras periféricas (fibras A β , A α e C) e neurônios centrais (JENSEN et al., 2011). Afeta de 7% a 10% da população geral (COLLOCA et al., 2017), sendo mais frequente em mulheres e em pacientes acima de 50 anos com predomínio nas regiões lombar, pescoço e membros inferiores (BOUHASSIRA et al., 2008). Múltiplas causas de dor neuropática são descritas e sua incidência provavelmente aumentará devido ao envelhecimento da população mundial, aumento da incidência de diabetes mellitus e melhora da sobrevivência por câncer após quimioterapia (COLLOCA et al., 2017).

A dor mista é a combinação dos dois tipos de dores (nociceptiva e neuropática), frequentemente representada pela dor presente em pacientes oncológicos (TREEDE, 2018). A dor nociplástica é representada por um mecanismo de amplificação e distorção dos estímulos sensoriais, sem, contudo, apresentar um estímulo nocivo, uma inflamação ou lesão no sistema nervoso que justifique a sensação dolorosa sem substratos anatoneurofisiológicos para explicar seus sintomas (KOSEK, 2016).

Em condições como fibromialgia, há uma resposta encefálica anormal, oriunda de uma neuroplasticidade geneticamente determinada. Ocorre amplificação de sinais nociceptivos, desequilíbrio da modulação inibitória e alteração discriminativa do processamento sensorial (SLUKA, CLAUW, 2016). Nesse sentido, a FM se apresenta atualmente caráter misto de dor, pois as queixas de alodinia e hiperalgesia primária e secundária levam ao diagnóstico de sensibilização central, enquanto os sintomas sensoriais como queimação, parestesia e hipoestesia que levam ao diagnóstico de componente neuropático. Estudiosos questionam, até os dias atuais, como classificar a síndrome fibromiálgica, contudo esforços recentes nesse sentido tem apresentado a dor nociplástica como classificação da dor fibromiálgica (KOSEK, 2016; CHENG et al., 2018).

Em 2011 Wolfe et al., considerou a FM um distúrbio isolado, explicado através de disfunções em diversos sistemas (neurofuncional, imunológico, hormonal) e alterações importantes do metabolismo, podendo ser representada, principalmente, pelas disfunções mitocondriais e a classifica em primária e secundária.

A ocorrência de dor não depende apenas da transformação de estímulos nociceptivos em potencial de ação e percepção, mas principalmente da sua modulação e, portanto, da integridade das unidades neuronais que processam os estímulos sensitivos. Além disso, interage com as numerosas funções exercidas pelo sistema nervoso central (SNC) e pelo sistema nervoso periférico (SNP) (RUSSELL, LARSON, 2009). O que determina se a dor será nociceptiva, neuropática, mista ou nociplástica, são os fatores que regem essas unidades, interferindo nesse processo a reorganização funcional e estrutural assim como a sensibilização dos neurônios sensitivos do SNP e do SNC em decorrência de doenças estruturais ou disfuncionais (WOOLF, 2011).

Apesar dos recentes avanços, o tratamento da dor ainda não proporciona resultados satisfatórios para a maioria dos doentes, sobretudo quando sua natureza é crônica. Uma preocupação atual é o abuso de opióides e seus inúmeros efeitos no organismo, já que

pacientes afetados por dores crônicas são frequentemente tratados com esses medicamentos, que apesar de promoverem o alívio, quando utilizadas inadequadamente, também causam a dependência e tolerância (KIBALY et al., 2018; FITZCHARLES et al., 2011).

A dor crônica é uma das condições mais frequentes na prática médica, podendo afetar 20% da população mundial, o que representa grande impacto biopsicossocial, interferindo nas condições laborais, nas relações familiares e na maior demanda por serviços de saúde. A fibromialgia é a principal causa de dor crônica não oncológica (QUEIROZ, 2013; WOLFE et al., 2016; LICHTENSTEIN, 2018) e representa importante problema de saúde pública mundial.

De acordo com os estudos, a intensidade percebida da dor não está necessariamente relacionada ao grau de lesão tecidual, sendo influenciada por muitos fatores, incluindo compreensão do paciente e preocupações com dor, ansiedade, angústia, expectativas e experiência prévia de dor (TREEDE et al., 2015; HÄUSER et al., 2011; HOWE, ROBINSON, SULLIVAN, 2015).

A dor da FM, assim como em diferentes enfermidades classificadas como síndromes dolorosas crônicas, é caracterizada por desconforto persistente, com necessidade de atendimento frequente, repercutindo em altos custos em saúde pública e privada como também nos planos de saúde e, principalmente, na redução da qualidade de vida como fator de sofrimento biopsicossocial importante (MARTINEZ et al., 2017).

2.2 Fibromialgia

2.2.1 Aspectos históricos

A palavra fibromialgia deriva da junção de três termos: do latim *fibra* (ou tecido fibroso), do prefixo grego *mio*, que diz respeito aos músculos e do grego *algos* (algia), que significa dor. A FM é reconhecida desde meados do século XIX segundo Yunus et al. (1981) período em que sugeriram o termo —fibromialgia— como substituição a —fibrositel, pois, em casos de FM, não há inflamação tecidual, mas apenas dor muscular difusa relacionada a outras anormalidades do sistema nervoso central. Como é um conjunto de sintomas e sinais, a denominação mais adequada é —Síndrome Fibromiálgica— (YUNUS, 1994).

Descrições de dor musculoesquelética generalizada datam do século XVI. Nessa época, surge o termo reumatismo, que foi cunhado pelo médico Guillaume de Baillou (RUHMAN, 1940). No século XVIII, com o objetivo de diferenciar os quadros álgicos que provocavam deformidades articulares daqueles de partes moles que não as provocavam, os médicos começam a chamar esses últimos de reumatismo muscular (BLOCK, 1993).

Em 1824, Balfour descreveu os primeiros casos da síndrome e, em 1841, novos relatos publicados por Valleix (GOLDENBERG, 1987) descreveram pacientes com pontos musculares hipersensíveis à palpação e passíveis de desencadear dor irradiada, assim foram reconhecidas as primeiras manifestações clínicas sugestivas do diagnóstico de fibromialgia.

Em 1904, o termo fibrosite foi proposto pelo neurologista inglês William Gowers, indicando que essa afecção poderia ser causada pela inflamação dos tecidos fibrosos dos músculos, e estava associada à hipersensibilidade cutânea, fadiga e distúrbios do sono. Biópsias de nódulos realizadas pelo patologista Ralph Stockman (STOCKMAN, 1904) revelaram, na época, hiperplasia, exsudatos, espessamento nervoso e proliferação capilar, corroborando a teoria de Gowers. Esse parece ser o registro mais antigo do quadro de fibromialgia como a definimos nos dias de hoje, de forma que o termo fibrosite foi utilizado por mais 72 anos desde a primeira descrição (WOLFE et al., 1990).

Na primeira metade do século XX, porém, a hipótese de inflamação proposta por Gowers foi negada. Pesquisadores da Clínica Mayo revisaram as lâminas de Stockman e concluíram que não existiam anormalidades. Um primeiro estudo controlado, que foi realizado em 1945, demonstrou não haver diferenças nas alterações histopatológicas dos nódulos musculares de pacientes com fibrosite daquelas comparadas a um grupo controle (COLLINS, 1940).

Em meados da década de 1970 foram evidenciados distúrbios do sono e o reconhecimento da fibromialgia como uma entidade clínica, ocorreu em 1975 (MOLDOFSKY, 2002).

Durante o século XX, novas nomenclaturas surgiram, tais como síndrome miofascial, fibrosite generalizada e reumatismo psicogênico – este último sugerido por Edward Boland, após observar a associação de estresse e depressão associados à mialgia em soldados que serviram durante a Segunda Guerra Mundial sendo, portanto, insinuado que este quadro álgico seria apenas um componente de uma alteração psiquiátrica, em uma discussão que se mantém até os dias de hoje.

Entretanto, as dúvidas quanto à existência de um quadro patológico como a fibromialgia continuavam. Em 1981, Yunus et al. realizam o primeiro estudo controlado das características clínicas da síndrome por um protocolo formal. É observado um número de *tender points* (TsPs) muito maior no grupo com fibromialgia, e também uma maior frequência de sintomas como sensação de parestesias, edema, cefaleia crônica, síndrome do cólon irritável. Os pesquisadores arrumaram, com esse estudo, critérios para o rastreamento de fibromialgia com uma alta sensibilidade, o que foi contestado em estudos posteriores. A partir deste estudo, populariza-se o termo fibromialgia, que foi usado pela primeira vez por Hench em 1976 (INANICI, YUNUS, 2004).

2.2.2 Conceitos

a) Clínico

De acordo com a classificação da IASP a fibromialgia (FM) se apresenta como condição crônica de dor musculoesquelética generalizada, fadiga, distúrbios do sono, cognição prejudicada e ansiedade com etiologia desconhecida (BAZZICHI et al., 2016, CORDEIRO et al., 2018). Condições potenciais incluem fatores genéticos (PARK et al., 2015; ABLIN, NEUMANN, BUSKILA, 2008), neurológicos, psicológicos, do sono e imunológicos (BAZZICHI et al., 2016, LICHTENSTEIN, 2018).

b) Fisiopatológico

Há aproximadamente 10 anos diferentes maneiras de conceituar a FM têm sido publicadas. O termo síndrome de hipersensibilidade de dor central, que acontece nos neurônios dorsais da medula espinha foi proposto em 2011 por Wolfe caracterizando um componente de sensibilização central.

2.2.3 Epidemiologia

A prevalência mundial da fibromialgia foi estimada em 2,7% a 10%, sendo mais frequente em mulheres e em indivíduos acima de 50 anos (QUEIROZ, 2013; CLAUW, et al., 2018). Segundo Marques et al. (2017) está ocorrendo um aumento expressivo de estudos de prevalência da FM ao redor do mundo e esse fato permite identificar uma maior preocupação da comunidade científica em relação ao tema no sentido de oferecer dados necessários para que os profissionais de saúde estejam mais atentos ao possível diagnóstico precoce e transparece para a veracidade da síndrome.

No Brasil, a prevalência de fibromialgia foi investigada em três estudos. Em Senna et al. (2004) a presença da doença ocorreu torno de 2,5%, sendo a maioria dos pacientes do sexo feminino e entre 35 e 44 anos de idade, de acordo com um estudo epidemiológico realizado. Na cidade de Montes Claros (MG), por exemplo, foram avaliados 3.038 indivíduos, dos quais foram coletados dados demográficos e clínicos, como dor óssea e dor muscular ou articular nos últimos sete dias (ASSUMPCÃO et al., 2009). Do total, 940 apresentavam queixas musculoesqueléticas e 810 foram submetidos a uma avaliação clínica por um reumatologista. A prevalência de doenças reumatológicas nestes 810 indivíduos demonstrou que 4,14% (IC95%: 3,46-4,9) apresentava osteoartrite e 2,5% apresentava fibromialgia (IC95%: 1,973,12). Os pacientes com fibromialgia eram na maioria mulheres (98,7%), com idade média de $43,2 \pm 9,1$ anos (MARTINEZ et al., 2017). O autorrelato também foi utilizado em estudo nacional para estimar uma prevalência de aproximadamente 2,0% (GOREN et al., 2012; MARQUES et al., 2017).

A comorbidade com outras doenças também é bastante prevalente, especialmente com doenças psicossomáticas (ansiedade, depressão), doenças reumáticas (artrite reumatóide, polimialgia reumática) (LICHTENSTEIN, 2018), e em portadores de enxaqueca (MACFARLANE et al., 2017). Na clínica reumatológica, corresponde a aproximadamente 20% dos atendimentos, sendo a segunda patologia mais frequente após a osteoartrose. No contexto da atenção primária à saúde, estima-se que 5% dos pacientes atendidos sejam portadores de fibromialgia (ARNOLD, GEBKE, CHOY, 2016).

2.2.4 Etiologias e fatores de predisposição

Até pouco tempo, a fibromialgia era considerada uma patologia com perfil funcional, porém, nos últimos anos, várias hipóteses estão sendo formuladas dentro de um raciocínio molecular e celular, sugerindo a associação de aspectos multifatoriais e multidimensionais (BERNIK et al., 2013). As principais teorias sugerem que um evento estressor pode desencadear um quadro de dor generalizada em indivíduos suscetíveis, através de fatores físicos, psicológicos e alterações genéticas (PARK et al., 2015) na modulação da dor pelo SNC (WOLFE et al., 2011).

a) Alterações genéticas

Evidências atuais apontam, para potenciais fatores genéticos que podem desempenham um papel no desenvolvimento e na gravidade dos sintomas da FM (PARK, et al., 2015; VARGAS-ALANCON et al., 2012). De acordo com um estudo realizado,

pesquisadores puderam concluir que familiares em primeiro grau apresentam risco de 8 vezes superior para desenvolver FM do que os demais. Estes familiares são mais sensíveis à dor e mais propensos a terem outras doenças com sintomas dolorosos, como dores de cabeça, dor crônica (Síndrome do colón irritável) entre outras. De acordo com Smith, Harris e Clauw (2011) aproximadamente 50% do risco corresponde ao componente genético e os outros 50% a fatores ambientais (SMITH, HARRIS, CLAUW, 2011).

b) Fatores ambientais

Outros fatores representados por história de traumas físicos (especialmente ao esqueleto axial) (NICOL et al., 2016), intervenções cirúrgicas e/ou infecções (vírus Epsteinbarr, hepatites virais) (SMITH, HARRIS, CLAUW, 2011) vírus da imunodeficiência humana adquirida (SIDA), vírus da hepatite C (SMITH, HARRIS, CLAUW, 2011; BUSKILA, ATZENI, SARZI-PUTTINI, 2008) trauma psicológico (abuso, violência) (RUIZ-PÉREZ, 2009; NICOL et al., 2016; CLAUW, 2014), laborais (após episódio de Lesão por Esforço Repetitivo – LER) (QUEIROZ, 2013), condições precárias ou insatisfação com o trabalho, obesidade mórbida, deficiência de vitamina D (BJØRKLUND et al., 2018) e comportamentais (sedentarismo, má qualidade do sono (ROEHRS et al., 2015), catastrofismo/medo da dor) (ELLINGSON et al., 2018).

c) Aspectos psicológicos

Estudos atuais também apontam para uma prevalência de abuso infantil em pessoas com FM variando de 21 a 71%. Mulheres com história de abuso sexual demonstraram menor limiar de dor à pressão e tendência a estabelecer padrões mais baixos para a consideração de estímulos como nocivo em comparação com aqueles sem uma história de abuso (AFARI et al., 2014).

Evidências crescentes apoiam uma associação significativa entre a ocorrência de estresse precoce ou adversidade e aumento da incidência de dor crônica mais tarde na vida (AFARI, et al., 2014; SANCASSIANI et al., 2017).

Além disso, salienta-se que o estresse precoce está associado à alteração na expressão de vários genes, como os da monoamina, opióide, imunológico, e sistemas endocanabinóides que, por sua vez, impactam desenvolvimento do cérebro (MURGATROYD, SPENGLER, 2011; SANCASSIANI et al., 2017). Esses mecanismos epigenéticos referem-se a mudanças função do gene sem alterações na sequência do DNA, e podem influenciar os desfechos fenotípicos de eventos no início da vida (SANCASSIANI et al., 2017).

2.2.5 Fisiopatologia

A fibromialgia ainda apresenta sua fisiopatologia incerta e complexa, rodeada de diversos mecanismos retroalimentados e que dificultam a condução da abordagem e o acompanhamento durante o seguimento da doença.

Inicialmente, pensava-se que nociceptores periféricos tornaram-se sensibilizados após lesão tecidual repetida com redução do limiar, no entanto, isso levaria apenas a hiperalgesia primária e não explicaria a alodinia ou hiperalgesia secundária encontrada em FM (GOWERS, 1904).

Em 2011, Wolfe publicou um estudo contestando essa hipótese de lesões periféricas inflamatórias e reafirmando estudos anteriores (DESMEULES et al., 2003), uma origem do SNC para a síndrome. A partir desse momento, o conceito de sensibilização central (SC), começou a ser investigado como um possível mecanismo responsável pela ocorrência dos sintomas dolorosos na FM.

a) Alterações neurológicas

A principal sensação de dor presente nos pacientes com fibromialgia se caracteriza como dor musculoesquelética crônica e difusa, com sensação de hiperalgesia que acontecem devido à sensibilização central e periférica por aumento reversível na excitabilidade e na eficácia sináptica dos neurônios das vias nociceptivas centrais. A manifestação clínica da sensibilização central que ocorre na forma de hipersensibilidade dolorosa denominada alodinia tátil e hiperalgesia secundária é comum no quadro clínico das pacientes fibromiálgicas (ABLIN, NEUMANN, BUSKILA, 2008).

a.1) Hiperexcitabilidade neuronal

A sensibilização central corresponde a um fenômeno caracterizado por alterações funcionais e estruturais em vias nociceptivas excitatórias dependente das alterações das concentrações e atividades de neurotransmissores, envolvidos na nocicepção tais como o aumento na concentração de glutamato em áreas específicas do cérebro e da medula espinhal levando a uma percepção sensorial distorcida (FAYED et al., 2012). Duas substâncias implicadas no mecanismo de nocicepção, a sP e a serotonina, mostraram-se alteradas no líquido cefalorraquidiano de pacientes com fibromialgia (RUSSELL et al., 1994).

A sP é um neurotransmissor e neuromodulador excitatório, presente nas fibras nervosas não-mielinizadas do tipo C e SNC, e seus receptores são encontrados em diversas

partes do corpo. Normalmente tem um papel excitatório nos processos celulares e, portanto, é liberada toda vez que o organismo sofre alguma ameaça (estímulo estressor), o que funciona como um sinal de aviso para o mesmo. Qualquer distúrbio da sua produção, atividade funcional ou degradação pode resultar em uma percepção dolorosa distorcida (RIBERTO, PATO, 2004). Foi demonstrado o aumento da substância P no líquido de pacientes com fibromialgia, o que sugere alguma deficiência neste mecanismo de controle (SLUKA, CLAUW, 2016).

O principal gatilho para que ocorra a SC parece ser o aumento do cálcio intracelular a partir de certa concentração (ASHMAWI, FREIRE, 2016). Esse influxo de cálcio que ocorre através da ativação dos receptores N-metil-D-aspartato (NMDA) pelo neurotransmissor excitatório glutamato, parece ser particularmente importante na fase de indução, assim como na fisiopatologia da fibromialgia (SÖRENSEN, 1995).

O influxo de cálcio também ocorre por meio dos receptores AMPA a partir da liberação intracelular por microssomas armazenados em resposta a ativação de receptores metabotrópicos o aumento do cálcio intracelular faz com que os receptores AMPA e NMDA sejam fosforilados (ASHMAWI, FREIRE, 2016).

A sensibilização central, definida como uma modificação no estado funcional dos neurônios e das vias nociceptivas por todo neuroeixo, causada pelo aumento na excitabilidade da membrana, da eficácia sináptica ou pela redução da inibição sobre esse sistema, está relacionada a altas concentrações de substância P e de glutamato presentes em indivíduos fibromiálgicos, e levam a um ciclo contínuo do estímulo doloroso (RUSSELL et al., 1994; SARCHIELLI et al., 2007) substância pró inflamatória. Ocorre aumento da resposta neuronal nas vias centrais de dor após insultos dolorosos e está relacionada à ativação em longo prazo de receptores N-metil-D-aspartato (NMDA), substância P e o peptídeo do gene relacionado à calcitonina (CGRP) no corno dorsal da medula espinhal (CDME) (STAUD et al., 2005). Estudo recente relaciona quadros de dor crônica com neuroinflamação (JI et al., 2018).

Níveis elevados de substância P (sP) no líquido e níveis reduzidos de serotonina e seus precursores em líquido, soro e plaquetas são sugestivos desses desequilíbrios uma vez que a sP é mediadora das vias aferentes enquanto a serotonina e seus precursores medeiam a inibição da sensação dolorosa (RUSSELL, 1992; RIBERTO, PATO, 2004).

Nesse processo de sensibilização central a bradicinina, substância inflamatória que ativa e sensibiliza o aferente primário, também é produzida na medula espinhal em resposta a

estímulos dolorosos periféricos e intensos e age por meio de seu receptor B2. A bradicinina aumenta a eficácia sináptica ativando as proteínas quinase A (PKA) e a proteína quinase C (PKC) e cinases reguladas por estímulos extracelulares. As cinases reguladas por estímulos extracelulares também podem ser ativadas por via descendente serotoninérgica envolvendo receptores 5 Ht3 e possivelmente receptores 5-HT7 (ASHMAWI, FREIRE, 2016). A sensibilização central pode também ser secundária à ativação de células da glia por neurotransmissores, as citocinas ou quimiocinas, e isto pode também contribuir para o aumento neurofisiológico de mecanismos do SNC que levam à sensibilização central.

a.2) Sensibilização periférica

A sensibilização periférica acontece em decorrência de disfunções da microcirculação muscular, que ocasionam uma redução da oxigenação e consequente isquemia e hipóxia sendo responsável pela sensibilização dos nociceptores intramusculares (ELVIN et al., 2006; JESCHONNECK et al., 2000). Além disso, ocorre aumento na velocidade de condução das fibras musculares possivelmente por uma regulação central (KLAVER-KROL et al., 2019). Apesar da demonstração de que 41% de pacientes FM podem apresentar polineuropatia de pequenas fibras nervosas, obtidas a partir de biópsias de pele em pacientes com fibromialgia (OAKLANDER et al., 2013), de acordo com estudo recente a FM não pode ser classificada como uma dor neuropática (FINNERUP et al., 2016).

a.3) Alterações neurológicas estruturais

Em adição, uma revisão sistemática mostrou que indivíduos com FM apresentam alterações no volume de massa cinzenta em regiões específicas relacionadas ao processamento da dor, diminuição da conectividade funcional no sistema de modulação descendente da dor e aumento da atividade da matriz de dor relacionada à sensibilização central (CAGNIE et al., 2014; POMARES et al., 2017).

A neurodegeneração parece estar presente em pacientes com fibromialgia como resultado do processo inflamatório persistente, mas, de acordo com estudiosos, é mascarado por supra-regulação concomitante de GABA A receptores (POMARES et al., 2017).

a.4) Disfunção dos controles inibitórios descendentes nociceptivos

Por outro lado, as vias descendentes inibitórias de dor, que partem de estruturas do tronco encefálico para os diversos níveis segmentares de medula espinhal, mais precisamente no CDME, também parecem estar envolvidas na fisiopatologia da FM. Esse conjunto de

estruturas é denominado sistema inibitório descendente da dor e os principais neurotransmissores envolvidos na sua atividade são serotonina e noradrenalina em nível de tronco encefálico e dinorfinas e encefalinas em nível medular.

O nível basal tônico de atividade desse sistema já foi descrito e parece ser influenciado pelo condicionamento e estado motivacional, contudo, estímulos nociceptivos são decididamente responsáveis por uma elevação do seu funcionamento, o que o classificaria como uma alça de retro-alimentação negativa em relação a sensações dolorosas (MENSE, 2000).

Essas alterações de neurotransmissores como a serotonina poderiam explicar os sintomas de depressão e ansiedade muito frequentes nesses pacientes (LICHTENSTEIN et al., 2017).

a.5) Alterações no sistema nervoso autonômico (SNA)

Muitos pacientes com fibromialgia (aproximadamente 70 a 90%) referem qualidade de sono ruim (MIRÓ et al., 2011), desregulação do eixo hipotalâmico-hipofisário-adrenal e anormalidades do sistema nervoso autônomo (SNA) também fazem parte dessas neuropatogênese (BOU, RAMI, SAMI, 2016; JI et al., 2018).

A fadiga, sintoma presente em aproximadamente 75% dos pacientes (WOLFE et al, 1990; NAKAMURA, 2014), como também em um estudo recente publicado por Bou, Rami e Sami (2016), pode ser causada por uma resposta física inadequada ao estresse isso se deve a uma resposta diminuída em situações agudas pelo sistema nervoso autônomo (SNA). Assim como também pode ser devido a uma hiperatividade simpática crônica que leva a estimulação dos receptores adrenérgicos Beta 1 dos adipócitos com a produção aumentada da interleucina6 e conseqüentemente a fadiga dolorosa, a náusea e a sonolência diurna.

a.6) Disfunção do eixo hipotálamo adrenal

Uma disfunção do eixo hipotálamo adrenal também pode levar a variações diurnas de níveis de cortisol e com desenvolvimento subsequente de sintomas de depressão fadiga e dor.

De acordo com estudo recente, todos os possíveis mecanismos neurobiológicos que podem responder por alguns dos principais sintomas da síndrome direcionam a um raciocínio global levando à produção de estratégias terapêuticas, baseadas em sintomas e na pessoa. Essas disfunções podem justificar pela diminuição da capacidade funcional para atividades da vida diária e conseqüentemente graves repercussões na qualidade de vida. Ainda com

períodos de exacerbação. As queixas cognitivas na FM ainda são frequentemente negligenciadas, podendo representar um importante fator de explicação para o desencadeamento da doença (BOU, RAMI, SAMI, 2016).

Estudos recentes demonstraram uma diminuição na densidade de fibras nervosas epidérmicas, que ocorre na chamada neuropatia de pequenas fibras. Ramírez e colaboradores identificaram uma redução na espessura nervosa da camada córnea e redução da densidade do plexo nervoso sub-basal em pacientes com FM, quando comparada com controles, apesar de que isso não se correlacionasse com sintomas neuropáticos (RAMÍREZ et al., 2015). Esses achados poderiam indicar um novo raciocínio para a origem da dor que estaria se apresentando como uma neuropatia simpaticamente mantida, o que iria de encontro hipótese atual de uma síndrome de dor central, porém, conforme assinala os autores, novos estudos nesse sentido são necessários (MAINKA, MAIER, ENAX-KRUMOVA, 2015).

b) Predisposição genética

Predisposição genética para desenvolver distúrbios neuroendócrinos na modulação da dor tem sido investigada (PARK et al., 2015). Foi observado polimorfismo do gene codificador de receptores para serotonina em pacientes portadores (BONDY, 1999; LUKKAHATAI et al., 2018). Parentes de primeiro grau de pacientes com FM têm maior chance de vir a desenvolver a doença, assim como outros estados dolorosos crônicos (SMITH, HARRIS, CLAUW, 2011). Estudos com gêmeos univitelinos sugerem que 50% do risco de desenvolver fibromialgia é genético e 50% é ambiental (KATO, 2006).

c) Alterações mitocondriais

Os componentes inflamatórios de FM também têm sido considerados como uma expressão da disfunção mitocondrial, propondo uma atuação do EO na patogênese da fibromialgia (SÁNCHEZ-DOMÍNGUEZ et al., 2015). e, assim, uma melhoria da função mitocondrial pode ser uma nova abordagem terapêutica (CORDERO et al., 2010). d) Estresse oxidativo

Existem várias situações clínicas inflamatórias relacionadas ao aumento do estresse oxidativo e percepção da dor (WANG et al., 2004). Há aproximadamente uma década esse desequilíbrio metabólico também começou a ser investigado no sentido de demonstrar que poderia ser responsável pela disfunção mitocondrial encontrada na FM e ter um papel importante na etiopatogenese da FM (FÁTIMA et al., 2017; MIRANDA-DÍAZ,

RODRÍGUEZ-LARA, 2018). O aumento do estresse oxidativo resulta de um desequilíbrio entre produtos de oxidação e defesas antioxidantes (PIEREZAN et al., 2017).

O organismo possui um complexo sistema de proteção antioxidante, um sistema que funciona, como mecanismo de defesa contra os radicais livres, formados constantemente no metabolismo celular normal e em vários eventos patológicos, que quando em excesso, podem ocasionar a oxidação de moléculas biológicas. O desequilíbrio entre o desafio oxidativo e a capacidade de defesa antioxidante do organismo se denomina estresse oxidativo (MACHADO et al., 2009).

Os radicais livres ocorrem, habitualmente, nas mitocôndrias, membranas celulares e no citoplasma, com íons ferro e cobre favorecendo esses mecanismos. A mitocôndria é a principal fonte geradora de radicais livres, por meio da cadeia transportadora de elétrons, durante a produção de energia a partir da glicose e do oxigênio. Outra importante fonte geradora de radicais livres são as enzimas NADPH oxidases, que são proteínas de membrana que tem a função de transferir elétrons através das membranas celulares (BARBOSA et al., 2010). Sua associação à fadiga, sintoma comum nos pacientes, está evidenciado através de marcadores séricos do EO relacionados à FM (CHUNG et al., 2009). O principal local de ação para as EROs na dor neuropática é medula espinhal (KIM et al., 2015).

Os antioxidantes possuem o sistema enzimático, composto por: superóxido dismutase (SOD), catalase (CAT) e a glutathione peroxidase (GSH); e o sistema não enzimático, tendo como principais o ácido ascórbico, alfatocoferol e a glutathione, esta última dominante no cérebro (PFAFFENSELLER et al., 2013; BAGIS et al., 2005).

Muitos dos métodos usados para quantificar o estresse oxidativo *in vivo* são problemáticos (HERMANN et al., 2016). Recentemente, a descoberta de isoprostanos F2, substância semelhante a prostaglandina derivadas da peroxidação lipídica, e o desenvolvimento de métodos precisos para sua quantificação forneceram um marcador robusto de estresse oxidativo *in vivo* em pacientes com síndrome da fadiga crônica e fibromialgia (ROMANO et al., 2015).

A figura 1 correlaciona as alterações de neuroplasticidade central e periférica assim como as alterações periféricas relacionadas ao estresse oxidativo e às disfunções mitocondriais e metabólicas, provocando uma intensa disfunção da homeostase corporal e explicando parcialmente o componente orgânico da síndrome fibromiálgica.

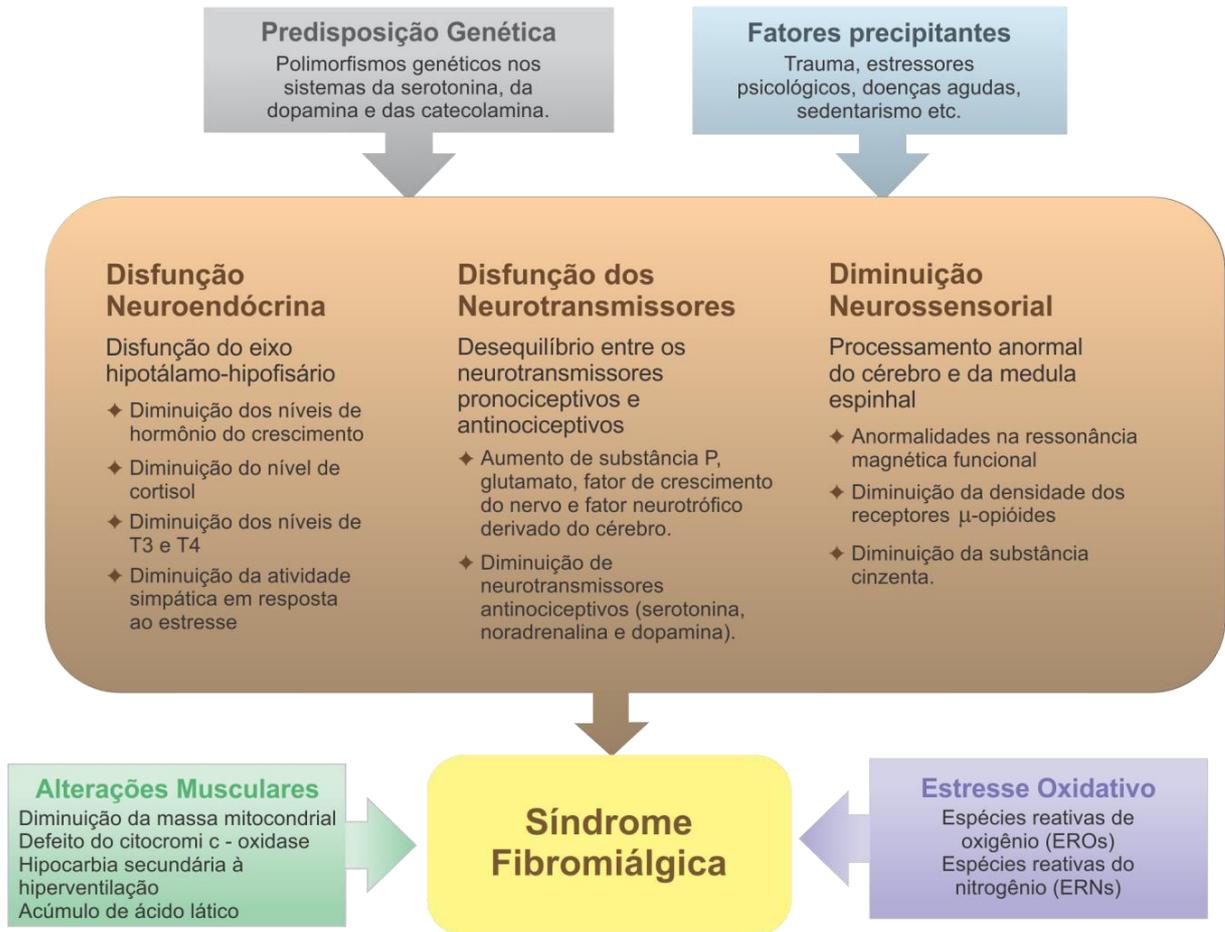


Figura 1. Patogênese da fibromialgia.

Estudos recentes demonstraram uma diminuição na densidade de fibras nervosas epidérmicas, que ocorre na chamada neuropatia de pequenas fibras. Ramírez e colaboradores identificaram uma redução na espessura nervosa da camada córnea e redução da densidade do plexo nervoso sub-basal em pacientes com FM, quando comparada com controles, apesar de que isso não se correlacionasse com sintomas neuropáticos (RAMÍREZ et al., 2015). Esses achados poderiam indicar novo raciocínio para a origem da dor, que estaria se apresentando como uma neuropatia simpaticamente mantida, o que iria de encontro à hipótese atual de uma síndrome de dor central, porém, conforme assinalam os autores, novos estudos nesse sentido são necessários (MAINKA, MAIER, ENAX-KRUMOVA, 2015).

Existem várias situações clínicas inflamatórias relacionadas ao aumento do estresse oxidativo e percepção da dor (WANG et al., 2004). Há aproximadamente uma década esse fenômeno metabólico também começou a ser investigado no sentido de demonstrar que poderia ser responsável pela disfunção mitocondrial encontrada na FM e ter um papel importante na etiopatogênese da FM (FATIMA et al., 2017; MIRANDA-DÍAZ,

RODRÍGUEZ-LARA, 2018). O aumento do estresse oxidativo resulta de um desequilíbrio entre produtos de oxidação e defesas antioxidantes (PIEREZAN et al., 2017). Muitos dos métodos usados para quantificar o estresse oxidativo *in vivo* são problemáticos (HERMANN et al., 2016). Recentemente, a descoberta de isoprostanos F2, substância semelhante a prostaglandina derivadas da peroxidação lipídica, e o desenvolvimento de métodos precisos para sua quantificação forneceram um marcador robusto de estresse oxidativo *in vivo* em pacientes com síndrome da fadiga crônica e fibromialgia (BAGIS et al., 2005; ROMANO et al., 2015).

O organismo possui um complexo sistema de proteção antioxidante, que funciona como mecanismo de defesa contra os radicais livres, formados constantemente no metabolismo celular normal e em vários eventos patológicos, que quando em excesso, podem ocasionar a oxidação de moléculas biológicas. O desequilíbrio entre o desafio oxidativo e a capacidade de defesa antioxidante do organismo se denomina estresse oxidativo (MACHADO et al., 2009).

Os radicais livres ocorrem, habitualmente, nas mitocôndrias, membranas celulares e no citoplasma, com íons ferro e cobre favorecendo esses mecanismos. A mitocôndria é a principal fonte geradora de radicais livres, por meio da cadeia transportadora de elétrons, durante a produção de energia a partir da glicose e do oxigênio. Outra importante fonte geradora de radicais livres é a enzima NADPH oxidase, que são proteínas de membrana que têm a função de transferir elétrons através das membranas celulares (BARBOSA et al., 2010). Sua associação à fadiga, sintoma comum nos pacientes, está evidenciado através de marcadores séricos do EO relacionados à FM (CHUNG et al., 2009).

O sistema de defesa antioxidante atua através de compostos enzimáticos, tais como: superóxido dismutase (SOD), catalase (CAT) e a glutatona reduzida (GSH) assim como pelo sistema não enzimático, representado principalmente pelo ácido ascórbico, alfatocoferol e a glutatona, esta última dominante no cérebro (PFAFFENSELLER et al., 2013; BAGIS et al., 2005).

2.2.6 Diagnóstico

O primeiro critério clínico para o diagnóstico de FM foi estabelecido em 1990 pelo *American College of Rheumatology* (ACR), baseado na presença da dor generalizada (dor presente nos dois lados do corpo acima e abaixo da cintura) por no mínimo três (3) meses,

além de maior sensibilidade em pelo menos 11 dos 18 pontos dolorosos (TsPs – *tender points*).

Os TsPs são diagnosticados como presentes, quando o doente refere dor a uma pressão digital de até 4 kg/cm e estão localizados bilateralmente nas regiões suboccipital (na inserção do músculo suboccipital), na cervical baixa (anterior aos espaços intertransversais de C5-C7), na segunda junção costo-condral, no epicôndilo lateral (2 cm distal), na região trocantérica (posterior à proeminência trocantérica), no joelho (medial ao coxim gorduroso) e nos músculos trapézio (ponto médio da borda superior), supraespinhoso (na origem, próximo à borda medial) e glúteo médio (no quadrante superior externo) (WOLFE et al., 1990).

Em 2010, os critérios diagnósticos preliminares do ACR excluíram os pontos dolorosos (TsPs) permitindo dor menos intensa e valorizando os sintomas somáticos relatados pelo paciente e nas dificuldades cognitivas avaliados através do índice subjetivo de dor generalizada (WPI), que se refere aos locais de extensão da dor e segunda, a escala de gravidade dos sintomas (SS) que engloba a severidade dos sintomas cognitivos, somáticos, fadiga e sono não reparador (WOLFE, 2010).

Assim, Wolfe et al. (2010) propuseram esses novos critérios a fim de minimizar problemas com a identificação e palpação dos tender points (TsPs), podendo ser dispensado o exame físico. Nesse sentido, o diagnóstico de FM seria concluído quando, após aplicação dos questionários WPI e SS indivíduo que apresentasse $WPI \geq 7$ e $SS \geq 5$ ou $WPI 3-6$ e $SS \geq 9$. Esses novos critérios foram responsáveis por classificar 88,1% dos casos de FM identificados com os critérios de 1990 (WOLFE et al., 2010).

Embora as alterações do sono (sono não reparador), rigidez matinal e fadiga já terem sido relatadas como sintomas comuns em pacientes com FM, estes não foram adicionados aos critérios de diagnóstico em 1990. Dessa forma, Wolfe et al. (2010) propuseram novos critérios de diagnóstico, de maneira a incorporar sintomas cognitivos, fadiga e sintomas somáticos, e de reduzir as dificuldades clínicas que aconteciam durante a identificação e palpação dos *tender points* (TrPs) de tal maneira que essa fase poderia ser excluída do exame físico. Dessa forma, as escalas seguintes devem ter utilizadas para o diagnóstico, sendo elas: a *Symptom Severity (SS) Scale* (que caracteriza a gravidade de sintomas cognitivos, somáticos, fadiga e sono não reparador), e o *Widespread Pain Index (WPI)* que se refere aos locais de extensão da dor.

Em 2011, os critérios de diagnóstico de 2010 foram mais uma vez modificados, substituindo a severidade dos sintomas somáticos pela presença ou ausência de três sintomas específicos tais como: dores de cabeça, dor pélvica e sintomas de depressão durante seis meses (WOLFE et al., 2011). Entretanto, a adoção dos critérios modificados (ACR, 2010) não resultou em um aumento da prevalência da FM (WOLFE et al., 2013).

Recentemente, nova publicação propôs redefinição dos critérios anteriores, considerando um indivíduo FM aquele que apresentassem dor generalizada em pelo menos quatro das cinco regiões corporais (membros superiores (MMSS), membros inferiores (MMII), lado direito e esquerdo e região axial), que os sintomas estivessem presentes em um nível semelhante há pelo menos três meses e que apresentassem $WPI \geq 7$ e $SS \geq 5$ ou $WPI 4-6$ e $SS \geq 9$ e o mais importante foi o fato de que, um diagnóstico de fibromialgia é válido independentemente de outros diagnósticos assim como um diagnóstico de fibromialgia não exclui a presença de outras doenças clinicamente importantes (WOLFE et al., 2016).

O diagnóstico diferencial com polimialgia reumática, doenças neurológicas degenerativas, osteoporose, síndromes paraneoplásicas, doença de Parkinson inicial, síndromes cerebrais orgânicas e síndromes pós-virais que cursam com fadiga pronunciada deve ser sempre realizado, pois estudos indicam diversas comorbidades que podem cursar com a FM principalmente distúrbios psiquiátricos e reumáticos (WOLFE, 2016; LICHTENSTEIN, 2018).

Uma das principais limitações é a falta de marcadores objetivos para orientar o diagnóstico, o prognóstico e a resposta ao tratamento. Uma assinatura neurológica específica em estudos de neuroimagem funcional pode em breve ser identificada (LÓPESSOLA M., et al., 2017). Além disso, a FM está associada à significativa morbidade com diminuição da qualidade de vida e da capacidade funcional, sobretudo naqueles pacientes com elevadas taxas de recorrência da dor (LICHTENSTEIN, 2018).

O diagnóstico anteriormente era frequentemente realizado mediante exclusão de outras condições patológicas que cursam com dor crônica, fadiga e distúrbios psicossomáticos e hormonais, como síndromes neurológicas e depressão (CORDEIRO et al., 2018). Em 2016, Wolfe publicou a última atualização dos critérios e contraindicou como necessário, a ausência de outras patologias, inclusive porque as comorbidades de diversos sistemas orgânicos, principalmente patologias reumáticas e psicossomáticas estão presentes em um número

considerável de pacientes e deve ser reconhecida como comorbidades associadas (LICHTENSTEIN, 2018).

Revisões recentes de 22 artigos indicam que existem alterações induzidas pela dor no cérebro, relacionadas à sensibilização central em pacientes com FM. Os resultados mostraram uma evidência moderada de alterações específicas da região no volume de substância cinzenta, uma diminuição da conectividade funcional no sistema modulador da dor descendente e um aumento da atividade na matriz de dor relacionada à sensibilização central.

Mais pesquisas são necessárias para avaliar a relação causa-efeito (CAGNIE et al. 2014).

2.2.7 Diagnóstico diferencial

No diagnóstico diferencial, algumas condições indutoras foram consideradas falso diagnóstico, como: síndrome da dor miofascial; reumatismo extra-articular afetando várias áreas; polimialgia reumática e artrite de células gigantes; polimiosites e dermatopolimiosites; miopatias endócrinas – hipotireoidismo, hipertireoidismo, hiperparatiroidismo, insuficiência adrenal; miopatia metabólica por álcool; neoplasias; doença de Parkinson; efeito colateral de drogas, tais como: corticosteróides, cimetidina, estatinas, fibratos, drogas ilícitas (WOLFE, 2010). Estudos indicam que distúrbios psiquiátricos e reumáticos estão como os mais frequentemente correlacionados (LICHTENSTEIN, 2018).

Uma avaliação criteriosa se faz de essencial para uma resposta terapêutica satisfatória e qualificada em segurança e eficácia. Quando se tem um paciente com diagnóstico inicial de mialgia segue-se um protocolo que tem início com o conhecimento científico e atualizado da FM e de suas comorbidades. Em sendo a dor músculo-esquelética a queixa mais frequente, busca-se outras possíveis causas que podem ser consideradas (LICHTENSTEIN, 2018).

2.3 Tratamento

As estratégias terapêuticas para estes indivíduos precisam alcançar uma base multidisciplinar e ao mesmo tempo individual, envolvendo intervenções físicas, farmacológicas e comportamentais. Nos dias atuais, diversas intervenções são utilizadas como tratamento, alcançando resultados positivos até médio prazo. A maior dificuldade em reduzir os sintomas, é devido à necessidade de proporcionar um quadro de equilíbrio em todas as

disfunções em longo prazo, indispensável para promover um novo fenômeno de plasticidade neurofuncional.

Em que pese à intensa complexidade da FM e a heterogeneidade de seus sintomas, seu tratamento não poderia ser diferente e, portanto, ainda é um enorme desafio a ser vencido (OLIVEIRA, ALMEIDA, 2018). Deve ter a preponderância e a relevância que lhe cabem legitimamente no marco dos direitos e das prerrogativas dos seres humanos. Também não deve ser privilégio de alguns, mas sim Direito Fundamental de todo ser humano (ALVES NETO et al., 2009). Uma equipe que trata pacientes com FM deve ter uma ampla base de conhecimento interdisciplinar, juntamente com uma compreensão e empatia pela crise existencial experimentada por muitos pacientes com FM (BENNETT et al., 2010).

A portaria nº 1083, de 02 de outubro de 2012, aprova o Protocolo Clínico e as Diretrizes Terapêuticas da Dor Crônica que inauguram o Programa Nacional de Assistência à Dor e aos Cuidados Paliativos surgiu na intenção de desenvolver, entre outras coisas, iniciativas governamentais e não governamentais que contemplem pacientes com dor e em palição; incentivar e organizar serviços públicos de assistência; desenvolver diretrizes assistenciais nacionais devidamente adaptadas adequadas à realidade brasileira. O objetivo é fornecer cuidados mais humanizados e que contemplem de forma mais integralizada os cuidados à saúde de pacientes com dor e os sintomas relacionados a doenças fora de possibilidade terapêutica (JÚNIOR, 2011). Entretanto, ainda se identifica uma preferência por modalidades medicamentosas e pouca importância ao cuidado na esfera emocional levando a necessidade de avaliar a disponibilidade de equipe interdisciplinar do tratamento no Brasil.

Atualmente, diversas alternativas para o tratamento da FM estão sendo utilizadas, e, dentre elas, pode-se destacar o uso de medicamentos (ARNOLD et al., 2018). As classes terapêuticas mais comumente utilizadas para o manejo dessa condição são: os antidepressivos tricíclicos, os inibidores da recaptção de serotonina, os benzodiazepínicos, os antiinflamatórios esteroidais e não esteroidais, os analgésicos, os neuromoduladores, os miorrelaxantes e os anticonvulsivantes. O tratamento farmacológico é frequentemente associado a uma modalidade não farmacológica (SUMPTON, 2014). 2.3.1 Tratamento farmacológico

a) Antidepressivos tricíclicos

Agentes antidepressivos vêm sendo amplamente prescritos para o controle da dor e da fadiga (HEYMANN et al., 2010), além do mais, agem sobre um dos principais sintomas que

frequentemente acompanham o quadro doloroso, a depressão (BAZZICHI et al., 2011). Há alguns anos atrás a amitriptilina era a mais utilizada (HÄUSER et al., 2014), de acordo com estudos, esse fármaco proporciona melhora na fadiga, no quadro doloroso e no sono dos pacientes (MACFARLANE et al., 2017). Dentre os múltiplos possíveis mecanismos de ação dos ADTs, destaca-se o bloqueio da captura das aminas (serotonina e noradrenalina) pelas terminações nervosas, por competição pelo sítio de ligação do transportador de aminas (RANG et al., 2012, LAWSON, K, 2016). Apresentam ainda melhora nos escores da fadiga principalmente quando utilizado em baixas doses por 6 a 8 semanas (NISHISHINYA et al., 2008). Entretanto, estudo indica que sua eficácia não foi comprovada quando utilizada por mais de 12 semanas devido à taquifilaxia e em dose acima de 25mg/dia (NISHISHINYA et al., 2008). A taquifilaxia com amitriptilina é um problema clínico bem conhecido, perdendo sua eficácia clínica em aproximadamente 3 meses (CLAUW, CROFFORD, 2003; NISHISHINYA et al., 2008). Há algumas evidências que apoiam a eficácia da amitriptilina 25 mg no tratamento de curto prazo dos sintomas da FM, embora sejam necessários melhores estudos para especificar a magnitude do efeito e sua relevância clínica. Não há evidências que apoiem o uso de doses mais altas de amitriptilina ou a utilizem por períodos superiores a 8 semanas (NISHISHINYA et al., 2008). O perfil de efeitos adversos dos ADT, incluindo ganho de peso, sonolência exagerada e possíveis alterações de conteúdo de consciência, sobretudo em idosos, tende a ser o maior obstáculo ao uso regular da amitriptilina, uma vez que possui baixo custo e posologia cômoda.

A ciclobenzaprina, outro agente tricíclico com estrutura similar à amitriptilina, apresenta pequenos efeitos antidepressivos, sendo mais utilizada como miorrelaxante e efeito importante na melhora do sono (TOFFERI, JACKSON, O'MALLEY, 2004).

A duloxetina, um antidepressivo com características de inibição seletiva da recaptação de serotonina (5-HT) e da noradrenalina na fenda sináptica (HÄUSER, 2013) é considerada atualmente a mais utilizada da classe. Estudos têm demonstrado que a duloxetina age indiretamente reduzindo o número de receptores de 5-HT na medula espinal e diminuindo a absorção de noradrenalina nos sinaptossomas do hipotálamo de ratos, com uma preferência para os receptores 5-HT_{2A} (YEO, WRIGHT, 2011). A duloxetina bloqueia canais de sódio atuando como fármaco analgésico através de vias locais tanto como sistêmicas (WANG et al., 2015; HELANDER et al., 2017). A duloxetina tem se mostrado eficaz no tratamento de dor crônica (CLAUW et al., 2018) embora seus efeitos na dor aguda não tenham sido determinados claramente (CASTRO-ALVES et al., 2016). Outro IRSN é o milnaciprano que

também apresenta resultados na melhora da dor, fadiga e distúrbio do sono. Os dois INRNs foram aprovados para terapia da fibromialgia pela FDA (Food and Drug Administration) americana. A duloxetina é aprovada em 25 países além dos EUA, enquanto milnaciprano é aprovado nos EUA, Argentina, Austrália e Coreia do Sul (HÄUSER et al., 2014).

b) Neuromoduladores

Entre os anticonvulsivantes, a pregabalina e a gabapentina são os mais usados com suporte científico para o tratamento da fibromialgia, também conhecidos como neuromoduladores com propriedades analgésicas e efeito ansiolítico (THORPE et al., 2018).

Uma meta-análise de cinco estudos randomizados controlados por placebo (quatro com PGB e um com gabapentina) composta por 2918 pacientes com SFM mostraram que eles reduziram significativamente dor e melhora do sono e da qualidade de vida em comparação placebo (HÄUSER et al., 2009). No entanto, uma Cochrane 2014 revisão concluiu que a gabapentina (1200 mg ou mais por dia) reduziu a intensidade da dor em 50% em apenas 37% dos comparado com 21% do placebo (MOORE et al., 2014).

A pregabalina é o único neuromodulador, até então, aprovada pela *Food and Drug Administration* (FDA) dos EUA para uso no tratamento da síndrome desde 2007 (HÄUSER et al., 2011). Atualmente, além do Japão e dos EUA, outros 37 países têm sua licença aprovada (ARNOLD et al., 2018).

Em que pese, ambas possuem similaridade estrutural com o neurotransmissor ácido gama-aminobutírico (GABA), seu efeito agonista acontece através da modulação nas subunidades $\alpha_2\text{-}\delta$ de canais do cálcio voltagem-dependentes (KIA, CHOY, 2017; ARNOLD et al., 2018; OLIVEIRA, ALMEIDA, 2018) e como resposta clínica são obtidos efeitos ansiolíticos, anticonvulsivantes e antinociceptivos (OWEN, 2007). No entanto, ainda permanece desconhecido o mecanismo de ação exato para provocar as respostas clínicas satisfatórias e desejadas das manifestações clínicas na FM (ARNOLD et al., 2018; OLIVEIRA, ALMEIDA, 2018).

Existem evidências robustas de que nessa síndrome ocorre disfunção das vias glutamatérgica que, por sua vez, são controladas pela modulação do influxo de cálcio em terminais pré-sinápticos por ação da pregabalina (OLIVEIRA, ALMEIDA, 2018). Apesar de estudos controversos em relação à sua eficácia analgésica, esses agentes continuam sendo estudados e demonstrando efeitos analgésicos importantes em reduzir a dor, a ansiedade e a hiperalgesia nos pacientes com FM que apresentam componente de sensibilização central e

sintomas neuropáticos associados (WODEHOUSE et al., 2018). O fenômeno de SC tem seu circuito reduzido através da capacidade desses agentes em modular a liberação de diversos neurotransmissores cálcio-dependentes, incluindo glutamato, norepinefrina, calcitonina e substância P (BEN-MENACHEM, 2004; ASHMAWI, FREIRE, 2016, WODEHOUSE et al., 2018). A forte ligação da pregabalina como agonista dos receptores alfa-2 delta do canal de cálcio reduz o influxo do íon nos terminais nervosos consequentemente reduzindo a liberação de vários compostos neuroquímicos excitatórios, incluindo o glutamato, a noradrenalina e a substância P (CORDING, 2017).

As ações farmacológicas da pregabalina (PGB) parecem estar limitadas aos neurônios e, portanto, não apresentam efeitos sobre a pressão arterial ou frequência cardíaca, mesmo em altas doses em modelos animais, ao contrário dos bloqueadores vasculares do canal de cálcio (MIRANDA-DÍAZ, RODRÍGUEZ-LARA, 2018). A PGB administrada por via oral possui eficácia similar a gabapentina, porém apresentando como vantagens o início de ação mais rápido, pois é rapidamente absorvida, atingindo concentrações plasmáticas máximas de 1,3 horas e uma biodisponibilidade de 90%, com uma semivida de eliminação de 6 horas, no entanto, o custo da farmacoterapia é significativamente alto, sendo esta sua principal desvantagem ao ser comparada à gabapentina. Além da indicação principal que seria seu efeito analgésico, apresenta também importante efeito em pacientes que, se queixam de distúrbios do sono e ansiedade, sintomas geralmente frequentes em pacientes com FM (GERARDI et al., 2016).

Na dor aguda perioperatória, estudos recentes identificam uma possível interação sinérgica entre a pregabalina e lidocaína venosa. Um estudo comparativo entre duas doses diferentes de pregabalina e lidocaína para avaliar efeito analgésico após a injeção de propofol durante indução anestésica, concluiu que, a associação da PGB em dose de 150mg antes do procedimento e 40mg de lidocaína antes da injeção do propofol, apresentou redução da intensidade dolorosa (CHOI, KIM, JEON, 2016). Outro estudo concluiu que houve maior redução do requerimento analgésico de morfina em pacientes submetidos à laparotomia no grupo que utilizou a pregabalina pré-operatória e a lidocaína venosa no intraoperatório (ZENGIN et al., 2015).

Além das propriedades reconhecidas, a PGB está sendo estudada, ainda em caráter experimental, no sentido de se reconhecer mais um mecanismo de ação relacionada ao seu possível efeito anti-inflamatório, através da redução da liberação de interleucinas IL-6 e IL-1 β (KHAN et al., 2018). O uso dos neuromoduladores pode ser limitado por seu perfil de efeitos

colaterais como tontura, edema periférico, ganho de peso, sonolência e efeitos neurocognitivos negativos (ARNOLD et al., 2018).

Apesar de seus intensos benefícios, existe uma preocupação com o uso regular dos anticonvulsivantes no sentido de reconhecer um possível risco de dependência. Estudo de revisão sistemática recente demonstra que a principal população consiste em pacientes que fazem uso de outros analgésico e substância ilícitas (BONNET, 2017).

A mirogabalina (MGB), outro neuromodulador recentemente desenvolvido, está sendo investigada para o tratamento da dor neuropática periférica e da fibromialgia, mostrando resultados promissores em pacientes com neuropatia periférica diabética. Suas reações indesejáveis mais frequentes são de natureza neuropsiquiátrica e incluem fadiga, tontura, sedação, sonolência e ataxia; edema periférico e ganho de peso também são frequentemente descritos. Interações farmacocinéticas são escassas; entretanto, interações farmacodinâmicas têm sido descritas em associação com drogas com efeitos depressores do SNC (CALANDRE RICO-VILLADEMOROS, SLIM, 2016).

c) Novas possibilidades terapêuticas

O desenvolvimento de novas opções terapêuticas para tratamento da síndrome fibromiálgica merece um esforço emergente para que realizem a busca assertiva por novos compostos, metas e abordagens inovadoras.

Dentre várias terapêuticas que vêm sendo consideradas, a prescrição da melatonina sintética, a melatonina é um hormônio secretado pela glândula pineal com propriedades reguladoras do sono e parece possuir propriedades analgésicas, anti-inflamatórias, antioxidantes, ansiolíticas e antidepressivas. Todo esse potencial estimulou as pesquisas referentes à utilização da melatonina para o tratamento dos diversos sintomas que compõe o quadro clínico da FM (HUSSAIN et al., 2011; REITER, ACUNA-CASTROVIEJO, TAN, 2007). No entanto, a utilização de melatonina para o tratamento dessa condição precisa ser melhor investigada, assim como seus mecanismos de ação e dosagem.

Os canabinóides também estão sendo propostos no tratamento da FM devido ao seu envolvimento na regulação do processamento da dor e do estresse crônico (WOODHAMS et al., 2017). Dois canabinóides, a nabilona (na dose de 0,5 a 1,0mg/dia) e o dronabinol (uma forma sintética de delta-9-tetrahidrocanabinol ou THC; na dose de 7,5mg/dia) reduziram significativamente a intensidade da dor, ansiedade e depressão em portadores de FM, proporcionando-lhes melhora significativa na qualidade de vida (WARE, FITZCHARLES,

JOSEPH, SHIR, 2011; OLIVEIRA, ALMEIDA, 2018). A incidência de efeitos adversos e as taxas de abandono de até 25% durante os ensaios clínicos sugerem que o uso clínico de nabilona e dronabinol pode ser limitado (OLIVEIRA, ALMEIDA, 2018).

Outro estudo, com 40 indivíduos com FM, após 4 semanas de uso, foi observado melhora da dor e qualidade de vida, comparado a um grupo com utilização de placebo. Os efeitos adversos encontraram incluíram vertigem, tontura e náusea (HÄUSER et al., 2015).

Na busca por melhorias nas características farmacocinéticas dos óleos essenciais e derivados, Quintans-Júnior identificou efeito farmacológico do complexo de inclusão com beta-ciclodextrina e linalol, um monoterpene, no modelo animal de fibromialgia induzido por solução salina. Os autores afirmam que tanto o linalol puro quanto o complexo foram capazes de melhorar os efeitos analgésicos, com efeitos centrais e um possível envolvimento na via indolor (OLIVEIRA et al., 2017).

A combinação de agentes visando efeito multimodal também está sendo estudada para tratamento de dor neuropática diabética através de estudos experimentais com agentes tais como o levetiracetam que mostrou efeito sinérgico com gabapentina, pregabalina, duloxetine e alguns antioxidantes (aspirina, coenzima Q10) com resultados sinérgicos acentuados (STEPANOVIĆ-PETROVIĆ et al., 2017).

Essa ampla gama de terapias geralmente leva a um enorme desafio na clínica, evidenciando uma terapia em detrimento de outras. Isso se reflete na orientação, que oferece evidências para a utilidade potencial de cada classe de intervenção farmacológica, mas não necessariamente suporta um formulário em detrimento de outro e certamente não fornece uma hierarquia de tratamento. Observando essas dificuldades, há também um grau significativo de variabilidade entre as orientações, ambas com a mesma importância (CORDEIRO et al., 2018).

2.3.2 Não Farmacológico

Segundo as diretrizes mais recentes (MACFARLANE et al., 2017) o manejo inicial deve envolver a educação do paciente e o foco em terapias não farmacológicas (KIA, CHOY, 2018). Em pacientes não responsivos, terapias farmacológicas devem ser adicionadas especialmente os agentes que melhoram os distúrbios do sono e as alterações do humor (KIA, CHOY, 2017).

As terapias não farmacológicas mais estudadas, todas recomendadas pelas diretrizes (FITZCHARLES, 2013; MACFARLANE et al., 2017) são a educação do paciente, o tratamento psicológico, particularmente a terapia cognitivo-comportamental (TCC) e principalmente a atividade física regular, nível mais alto de recomendação de acordo com o Comitê Canadense de Orientação sobre Fibromialgia (FITZCHARLES, 2012; FITZCHARLES 2017).

Todos incentivam uma abordagem multidisciplinar. Pacientes com doença mais grave e aqueles cuja condição está refratária ao tratamento inicial precisarão de uma abordagem individualizada estabelecida em um modelo biopsicossocial holístico (CORDEIRO et al., 2018).

A intensidade de estimulação forte, com contração muscular, tem sido a mais indicada para produção de analgesia em indivíduos com FM estimulados com CI (ARAÚJO, 2015). A orientação ao paciente sobre a doença é de importância fundamental, alimentando-o com novos e necessários conhecimentos.

O tratamento não farmacológico é parte essencial do manejo dos pacientes com FM. A educação sobre a doença, enfatizando os aspectos desconhecidos da mesma, envolvendo o paciente no seu próprio tratamento e reforçando a importância da atividade física como fundamental, desempenha papel essencial para a adesão e o sucesso da terapia.

Como medidas iniciais eficazes são citadas a redução do estresse e o controle dos problemas do sono, não esquecendo a importância da multidisciplinaridade com a participação de terapia ocupacional, fisioterapia, psicologia e terapias alternativas (BORCHERS, GERSHWIN, 2015).

Portanto, estudos orientam uma abordagem multidisciplinar, biopsicossocial (CALANDRE et al., 2014), individualizada, ou seja, de acordo com uma subclassificação e holística, é fortemente recomendada (SARZI-PUTTINI et al., 2011). As modalidades com suporte científico crescente incluem principalmente a educação continuada do paciente, terapia comportamental cognitiva, exercício e fisioterapia, assim como mudanças no estilo de vida que visam reduzir o estresse e melhorar a higiene do sono é fortemente recomendada (SARZI-PUTTINI et al., 2011).

Todos esses aspectos favorecem uma manutenção ou retorno na qualidade de vida dos indivíduos diagnosticados como portadores de síndrome da fibromialgia.

2.4 Lidocaína

A lidocaína foi sintetizada em 1943 por Lofgren, representa o anestésico local (AL) protótipo da classe das amidas. Apesar de ser utilizada principalmente por meio de infiltrações, a administração intravenosa também vem sendo estudada há mais de 50 anos.

O primeiro relato de uso intravenoso ocorreu para tratamento de dor neuropática em pacientes queimados (GORDON, WHITTERIDGE, 1943; KANDIL, MELIKMAN, ADINOFF, 2017). Cerca de 20 anos após, em 1962, Bartlet and Hutaserani utilizaram para tratar dor aguda pós-operatória e em 1976 foi indicada para tratar dor intratável (IWANE et al., 1976). Cinco anos depois, houve o ressurgimento no uso da lidocaína intravenosa após a publicação de um relatório demonstrando que seu uso atenuava dor em condição frequentemente refratária a outros tratamentos (BOAS, COVINO, SHAHNARIAN, 1982).

Em seguida, estudo de Person concluiu que ocorria melhora significativa da intensidade dor crônica em pacientes com síndromes dolorosas crônicas e que o efeito analgésico teve duração entre 2 horas e 25 dias. Estudo posterior de Sjogren em 1989, não comprovou o efeito de longo prazo na dor do câncer (YOUSEFSHAHI, PREDESCU, FRANCISCO, 2017). Portanto, deve ter sua indicação cautelosa a paciente com comorbidades cardiovasculares, hepáticas e renais (EL-BOGHADLY, PAWA, CHIN, 2018).

A lidocaína apresenta biodisponibilidade oral extremamente variável devido ao seu rápido metabolismo hepático pré-sistêmico. Além disso, a atividade do citocromo P450 subtipo 1A2 é um dos principais determinantes do metabolismo da lidocaína e aumenta ainda mais a imprevisibilidade dos níveis de fármacos em estado estacionário, especialmente quando administrados por via oral (ORLANDO et al., 2004). Por essa razão, a lidocaína oral não foi formulada e os métodos parenterais de administração da lidocaína estão disponíveis (BERK; SILBERSTEIN, 2018).

Em relação à sua cinética, a lidocaína possui metabolismo hepático e eliminação renal de acordo com a figura 2.

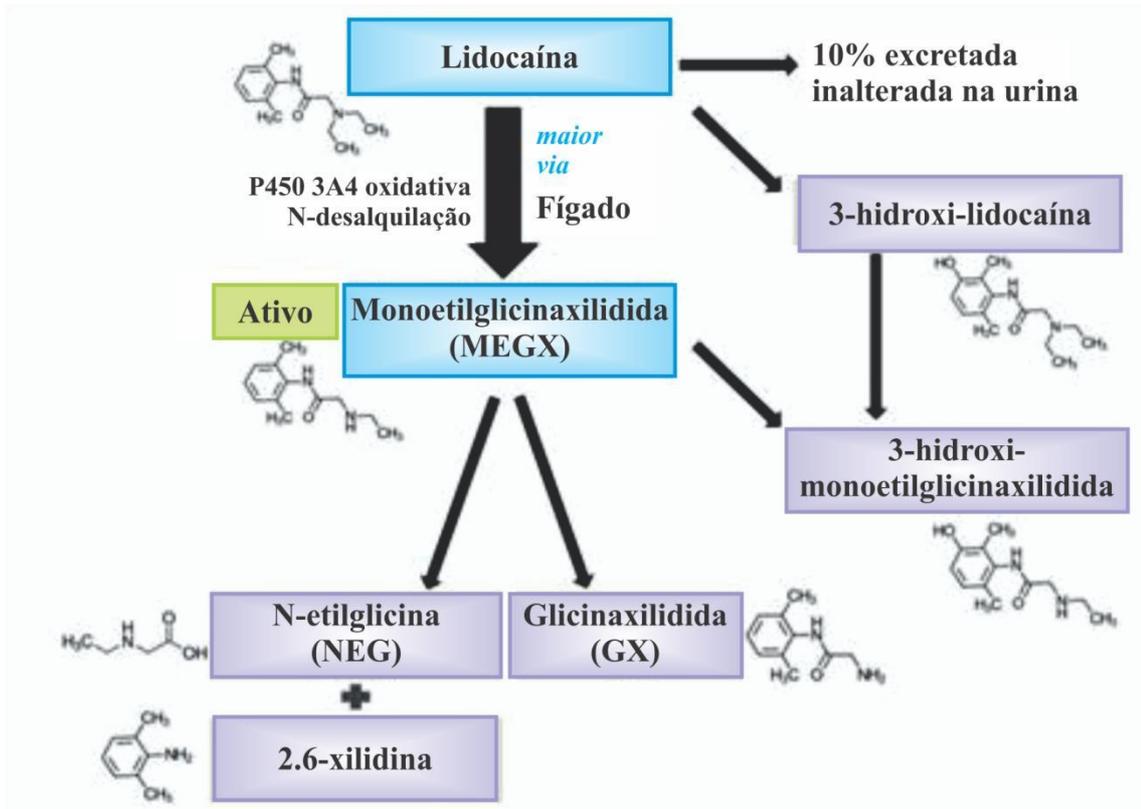


Figura 2. Farmacocinética da lidocaína. **Fonte:** BERK, SILBERSTEIN, 2018.

O metabolismo da lidocaína ocorre em várias etapas. Primeiro, a lidocaína (2-(dietilamino) - N- (2,6-dimetilfenil) acetamida) é desmetilada em monoetilglicinaxilidina (MEG) por N-etilação oxidativa. Segue-se a hidrólise até a 2,6-xilidina e depois a metilação até 4-hidroxi-2,6-xilidina, também conhecida como monoetilglicina (alguns adicionam o sufixo xilídeo). Este metabólito, também conhecido como MEG, parece ser o metabólito mais biodisponível encontrado em humanos. Estudos farmacocinéticos de lidocaína por via intravenosa ou oral relatam este metabólito como 70% de todos os metabólitos da lidocaína, com 10% de lidocaína inalterada e o restante composto por outras formas intermediárias (BENNETT et al., 1982).

As doses administradas por via intravenosa podem variar entre 1 e 3 mg kg⁻¹ em bolus e 1–5 mg kg⁻¹ hora⁻¹ como uma infusão para atingir níveis plasmáticos terapêuticos de 2,5 a 3,5 µg mL⁻¹ (WEIBEL, JOKINEN, PACE, 2016; KANDIL, MELIKMAN, ADINOFF, 2017). As concentrações séricas do limiar para toxicidade leve e o início dos sintomas neurológicos são relatados como sendo 6 µg mL⁻¹, com progressão para comprometimento cardiovascular em concentrações plasmáticas > 10 µg mL⁻¹ (EIKE, GUPTA, PENNING, 2016) que é um reflexo de uma alta relação concentração sérica/sistema nervoso central.

A biodisponibilidade da lidocaína é não-linear e está associada a picos bifásicos (KRANKE et al., 2015). Após injeção intravenosa de lidocaína, observam-se cinéticas multicompartmentais. A primeira fase rápida (com pico e queda) deve-se à distribuição nos tecidos que têm maior afinidade e ao metabolismo hepático no compartimento central. A meia vida inicial máxima da lidocaína intravenosa (IV) varia de 8 a 17 minutos. A segunda fase de eliminação mais lenta depende, em parte, da transferência do fármaco do compartimento periférico maior para o compartimento central menor. A fase lenta da eliminação (—meia-vida terminall) varia de 87 a 108 minutos (BENNETT et al., 1982). Com a infusão contínua, os tecidos ficam mais saturados, o pico inicial torna-se menos proeminente, a meia-vida é prolongada e as concentrações de lidocaína aumentam (KRANKE et al., 2015).

A maioria dos ensaios que estuda a concentração sérica de lidocaína indica que pode levar até 9 horas para atingir os níveis plasmáticos. Taxas mais altas de infusão produzem níveis mais altos de estado estacionário, mas o tempo de estabilização permanece inalterado. Após interromper a infusão em um estado estacionário, a meia-vida de eliminação dominante é de aproximadamente 2 horas. A tentativa de alcançar níveis terapêuticos (1,4-6,0 µg/mL) usando taxas convencionais de infusão constante sozinha (20-55 µg/kg/min) pode levar várias horas, dependendo da taxa de infusão. Após administração intravenosa de lidocaína, os níveis séricos de seu metabólito desetilado foram variáveis, com meia-vida estimada em 30-86 minutos (BENNETT et al., 1982).

O metabólito ativo da lidocaína (MEG) é um inibidor competitivo do transportador de glicina (GlyT1), mesmo em níveis que inibem minimamente a ativação ectópica dos canais de sódio (WERDEHAUSEN et al., 2015). O Glyt1 desempenha um papel crucial na regulação das concentrações de glicina extracelular e a sua inibição é anti-nociceptiva. O MEG aumenta as concentrações de glicina no soro e no líquido cefalorraquidiano e controla o aumento da isquemia neuronal de neurônios de ampla faixa dinâmica causada pela indução inflamatória da dor. O MEG pode, em parte, mediar os efeitos anti-hiperalgésicos da lidocaína sistêmica pela inibição do GlyT1, resultando no aumento das concentrações de glicina nas sinapses inibitórias glicinérgicas. Portanto, a lidocaína pode ser útil em estados de dor crônica envolvendo desinibição da coluna vertebral (BERK, SILBERSTEIN, 2018).

Modelos animais recentes mostraram que a lidocaína diminui a atividade ectópica dos canais de sódio voltagem dependentes e o disparo espontânea de fibras C, tanto quando infundida por via intravenosa ou quando administrada via transdérmica (XIAO et al., 2008). A lidocaína também sensibiliza o receptor canabinóide tipo-1 que está envolvido em certo

número de estados hiperalgésicos, incluindo estados de dor pós-operatória e dor neuropática (BOSSHARD et al., 2012). Estudos de ressonância magnética funcional (fMRI) mostraram a desativação da atividade do corno dorsal da medula espinhal após a infusão de lidocaína IV (ZHAO et al., 2009).

As evidências confirmam os efeitos anti-inflamatórios da lidocaína. A lidocaína atenua a iniciação dos neutrófilos pela inibição dos receptores acoplados à proteína G, também diminui as concentrações séricas de interleucinas (IL-1, 6 e 8), bem como a molécula de adesão intracelular - 1, necessária para o transporte de células imunes para o local da inflamação (FISCHER et al., 2009). A inflamação tem papel importante na propagação da dor e em vários moduladores inflamatórios, especialmente o fator de necrose tumoral alfa e a IL6, que podem induzir hiperalgesia aguda ou de curta duração e hiperalgesia crônica e alodinia (LIOU, LEE, DAY, 2013).

Pode apresentar como efeitos colaterais mais comuns as alucinações visuais, a taquicardia, os tremores, a hipotensão, a tontura, a hipertensão e possíveis problemas IV, incluindo tromboflebite e trombose venosa profunda. O metabolismo extenso da lidocaína via enzima do citocromo P450 1A2 também pode causar variações significativas nos níveis de fármacos livres quando usados concomitantemente com outros medicamentos que atuam no sistema P450 (BERK, SILBERSTEIN, 2018).

Uma meta-análise recente de pacientes idosos que receberam lidocaína IV em várias circunstâncias – para dor neuropática, relacionada ao câncer e no período perioperatório para cirurgia ortopédica – encontrou poucos efeitos adversos significativos, principalmente em pacientes com malignidade, que se acreditava alterar o metabolismo hepático e aumentar o nível de lidocaína livre (DAYKIN, 2017).

A inibição da propagação do potencial de ação e da excitabilidade neuronal é produzida pelo bloqueio dos canais de sódio dependentes de voltagem (Nav 1.7 e Nav 1.8) localizados nos gânglios da raiz dorsal e ainda permanece seu principal mecanismo de ação e utilizada para explicar o mecanismo da anestesia regional (SCHAFRANSKI et al., 2009).

Em 2008, um artigo de revisão concluiu que, o efeito analgésico da LV se deve ao seu aspecto multimodal de ação e que, além da analgesia, apresenta propriedades antihiperalgésicas e anti-inflamatória (LAURETTI, 2008). Além do bloqueio dos clássicos canais de sódio centrais e periféricos, ocorre aumento da concentração líquórica do neurotransmissor acetilcolina, atuando como agonista muscarínico de M3 e potencializando a

via descendente inibitória (ABELSON, HOUGLUND, 2002). Ainda ocorre inibição dos receptores da glicina (BIELLA, SOTGIU, 1993; LAURETTI, 2008), liberação de opióides endógenos (CODA et al., 1997; COHEN, MAO, 2003) e de adenosina trifosfato (LAURETTI, 2008).

Nos neurônios da medula espinhal, a lidocaína reduz, direta ou indiretamente, a despolarização pós-sináptica anormal mediada por receptores N-metil-D-aspartato (NMDA) (PETERSON et al., 2000; OKIFUJI et al., 2016) e de neurocininas (NAGY et al., 1996) sem afetar a condução nervosa. Dessa forma, a LV promove diminuição da sensibilização central, redução da dor espontânea, da disestesia, da hiperalgesia e da alodinia (KANDIL, MELIKMAN, ADINOFF, 2017). A atividade antiinflamatória realizada através da redução dos níveis de citocinas pró-inflamatórias (ÜÇEYLER, HÄUSER, SOMMER, 2011) é considerada mais potente do que os AINEs (COMPTON, VOLKOW, 2006), explicando sua efetividade em reduzir a hiperalgesia e alodinia mecânica associadas com dor neuropática crônica (SCHAFRANSKI et al., 2009; EIPE, GUPTA, PENNING, 2016), atenuar a sensibilização periférica dos nociceptores e hiperexcitabilidade central através do bloqueio dos canais de sódio voltagem dependentes (McCARTHY, MEGALLA, HABIB, 2010; KANDIL, MELIKMAN, ADINOFF, 2017).

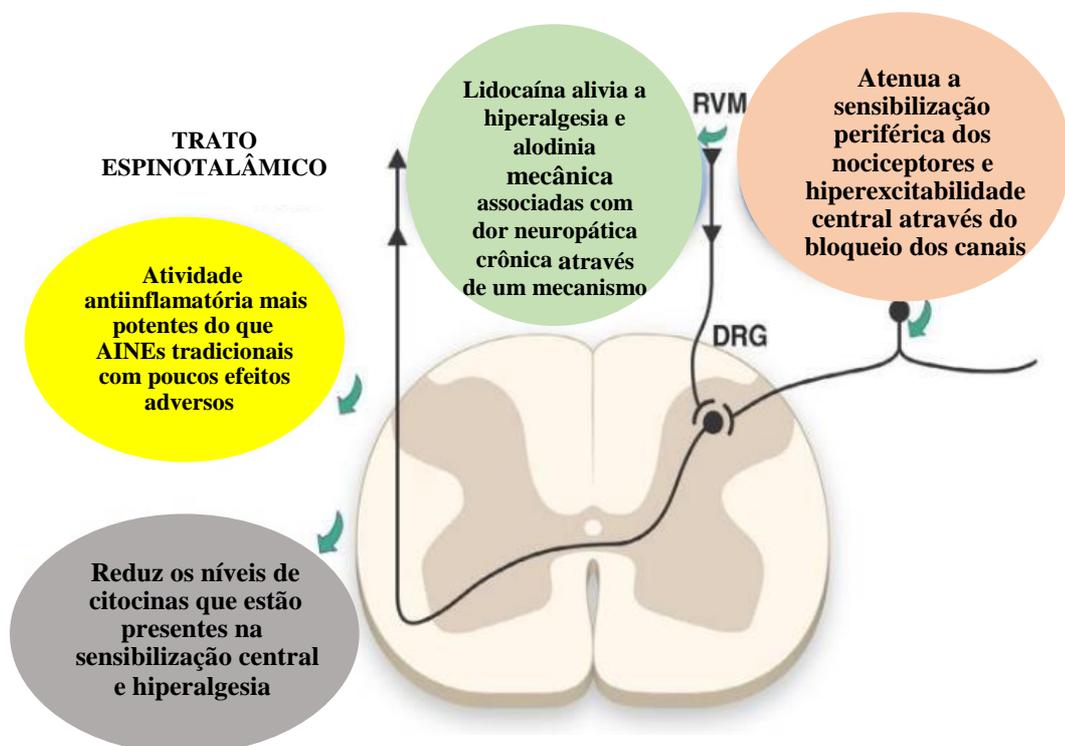


Figura 3. Papel da lidocaína na sensibilização central. DRG: gânglios da raiz dorsal; RVM: medula rostral ventromedial. **Fonte:** KANDIL, MELIKMAN, ADINOFF, 2017.

Nos quadros de dor aguda, principalmente como adjuvante no tratamento da dor perioperatória, apresenta benefícios com propriedades diversas que respondem pela redução da resposta inflamatória (SOTO, GONZÁLEZ, CALERO, 2018), da neuroplasticidade central e periférica e proporcionando melhores resultados de estados de analgesia perioperatória (CHANG et al., 2016; ESTEBE, 2017). Existem procedimentos cirúrgicos que apresentam potenciais estímulos dolorosos e reconhecidamente maiores risco de desenvolver síndrome de dor crônica pós-operatória (CHANG et al., 2016; BAILEY et al., 2018), nesses casos a indicação ocorre pelos benefícios e pode ser uma opção segura em pacientes idosos submetidos a cirurgias abdominais (EIPE, GUPTA, PENNING, 2016; DAYKIN, 2017) e urológicas (DAYKIN, 2017) pela diminuição da utilização de opióides, inclusive com redução do tempo de internação hospitalar (DUNN, DURIEUX, 2017). Outro estudo também relata que a LV pode apresentar possível efeito antimetastático quando utilizada em cirurgias oncológicas (CHAMARAUX, 2017).

Uma extensa revisão de literatura (van der WAL et al., 2016) dá ênfase aos diferentes mecanismos envolvidos no efeito analgésico, antihiperálgico e anti-inflamatória mediada por efeitos inibitórios nos canais iônicos e nos receptores e inibição da migração de granulócitos, além da liberação de enzimas lisossômicas, demonstrando produzir uma diminuição na liberação de citocinas pró-inflamatórias (KANDIL, MELIKMAN, ADINOFF, 2017). Os autores concluíram que a LV é efetiva no manejo de algumas síndromes de dor neuropática por meio da modulação das descargas neuronais ectópicas, diminuindo assim a hiperálgia e a resposta inflamatória. Além da inibição dos canais de sódio controlados por voltagem (Nav), ocorre também inibição nos canais de cálcio voltagem dependentes (CCVDs), nos canais de potássio, nos receptores NMDA, no sistema glicinérgico assim como nas vias da proteína G (VAN DER WAL et al., 2016). Van Der Wal também identificou que existem uma série de dosagens, esquemas e resultados usados para avaliar o efeito da lidocaína por via venosa na dor crônica (VAN DER WAL et al., 2016).

Em relação à segurança e a possíveis efeitos adversos, estudos de importante revisão sistemática e meta-análise (TREMONT-LUKATS et al., 2005) revendo 13 ensaios clínicos randomizados que utilizaram LV e complementada por uma revisão Cochrane (CHALLAPALLI et al., 2005) demonstraram que a lidocaína venosa, na dose de 3-5mg/kg administrada durante 30-60 min, é segura e mais eficaz do que o placebo no tratamento da dor neuropática. No entanto, taquicardia, gosto metálico, insônia, reações alérgicas, tremor e boca

seca foram registrados como efeitos adversos leves a moderados mais frequentes (KANDIL, MELIKMAN, ADINOFF, 2017).

De acordo com a literatura, a LV para tratamento da dor em FM foi utilizada pela primeira vez em 1995 por Sørensen e esse estudo concluiu que houve efeito analgésico durante e após a infusão da mesma. Além disso, hipotetizaram que a sensibilização central, representando a alteração central de hiperexcitabilidade neuronal, poderia estar presente na fisiopatologia da FM e os TsPs representariam estado de hiperalgesia secundária (SÖRENSEN, 1995). Nesse estudo os autores também utilizaram morfina e cetamina com finalidade analgésica em 31 pacientes. No mesmo ano, estudos realizados em pacientes FM começaram a ter a preocupação de utilizar a monitorização e buscar caracterizar melhor a eficácia, a segurança e a duração do efeito analgésico, tentando produzir um possível protocolo de utilização e avaliar além da analgesia, outros possíveis efeitos da LV nos sintomas depressivos e capacidade funcional das pacientes (BENNETT, TAI, 1995).

Em 2002, Raphael et al., estudaram os efeitos adversos que a LV poderia apresentar em pacientes FM e concluíram que, apesar dos riscos cardiovasculares existentes ocorria um benefício do tratamento e as pacientes, mesmo conscientes dos possíveis efeitos adversos, aceitavam utilizar a técnica (RAPHAEL et al., 2002).

Estudos subsequentes (SCHAFRANSKI et al., 2009; SOUZA, KRAYCHETE, 2014) demonstraram que a administração de lidocaína intravenosa (LI) comprovou reduzir a dor associada à patologia, assim como os escores FIQ no Questionário de Impacto da Fibromialgia e na Escala Visual Analógica (EVA) para dor, conseqüentemente melhorando a qualidade de vida dos pacientes (KANDIL, MELIKMAN, ADINOFF, 2017).

McCleane (2000) concluiu que 63 pacientes tiveram redução da dor estatisticamente significativa após lidocaína intravenosa por 24 horas, quando comparada com a resposta à solução salina 3 semanas após a infusão, embora o grau de redução da dor tenha sido pequeno, cerca de 10%.

Outro estudo controlado randomizado (ECR) conduziu um duplo-cego em 30 mulheres com fibromialgia comparando amitriptilina oral diária e 4 infusões semanais de lidocaína IV (240 mg de lidocaína em 125 mL de solução salina a 0,9% durante 1 hora) a um grupo controle recebendo amitriptilina oral diária e semanalmente infusões salinas (125 mL de solução salina a 0,9% durante 1 hora) (VLAINICH et al., 2011). Ambos os grupos demonstraram uma diminuição significativa na intensidade da dor na escala numérica de dor e

no número de pontos positivos no exame, mas não houve diferença significativa entre os grupos. Os resultados são difíceis de interpretar, pois todos começaram a tomar amitriptilina em pequenas doses (OKIFUJI et al., 2016).

Entretanto, o estudo de Giraldes et al. (2016) realizado para avaliar a associação de LV na dose fixa de 240 mg por quatro semanas com amitriptilina na dose de 25mg por oito semanas não mostrou ser eficaz para reduzir o impacto da FM e a intensidade da dor, escores do FIQ e níveis de interleucina como em estudos anteriores (ÜÇEYLER, HÄUSER, SOMMER, 2011).

Outra preocupação é a necessidade de reduzir o uso de opióides para o tratamento de dores crônicas. Apesar de uso milenar, são desconhecidos todos os efeitos destes agentes em longo prazo e as alternativas terapêuticas, inclusive a lidocaína venosa pode se apresentar como alternativa (KANDIL, MELIKMAN, ADINOFF, 2017).

Em 2016, uma equipe de profissionais da Universidade de Norflok e Norwich criou protocolo para selecionar pacientes com indicação para uso da LV através de procedimento ambulatorial e incluíram pacientes fibromiálgicas com sintomas de neuropatia (HUDSPITH, 2016).

Outro estudo considerou que, a infusão de lidocaína parece levar a uma pequena redução na dor em alguns pacientes com FM e que as pesquisas disponíveis são de difícil interpretação devido à grande variabilidade nos parâmetros de infusão (dose, duração e frequência). Além disso, a infusão intravenosa de lidocaína apresenta um custo elevado uma vez que deve ser administrada em uma clínica ou hospital com equipamentos de monitoramento hemodinâmico e de ressuscitação e supervisionado por equipe capacitada (OKIFUJI et al., 2016).

Portanto, em uma revisão de literatura recente, os autores concluíram que a lidocaína venosa deve continuar a ser estudada uma vez que os estudos ainda não concluíram dose e indicações seguras não oferecendo dessa forma, conhecimentos suficientes para produzir protocolos de tratamentos consistentes e medidas padronizadas (MAYHEW, ARGÁEZ, 2018). Logo, a LV se apresenta como um agente promissor para o tratamento de diversas síndromes dolorosas, inclusive a FM.

2.5 Estresse Oxidativo

Entende-se por radical livre uma molécula ou átomo que possui número ímpar de elétrons na última camada, desemparelhados, instáveis e altamente reativos representados através de radicais como superóxido ($O_2 \bullet^-$) e hidroxil ($OH\bullet$). Estão divididos em quatro categorias conforme seu átomo central em: oxigênio, nitrogênio, enxofre ou cloro (HALLIWELL & GUTTERIDGE, 2007). As duas substâncias mais importantes geradoras de radicais livres são o oxigênio (O_2) e o óxido nítrico (NO), este apesar de ser um poluente atmosférico é também sintetizado em diversas células do organismo como potente vasodilatador (ROVER JUNIOR, 2001).

O estresse oxidativo é fator importante na patogênese de muitas doenças, dentre elas a fibromialgia, contribuindo em diversos aspectos para a patogenia da doença (RESHI et al., 2014).

O organismo possui um complexo sistema de proteção antioxidante, como mecanismo de defesa contra os radicais livres, que são formados constantemente no metabolismo celular normal e em vários eventos patológicos e, quando em excesso, podem ocasionar a oxidação de moléculas biológicas. O desequilíbrio entre o desafio oxidativo e a capacidade de defesa antioxidante do organismo é denominado de estresse oxidativo acontecendo quando a produção de espécies reativas de oxigênio (EROs) é maior que a capacidade de defesa do organismo (RANZOLIN, 2014).

As principais causas desse desequilíbrio homeostático podem ser representadas por mutações afetando enzimas antioxidantes (como a GSH), por uma dieta pobre em antioxidantes (MIRANDA-DÍAZ, RODRÍGUEZ-LARA, 2018), por exposição a elevados níveis de oxigênio, pela metabolização de toxinas ou ainda pela ativação inadequada de sistemas naturais de produção de ERO, como acontece nos fagócitos em doenças inflamatórias crônicas (HALLIWELL, GUTTERIDGE, 1999).

A peroxidação lipídica, um dos principais mecanismos de dano oxidativo, reflete a reação em cadeia entre ácidos graxos poli-insaturados (*Polyunsaturated Fatty Acids*, PUFA) e ERO produzindo peróxidos lipídicos e polímeros de carbono, que são altamente tóxicos para a célula. Portanto, a oxidação proteica é um indicador precoce de lesão tecidual e a formação de derivados proteicos carbonil é associada a condições patológicas em humanos e em modelos animais (LA RUBIA et al., 2013).

O excesso de radicais livres pode provocar adaptação, lesão ou morte celular. Para adaptar-se o organismo pode alterar a expressão gênica e aumentar a síntese antioxidante ou pode se tornar resistente a níveis maiores de EROs. A lesão ocorre quando as EROs conseguem alterar a homeostase da célula, o que pode acontecer em todos os tipos de biomoléculas, incluindo DNA, proteínas e lipídios. Essa lesão pode ser reparada, pode alterar o funcionamento normal da célula ou pode causar a morte celular (HALLIWELL, GUTTERIDGE, 1999).

É um dos mecanismos de lesão celular que ocorre em várias condições, como câncer, estados inflamatórios e degeneração neurológica (PEDRINI et al., 2012). Altos níveis de estresse oxidativo têm sido implicados como o evento primário e/ou secundário em numerosas doenças como a artrite reumatóide, doenças de Parkinson e de Alzheimer, arteriosclerose, doenças cardiovasculares e diabetes. O nível aumentado de estresse oxidativo neuronal produz efeitos deletérios na transdução de sinal, plasticidade estrutural e resiliência celular, na maioria das vezes, por induzir a peroxidação de lipídios de membrana e dano direto a proteínas e genes (PEDRINI et al., 2012).

O excesso de radicais livres no organismo é suprimido pelos antioxidantes endógenos ou absorvido na dieta (BARREIROS, DAVID, 2006), e podem ser definidos como qualquer substância que, quando presente em baixa concentração, comparada à do substrato oxidável, regenera o substrato ou previne significativamente a sua oxidação (HALLIWELL, GUTTERIDGE, 1999).

O sistema biológico de defesa antioxidante é um sistema que realiza como função primordial a proteção do organismo de processos naturalmente e fisiologicamente conhecidos como oxidação (BRITTO et al., 2018).

Existem vários tipos de antioxidantes que protegem, direta ou indiretamente, as células contra os efeitos adversos de xenobióticos, drogas, agentes carcinogênicos e radicais livres. Os antioxidantes podem ser classificados em não-enzimáticos, como a glutatona e as vitaminas A, C e D, e enzimáticos tais como: superóxido dismutase (SOD), catalase (CAT) e glutatona peroxidase (GPx) (HALLIWELL, GUTTERIDGE, 1999). Os agentes antioxidantes têm a capacidade de captar diretamente o O_2^- e outros radicais livres, ou estimular os mecanismos de desintoxicação celular, prevenindo assim o aparecimento de processos patofisiológicos. A SOD, CAT, GSH, por exemplo, captam diretamente os radicais livres,

enquanto que outros antioxidantes induzem a expressão de genes cujos produtos vão conferir proteção celular contra o estresse oxidativo e as suas consequências (MATES, 2000).

Considerando os danos das EROs e as incertezas em relação a etiologia da fibromialgia, pesquisadores começaram a investigar a possível relação entre esses fatores. Bagis et al. (2005) verificou que pacientes com fibromialgia apresentaram níveis maiores de malondialdeído (marcador de dano causado por EROs e níveis menores da enzima SOD que indivíduos saudáveis. Em outro estudo, em que se avaliava a relação entre antidepressivos e estresse oxidativo (OZGOCMEN et al., 2006), os autores também confirmaram que os pacientes com fibromialgia estavam sob aumento do estresse oxidativo e que a sertralina (um antidepressivo) diminuiu a atividade da enzima SOD.

Da mesma forma, Altindag et al. (2007) confirmou a diminuição da capacidade antioxidante total e aumento das EROs em pacientes diagnosticados com FM, quando comparou com pacientes saudáveis e encontrou uma relação inversamente proporcional entre a capacidade antioxidante e a intensidade da dor medida através da escala analógica visual (EVA). Também se sabe que o estresse oxidativo está associado à fadiga, um sintoma comum em pacientes com fibromialgia (CHUNG et al., 2009, VECCHIET, et al., 2003).

Há pouca informação precisa sobre a associação de estresse oxidativo e FM, mas evidências de desequilíbrio em favor de atividade oxidante têm sido demonstradas através de diferentes biomarcadores. Estudos têm sugerido possível disfunção mitocondrial e estresse oxidativo em pacientes fibromiálgicas com cefaleia, identificado através da atividade reduzida da enzima catalase e em pacientes com depressão (CORDERO et al., 2010). Recentemente um estudo também utilizou parâmetros do estresse oxidativo para avaliar o efeito da terapia com exercícios em pacientes com fibromialgia através do EVA, FIQ, e outros parâmetros e identificou que o exercício reduziu o desequilíbrio no status oxidativo dessas pacientes (SARIFAKIOGLU, 2018).

Em sistemas aeróbicos o equilíbrio entre agentes oxidantes e o sistema de defesa antioxidante é essencial para proteger o organismo (FERREIRA, MATSUBARA, 1997; MIRANDA-DÍAZ, RODRÍGUEZ-LARA, 2018) atuando como mecanismo protetor celular através de duas principais vias sinalizadoras. Uma age como detoxificadora do agente antes que ele provoque a lesão. Esta via é composta pela glutathiona reduzida (GSH), superóxido dismutase (SOD), catalase (CAT), glutathiona peroxidase (GSH-Px) e pela vitamina E (BRITTO et al., 2018). A outra via de defesa tem o objetivo de reparar a lesão, sendo

composta pelo ácido ascórbico, pela glutathiona-redutase (GSH-Rd), entre outros. Com exceção da vitamina E (α -tocoferol), que se apresenta como um antioxidante estrutural da membrana, a maioria dos agentes antioxidantes está no meio intracelular (FERREIRA, MATSUBARA, 1997; BRITTO et al., 2018).

Quando ocorre a quebra desse equilíbrio entre as espécies reativas de oxigênio (EROs) e o sistema de defesa antioxidante, ou seja, na inativação de um agente oxidante, ocorre produção de glutathiona oxidada e depleção de GSH (figura 4). Em situações em que o sistema de óxido-redução está íntegro, haverá recuperação da GSH. Entretanto, sob condições de excesso de agentes oxidantes e/ou deficiência do sistema protetor, haverá desequilíbrio entre o consumo de GSH e a produção de GSSG, o que caracteriza o estresse oxidativo (SHAN, AW, JONES, 1990; GILBERT, McLEAN, 1990; HALLIWELL, 1993; FERREIRA, MATSUBARA, 1997).

As espécies reativas de oxigênio (EROs), tais como: ânions superóxido, peróxido de hidrogênio e hidroxila, radicais com elétrons desemparelhados, são normalmente produzidas pelo metabolismo corporal. Todavia, apresentam a capacidade de retirar elétrons de outros compostos celulares, sendo capazes de provocar lesões oxidativas em várias moléculas, fato que leva à perda total da função celular (MIRANDA-DÍAZ, RODRÍGUEZ-LARA, 2018). Portanto, eles danificam biomoléculas como proteínas, lipídios e ácidos nucleicos, resultando em várias doenças (DIPLOCK, 1994) e relacionando eventos tais como o envelhecimento, as mutações, as síndromes demenciais, as neoplasias, doenças autoimunes, cardiovasculares e a artrite reumatóide, como tendo o estresse oxidativo possível parcela na etiologia das referidas comorbidades (FERREIRA, MATSUBARA, 1997).

As enzimas antioxidantes do sistema de defesa, como superóxido dismutase (SOD), glutathiona peroxidase (GPx) e catalase (CAT) previnem o estresse oxidativo por meio da inativação de ERO (RANZOLIN, 2014).

A SOD reduz rápida e especificamente os radicais superóxido ao hidrogênio peróxido (H_2O_2), convertendo radical superóxido em oxigênio e hidrogênio peróxido em enzima GPx, convertendo hidrogênio peróxido em água (MARKLUND, 1990; BATTIN, 2009).

A atividade da catalase (CAT) parece ser um importante mecanismo de proteção contra as EROs. As enzimas CAT e GPx agem da mesma forma, impedindo o acúmulo de peróxido de hidrogênio (H_2O_2), substrato dessas enzimas, catalisando a conversão de H_2O_2 em O_2 e H_2O (BARBOSA et al., 2010).

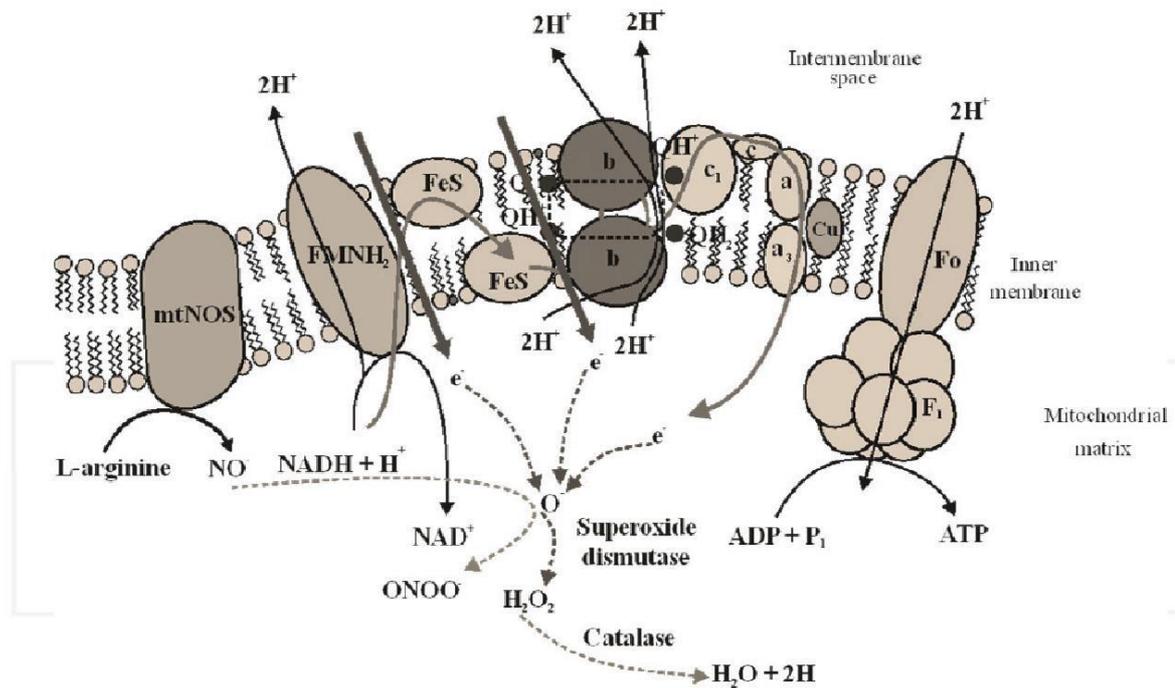


Figura 4. Formação de espécies reativas de oxigênio e nitrogênio nas mitocôndrias. O processo é mediado pela fosforilação oxidativa e pela atividade da NO sintase mitocondrial: Em condições fisiológicas, a produção de EROs e ERNs é reduzida por vários removedores enzimáticos que envolvem SOD, GPx e catalase. Quando as mitocôndrias sofrem um insulto, o aumento do vazamento de elétrons para a matriz leva a uma sobrecarga à capacidade dos sistemas enzimáticos e leva à toxicidade da célula. Vetores de reações e produtos induzem a via fisiológica para o surgimento do estresse oxidativo, pelo vazamento de elétron para matriz. É a via fisiopatológica para formação de EROs e ERNs. **Legenda:** SOD: superóxido dismutase; CAT: catalase; GPx: glutaciona peroxidase; GR: glutaciona redutase; GSH: glutaciona; H₂O₂: peróxido de hidrogênio; HO•: radical hidroxila; NADPH: nicotinamida adenina de nucleotídeo fosfato. **Fonte:** Adaptado de MIRANDA-DÍAZ, RODRÍGUEZ-LARA (2018).

O $O_2^{\bullet-}$ é dismutado pela superóxido dismutase (SOD), formando peróxido de hidrogênio (H_2O_2), que pode ser convertido em uma molécula de água (H_2O) e oxigênio (O_2) pela catalase (CAT) e/ou glutaciona peroxidase (GPx). O H_2O_2 pode formar radical hidroxila (OH^{\bullet}) após reagir com o ferro (Fe^{+2}) na reação de Fenton. A glutaciona redutase (GR), mantém o equilíbrio entre a glutaciona reduzida (GSH) e a glutaciona oxidada (GSSG). O óxido nítrico (NO) é formado pela ação da enzima óxido nítrico sintase (NOS), a partir do aminoácido L-arginina que produz ON e L-citrulina. O O_2 também pode reagir com o ON para formar peroxinitrito ($OONO^{\bullet}$) (BARBOSA, 2014).

Na inativação de um agente oxidante ocorre produção de glutaciona oxidada (GSSG) e depleção de glutaciona reduzida (GSH). Porém, quando o sistema de óxido-redução está íntegro, haverá recuperação da GSH (RANZOLIN, 2014).

Contudo, sob condições de excesso de agentes oxidantes e/ou deficiência do sistema protetor, haverá desequilíbrio entre o consumo de GSH e a produção de GSSG, o que caracteriza o estresse oxidativo (BRITTO et al., 2018). Assim, a importância do estresse oxidativo pode ser monitorada pela razão GSSG/GSH (HALLIWELL, 1993).

A SOD é uma enzima intracelular, conhecida por metaloproteína, possuidora de múltiplas formas que diferem tanto na composição quanto na localização celular (SAMPAIO, 2016). A atividade da SOD é avaliada segundo a capacidade de catalisação da reação entre o ânion superóxido e prótons resultando em peróxido de hidrogênio (SAMPAIO, 2016). Uma das isoformas contém cobre e zinco, estando presente no citoplasma de células eucarióticas e no espaço intermembranas mitocondrial. Outras isoformas contém manganês ou ferro, estando presentes na matriz mitocondrial e na maior parte dos procariotos (IRWIN, 1986). Alterações no funcionamento da superóxido dismutase já foram relacionadas com diversas doenças degenerativas, tais como esclerose lateral amiotrófica, mal de Parkinson e Alzheimer (NOOR, 2002).

A catalase é uma enzima antioxidante, da classe das hemoproteína que catalisa a decomposição de peróxido de hidrogênio a oxigênio e água, como representado na fórmula:

$H_2O_2 \rightarrow 1/2 O_2 + H_2O$ (NC – IUBMB, 2011). Esta enzima contém quatro subunidades e cada uma possui um átomo de ferro III em seu sítio ativo (CAMPOS, 2017).

Este átomo está relativamente bem protegido contra reações com outras espécies, por estar localizado em um canal formado por resíduos hidrofóbicos no qual o trânsito de H_2O_2 para seu interior é facilitado, enquanto o trânsito das moléculas de água para o meio externo é favorecido devido ao microambiente hidrofóbico no qual a molécula é formada (HALLIWELL, GUTTERIDGE, 2007).

A catalase, em animais, está presente em todos os tecidos e pode ser encontrada em grandes concentrações no fígado (CAMPOS, 2017). Uma organela celular com altas concentrações de catalase é o peroxissomo envolvido na degradação de cadeias longas de ácidos graxos, entre outros (FAHIMI, 2009). Mutações no gene que codifica a catalase já foram associadas a diabetes mellitus, hipertensão e vitiligo (GOTH, 2004).

Segundo Fátima et al. (2017) existem alterações nos parâmetros antioxidativos e oxidativo em mulheres com FM e sua correlação com o FIQ foi positivo no sentido de indicar a relação entre o estresse oxidativo e a gravidade da FM.

Quanto à enzima glutathiona reduzida (GSH), esta foi descoberta por Mills em 1959, em tecidos de mamíferos. As células animais contêm dois tipos de glutathiona peroxidase, sendo que um deles é selênio dependente. O conteúdo de glutathiona reduzida é um dos principais componentes não enzimáticos de defesa antioxidante do nosso organismo e seu consumo é indicativo de estresse oxidativo (SAMPAIO, 2016).

Enzimas do tipo peroxidase removem espécies reativas utilizando-as na oxidação de outros substratos. A glutathiona peroxidase oxida a glutathiona reduzida (GSH), um tripeptídeo, na redução acoplada de H_2O_2 a H_2O . Esta enzima também pode atuar na redução de hidroperóxidos de ácidos graxos (CAMPOS, 2017).

Um dos principais ensaios que avalia o dano causado pela peroxidação lipídica é o TBARS, onde o malondialdeído (MDA), que é um produto de lipoperoxidação in vivo, reage com o ácido tiobarbitúrico e forma um derivado que pode ser estimado espectrofotometricamente (XIONG, 2015).

As substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS) resultantes da oxidação lipídica das amostras de sangue são determinadas pelo método de extração em ácido tricloroacético (TCA). As substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS) são quantificadas como aldeído malônico (mgMA/kg), conforme Vyncke (1970) (apud LITTLE, 1999).

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Avaliar o efeito da administração intravenosa repetida de lidocaína em mulheres fibromiálgicas tratadas com pregabalina.

3.2 Objetivos Específicos

- Avaliar o efeito da administração da lidocaína intravenosa sobre a intensidade da dor e funcionalidade das mulheres fibromiálgicas tratadas com pregabalina;
- Comparar o perfil oxidativo entre mulheres saudáveis e fibromiálgicas em uso de pregabalina e de pregabalina associada à lidocaína; sobre os níveis de GSH, malondialdeído (TBARS), ensaio do poder antioxidante pela redução férrica (FRAP), sulfidril, SOD e CAT;
- Comparar a variação nos níveis de GSH, malondialdeído (TBARS), ensaio do poder antioxidante pela redução férrica (FRAP), sulfidril, SOD e CAT, em mulheres fibromiálgicas tratadas com pregabalina (GP) e pregabalina/lidocaína (GPL) antes e após a infusão de solução fisiológica a 0,9% ou lidocaína.

4 CASUÍSTICA E MÉTODOS

4.1 Aspectos Éticos

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal de Sergipe (UFS), sob parecer nº 2.637.928 e protocolo CAAE nº 85503418.2.0000.5546 (APÊNDICE 3) em 07/05/2018. Após aprovação, as mulheres somente foram incluídas no estudo mediante assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (APÊNDICE 1).

4.2 Tipo de Estudo

Trata-se um ensaio clínico com distribuição aleatória, duplamente encoberto e controlado por placebo, realizado de forma bloqueada, na proporção de 1:1, utilizando envelopes opacos selados, identificados pelas letras A e B, que representavam os dois grupos estudados, garantindo a proporcionalidade do número de sujeitos alocados.

O duplo mascaramento foi garantido pela presença de dois investigadores no estudo. O investigador 1 cego para alocação dos grupos, foi responsável apenas pela avaliação dos sujeitos e mensuração de todas as variáveis. Enquanto o investigador 2 foi responsável pela administração do tratamento, aplicando a lidocaína intravenosa ou solução de cloreto de sódio 0,9%. O sujeito tratado desconhecia qual tratamento estava sendo administrado.

4.3 Casuística

Foram incluídos no estudo sujeitos previamente diagnosticados com fibromialgia, conforme os critérios da ACR por uma médica anesthesiologista com área de atuação em dor no ambulatório no Hospital Universitário da Universidade Federal de Sergipe (UFS). Além disso, os sujeitos deveriam ser do sexo feminino, com idade entre 35 e 65 anos. A preferência pelo sexo feminino aconteceu em virtude da maior prevalência na população feminina (6 mulheres para 4 homens) (TALOTTA et al., 2017).

Os sujeitos foram excluídos do estudo se tivessem diagnóstico de outras comorbidades tais como: epilepsia, trauma recente (≤ 3 meses), distúrbios psiquiátricos e reumáticos, neuromusculares moderados ou graves, hipotireoidismo ou hipertireoidismo, artropatia infecciosa, outra síndrome dolorosa crônica, hipersensibilidade às drogas testadas e neoplasias.

Em relação ao grupo controle (GC) os critérios de exclusão seguiram os mesmos conceitos citados acima para as pacientes fibromiálgicas, além de que não poderiam estar fazendo uso regular de medicamentos como corticosteróides, estrogênios, analgésicos ou antiinflamatórios e não estarem com fibromialgia.

4.4 Cálculo do n Amostral

Para uma diferença significativa ao nível de 5% com poder de 80%, com tamanho de efeito muito grande (D de Cohen =1,2) são necessários 25 pacientes com proporção de 3:2, considerando um teste de Mann-Whitney.

4.5 Grupos de Estudo

As pacientes com fibromialgia foram avaliadas durante 5 (cinco) semanas, considerando a primeira (Ti) onde foi realizada a entrevista inicial com as pacientes com aplicação dos questionários FIQ e EVA, duas semanas após (T1) com início dos procedimentos hospitalares, com a primeira infusão e aplicação dos questionários FIQ e EVA, a terceira semana (T2) com a segunda infusão, a quarta semana (T3) com a terceira infusão e a última semana (Tf) com aplicação dos questionários FIQ e EVA.

Os sujeitos foram alocados aleatoriamente em dois grupos de estudo:

1) **Grupo Pregabalina (GP)**: constituído por mulheres em uso diário de 150mg de pregabalina que após duas semanas foram submetidas a procedimento hospitalar realizado no centro cirúrgico, para administração intravenosa de solução fisiológica a 0,9% durante três semanas consecutivas. Antes de ser realizada a primeira infusão da solução foi realizada a coleta sanguínea de acordo com recomendações da Sociedade Brasileira de Patologia Clínica

Medicina Laboratorial para coleta de sangue venoso. A segunda amostra foi coletada após a realização da terceira e última infusão.

2) **Grupo Pregabalina/lidocaína (GPL)**: constituído por mulheres em uso diário de 150mg de pregabalina que após duas semanas foram submetidas a procedimento hospitalar realizado no centro cirúrgico, para administração intravenosa de lidocaína na dose 3mg/kg, durante três semanas consecutivas. Antes de ser iniciada a primeira infusão foi realizada a coleta sanguínea de acordo com recomendações da Sociedade Brasileira de Patologia Clínica Medicina Laboratorial, para coleta de sangue venoso. A segunda amostra foi coletada após a realização da terceira e última infusão.

Os Questionários de Atenção Farmacêutica (QAF), Questionário de Impacto da Fibromialgia (FIQ), Escala Visual Analógica (EVA), Dor Neuropática em 4 questões (DN4) e submetidas a uma coleta sanguínea para avaliar os parâmetros do estresse oxidativo (GSH, malondialdeído (TBARS), ensaio do poder antioxidante pela redução férrica (FRAP), sulfidril, SOD e CAT).

4.6 Variáveis Mensuradas

Foram registradas características sócio demográficas e informações clínicas dos sujeitos como idade, peso, altura, índice de massa corporal e uso de medicações. Em seguida os sujeitos foram avaliados por meio de questionários para obter informações sobre o impacto da fibromialgia, a intensidade da dor em repouso e a presença de componente neuropático.

4.6.1 Impacto da síndrome

Foi avaliado utilizando o Questionário de Impacto da Fibromialgia (FIQ), que mensurou a capacidade funcional, o status de trabalho, o bem estar geral, a dor, a fadiga, a rigidez, a ansiedade e a depressão utilizando 10 questões. O escore total do questionário varia de 0 a 100: quanto maior a pontuação maior o impacto da FM na vida do sujeito, pontuações acima de 59 sugerem acometimento grave (BENNETT et al, 2009; MARQUES et al, 2006).

A versão brasileira do FIQ foi validada em 2006 por Marques et al.

4.6.2 Intensidade da dor em repouso

A intensidade da dor foi mensurada por meio de uma escala numérica de 11 pontos através da indicação pelos pacientes, da intensidade da dor sentida, onde 0 é considerado sem dor e 10 a pior dor imaginável. A intensidade da dor em repouso foi mensurada semanalmente durante 5 semanas.

A Escala Visual Analógica foi utilizada por ser confiável e de fácil aplicação (WILLIAMSON; HOGGAR, 2005).

4.6.3 Dor neuropática

Para avaliação da presença de componente neuropático foi utilizado o DN4 (Douleur Neuropathique 4 Questions) desenvolvido pelo grupo de dor neuropática francês, para ajudar os clínicos no diagnóstico diferencial de dor neuropática e não neuropática, permitindo que o questionário seja utilizado em estudos internacionais, linguisticamente validado em diversos idiomas utilizando um procedimento bem estabelecido (ECKELI, 2016).

4.6.4 Atenção farmacêutica

Coleta de dados antropométricos e efetuação do registro das ações e resultados, verificando a efetividade do tratamento medicamentoso e redução dos problemas relacionados ao uso de medicamentos e intervindo propondo solução (PEREIRA; FREITAS, 2008). Foi importante instrumento para verificar os problemas relatados pelos sujeitos da pesquisa.

4.7 Perfil Oxidativo

4.7.1 Glutathiona (GSH)

Os níveis de GSH foram determinados de acordo com Ellman (1959). Para isso 200µl de sangue total foram misturadas a 200µl de ácido tricloroacético 10% e foram centrifugados a 14.000 RPM por 10 minutos. Posteriormente, 120µl do sobrenadante foram incubados com 50µl de PBS 200mM pH 8,0, 20µl de PBS 10mM pH = 7,4 e 10µl de ácido 5,5-ditionitrobis2benzóico 10mM por 1h a temperatura ambiente. Os níveis de tióis reduzidos foram determinados no comprimento de onda de 412nm (Synergy 2, BIOTEK Instruments®, EUA).

4.7.2 Ácido tiobarbitúrico (TBARS)

A formação das espécies reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS) foi determinada de acordo com Draper et al. (1990). Uma amostra de 100µl de sangue total foi misturada a 100µl de ácido tricloroacético 10% e 300µl de ácido tiobarbitúrico. Posteriormente foram aquecidos a 100°C por 45 minutos, centrifugados a 14.000 RPM por 10 minutos e 200µl do sobrenadante foram adicionados a uma placa de 96 poços. Os níveis de TBARS foram determinados em comprimento de onda 532nm (Synergy 2, BIOTEK Instruments®, EUA).

4.7.3 Poder de redução do ferro (FRAP)

A capacidade antioxidante total foi mensurada pelo ensaio antioxidante em microplaca do poder de redução do ferro (FRAP). O reagente de trabalho de FRAP foi preparado misturando 25ml de tampão de acetato, 2,5ml de solução de TPTZ e 2ml de solução de FeCl₃.6 H₂O, sendo que 10µL de homogeneizado foi adicionado no reagente de trabalho de FRAP de 300µL em uma microplaca (BENZIE e STRAIN, 1996). Foi utilizada uma curva padrão com trolox de 10µL (concentrações de 15, 30, 60, 120 e 240mM) e 300µL de reagente de trabalho de FRAP. Esse ensaio foi realizado em cubeta de quartzo com o ambiente protegido de luz, e foi incubada a 37°C durante 15 minutos antes de ler as medidas realizadas em espectrofotômetro (Synergy 2, BIOTEK Instruments®, EUA) a 593nm. Cada amostra foi analisada em triplicata.

4.7.4 Sulfidrina

Os níveis totais dos grupos de tióis reduzidos (-SH) nas proteínas foram determinados de acordo com Ellman (1959). Para isso 80µg de plasma foram incubados com 50µl de PBS 200mM pH 8,0, 110µl de PBS 10mM pH = 7,4 e 10µl de ácido 5,5-ditionitrobis-2-benzóico 10mM por 1h a temperatura ambiente. Os grupos sulfidrina (SH) são considerados os maiores e mais frequentes antioxidantes no plasma. Os níveis de tióis reduzidos foram determinados no comprimento de onda de 412nm (Synergy 2, BIOTEK Instruments®, EUA).

4.7.5 Superóxido dismutase (SOD)

Para isso, inicialmente as amostras de células totais foram hemolizadas com uma solução hemolizante e 3 sequências de congelamento (-20°C) e descongelamento (37°C) e posteriormente centrifugadas a 14.000 RPM por 40 minutos. O sobrenadante foi coletado e utilizado para a dosagem da atividade da superóxido dismutase (SOD). Diferentes quantidades do sobrenadante (10, 20, 40 e 60µl) foram adicionados a uma placa de 96 poços e

incubados com 5µl catalase 10mM, diferentes volumes de tampão glicina 50mM e 5µl de adrenalina 80mM e a atividade da SOD foi determinada a 480nm por 30 minutos. A atividade da SOD foi medida através da inibição da autoxidação da adrenalina. Os resultados são expressos em U SOD/mg de proteínas (Synergy 2, BIOTEK Instruments®, EUA).

4.7.6 Catalase (CAT)

A atividade da catalase (CAT) foi determinada de acordo com Aebi (1984). Para isso, inicialmente amostras de células totais foram hemolizadas com uma solução hemolizante e 3 sequências de congelamento (-20°C) e descongelamento (37°C) e posteriormente centrifugadas a 14.000 RPM por 40 minutos. O sobrenadante foi coletado e utilizado para a dosagem da atividade da catalase, 5µl do sobrenadante diluído 20 vezes, incubado com 190µl de tampão catalase e 5µl de peróxido de hidrogênio 1M. A atividade da catalase foi determinada a partir da medida da degradação do peróxido de hidrogênio a 25°C em 240nm. Os resultados são expressos em U Cat/mg de proteínas. Esse ensaio foi realizado em cubeta de quartzo com o ambiente protegido de luz, e as medidas realizadas em espectrofotômetro (Synergy 2, BIOTEK Instruments®, EUA), em intervalos de 15 segundos, a 25°C, no comprimento de onda de 240nm. Medindo o consumo de peróxido de hidrogênio (H₂O₂, 0,3 mol/L) foi capaz de quantificar a reação. A decomposição do H₂O₂ pela catalase foi monitorada durante 1 min a 25°C. A atividade da enzima foi expressa pela diferença da variação das absorvâncias (ΔE)/minuto/micrograma de proteínas.

4.8 Protocolo do Tratamento

As pacientes fibromiálgicas foram classificadas em dois grupos: grupo lidocaína/pregabalina (GLP) e grupo pregabalina (GP), de acordo com a randomização. Na data agendada para a realização do procedimento eram admitidas no Hospital Universitário da Universidade Federal de Sergipe (UFS)/Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares (EBSERH) e em seguida encaminhadas ao centro cirúrgico para realização do procedimento. No centro cirúrgico foram recebidas pela equipe de enfermagem, realizada avaliação prébloqueio sobre o cumprimento do tempo de jejum, de no mínimo quatro (4) horas, com a presença de acompanhante e monitoramento dos sinais vitais.

Foi realizado acesso venoso periférico, no lado de preferência da paciente, no primeiro procedimento a coleta foi de 10ml de sangue, para ser dividido em dois tubos de ensaio sendo que, um dos tubos continha anticoagulante (EDTA) e o outro sem anticoagulante (tubo seco). Esses tubos eram armazenados entre 2 e 8 graus e imediatamente transportados para o laboratório de Neurociência e Ensaios Farmacológicos (LANEF) da UFS para serem processadas as amostras e posterior realização das dosagens bioquímicas de GSH, malondialdeído (TBARS), ensaio do poder antioxidante pela redução férrica (FRAP), sulfidril, SOD e CAT.

4.9 Análises Estatísticas

As variáveis foram descritas por meio de frequência absoluta e relativa percentual quando categóricas e por meio de média e desvio padrão quando ordinal, discreta ou contínua. A aderência à distribuição normal para as variáveis contínuas e ordinais testadas por meio do Teste de Shapiro-Wilk.

Para análise de possíveis diferenças significativas entre médias de dois grupos de dados com distribuição simétrica (que obedecem aos pressupostos de normalidade), foram utilizados o teste T de Student para amostras independentes e teste T pareado para amostras interdependentes; para dados com distribuição assimétrica (que não obedecem aos pressupostos de normalidade) foram utilizados o teste de Mann-Whitney para amostras independentes e teste de Wilcoxon para amostras interdependentes.

Para análise de possíveis diferenças significativas entre médias de três grupos de dados com distribuição simétrica (que obedecem aos pressupostos de normalidade), foi utilizado o teste de análise de variância (ANOVA) com pós-teste de comparações múltiplas de Tukey; para dados com distribuição assimétrica (que não obedecem aos pressupostos de normalidade) foram utilizados o teste de Kruskal-Wallis com pós-teste de comparações múltiplas de Dunn.

O nível de significância adotado para todos os testes realizados foi de 5% ($P < 0,05$).

5 RESULTADOS

De acordo com o fluxograma abaixo (figura 5), foram alocadas dez (10) mulheres sem diagnóstico de fibromialgia como grupo controle e mais vinte e cinco (25) mulheres diagnosticadas com fibromialgia (segundo os critérios de 2010 da ACR), foram alocadas em três grupos de estudo, sendo randomizadas apenas as pacientes com diagnóstico de fibromialgia em dois grupos: grupo pregabalina (GP), com 10 mulheres e grupo pregabalina/lidocaína (GPL) com 15 mulheres. O grupo controle respondeu apenas ao questionário de atenção farmacêutica (QAF) no tempo inicial (Ti) enquanto as outras 25 mulheres responderam aos quatro formulários (QAF; EVA; FIQ e DN4) propostos.

Para análise laboratorial final foram reconduzidas vinte e cinco (25) pacientes da pesquisa, que realizaram a primeira coleta. Os resultados foram classificados em clínicos e bioquímicos, para analisar os efeitos dessa intervenção na intensidade da dor através das entrevistas (clínicos) e nos parâmetros do estresse oxidativo (laboratoriais).

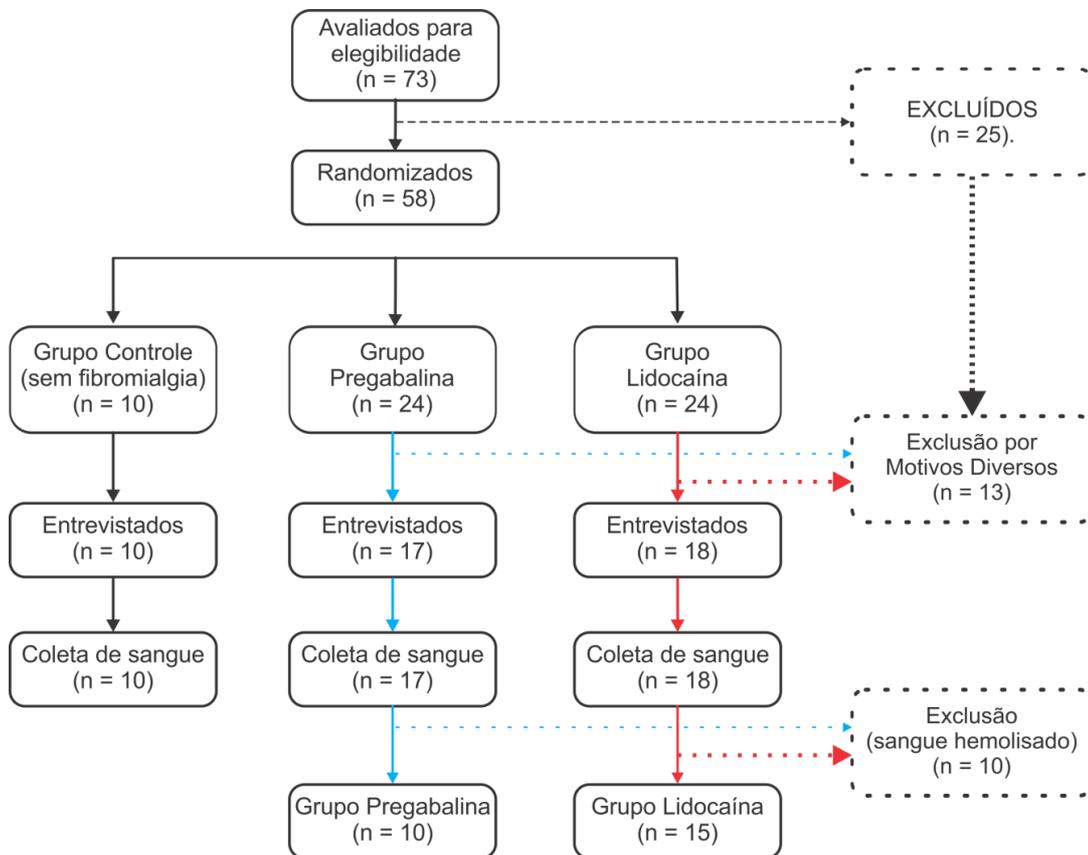


Figura 5. Fluxograma do Estudo. **Fonte:** Autoria própria (2018).

5.1 Resultados Clínicos

5.1.1 Características sociodemográficas da amostra

Nessa etapa foi realizada a aplicação do Questionário de Atenção Farmacêutica (QAF) em todos os grupos, para analisar o perfil sócio demográfico e farmacoterapêutico dos sujeitos da pesquisa e do grupo controle.

Os resultados foram expressos nas características sociodemográficas, através dos seguintes descritores: índice de massa corpórea (IMC), estado civil, escolaridade, uso de álcool, de tabaco, tipo de alimentação, uso de café, atividade física regular, e algumas comorbidades mais frequentes, tais como: hipertensão arterial sistêmica (HAS), hepatite C crônica e cardiopatia.

Como achados na amostra foi possível analisar o perfil do grupo pesquisado e apresentá-lo na tabela 1, fazendo comparações entre eles. Observou formação de espécies reativas de oxigênio e nitrogênio nas mitocôndrias. O processo é mediado pela fosforilação oxidativa e pela atividade da NO na síntese mitocondrial, em condições fisiológicas, a produção de ROS e RNS é reduzida por vários removedores enzimáticos que envolvem SOD, GSH e catalase. Quando as mitocôndrias sofrem um insulto, o aumento do vazamento de elétrons para a matriz leva a uma sobrecarga à capacidade dos sistemas enzimáticos e leva à toxicidade da célula.

Os sujeitos da pesquisa apresentaram idade média de $40,40 \pm 5,81$, altura de $1,66 \pm 0,07$ e IMC $27,03 \pm 3,68$ no GC, idade média de $49,17 \pm 6,16$, altura de $1,60 \pm 0,05$ e IMC $26,74 \pm 4,79$ no GPL e idade média de $45,82 \pm 7,67$, altura de $1,59 \pm 0,05$ e IMC $27,7 \pm 4,41$ no GP.

Tabela 1. Características Sociodemográficas da Amostra.

Parâmetro antropométrico	GC	GPL	GP	p-valor
Idade	$40,40 \pm 5,81^a$	$49,17 \pm 6,16^b$	$45,82 \pm 7,67^b$	0,013
Massa corpórea	$74,02 \pm 10,46^a$	$67,94 \pm 12,12^a$	$70,29 \pm 12,35^a$	0,720
Altura	$1,66 \pm 0,07^a$	$1,60 \pm 0,05^b$	$1,59 \pm 0,05^b$	0,037
IMC	$27,03 \pm 3,68^a$	$26,74 \pm 4,79^a$	$27,7 \pm 4,41^a$	0,724

Legenda: GC: Grupo Controle; GPL: Grupo Pregabalina/Lidocaína; GP: Grupo Pregabalina; DP: Desvio Padrão; IMC: índice de massa corpórea. Letras diferentes na mesma linha representam valores significativamente diferentes (ANOVA seguido pós-teste de comparações múltiplas de Tukey).

Segundo o QAF, a maior parte da amostra também apresentou cor da pele parda (76%), nível de escolaridade baixo (40% fundamental incompleto) e ausência de comorbidades e tabagismo. Em relação ao hábito do uso do álcool constatou-se que apenas uma paciente teve história positiva e outras duas a fizeram socialmente. Quanto ao domínio da atividade física, a maior parte das pacientes não realizava de forma regular algum tipo de atividade (58%). Essas informações são importantes, uma vez que fatores da vida diária, tais como: o tabagismo, a prática regular de atividade física, poderiam interferir nos valores dos parâmetros do estresse oxidativo analisados (GOLBIDI, LI, LAHER, 2018). As outras variáveis estudadas não apresentaram diferenças estatisticamente significativas, identificando uma amostra possivelmente homogênea.

Tabela 2. Caracterização Clínica da Amostra.

	N	%
Randomização		
Pregabalina/Lidocaína	15	58
Pregabalina	10	42
Cor da pele		
Branca	3	12
Índio	1	4
Negro	2	8
Pardo	19	76
Estado civil		
Casado	9	36
Divorciado	5	20
Solteiro	7	28
Outro	4	16
Escolaridade		
Analfabeto	1	4
Fund. Incompleto	10	40
Fund. Completo	4	16
Médio Completo	5	20
Superior Incompleto	2	8
Superior Completo	3	12
Álcool		
Não faz uso	22	88
Histórico anterior de uso	1	4
Socialmente	2	8
Tabaco		
Não faz uso	25	100

Hipossódica		
Sim	5	20
Não	20	80
Hipocalórica		
Sim	5	20
Não	20	80
Hipolipêmica		
Sim	4	16
Não	21	84
Café		
Não faz uso	1	4
Uso atual	24	96
Atividade Física		
Não	15	58
Sim	10	42
Hipertensão		
Não	16	64
Sim	9	36
Hepatite C		
Não	22	88
Sim	3	12
Diabetes Mellitus		
Não	19	76
Sim	6	24
Cardiopatia		
Não	19	76
Sim	6	24

Legenda: n – Frequência absoluta. % – Frequência relativa percentual.

5.1.2 Escores de FIQ e do EVA

Em relação à intensidade da dor em repouso (EVA), houve redução no grupo GPL ($p < 0,0002$) entre os tempos Ti ($8,33 \pm 1,0$) e Tf ($4,89 \pm 1,05$), não ocorrendo o mesmo no grupo GP ($p < 0,061$) entre os tempos Ti ($7,71 \pm 1,1$) e Tf ($6,13 \pm 2,17$).

De acordo com os escores do fator de impacto da fibromialgia (FIQ) foram encontradas redução no grupo GPL ($p < 0,0096$) entre os tempos Ti ($76,73 \pm 9,1$) e Tf ($57,55 \pm 21,12$), no grupo GP ($p < 0,0014$) entre os tempos Ti ($80,79 \pm 12,7$) e Tf ($57,55 \pm 20,09$), sugerindo que houve melhora na capacidade funcional, no status de trabalho, distúrbios psicológicos, sintomas físicos e dolorosos dos pacientes avaliados pelo questionário, de acordo com a tabela 3 abaixo.

Tabela 3. Intensidade da Dor e Impacto da Fibromialgia e a de acordo com o tempo inicial e tempo final.

	GPL Média ± DP	GP Média ± DP	p-valor²
EVA			
Ti	8,33 ± 1,0	7,71 ± 1,11	0.2615
Tf	4,89 ± 1,05	6,13 ± 2,17	0,2993
Valor de p¹	0.0002	0.061	
FIQ			
Ti	76,73 ± 9,1	80,79 ± 12,7	0.8983
Tf	57,55 ± 21,12	57,55 ± 20,09	0.9994
Valor de p¹	0.0096	0.0014	

Legenda: Dados expressos como média ± desvio padrão. 1 Representa comparação entre as médias inicial e final de cada grupo (teste T pareado). 2 Representa a comparação de médias inicial e final entre os dois diferentes grupos (teste T para amostras independentes). GPL: grupo pregabalina/lidocaína, GP: grupo pregabalina. Ti (tempo inicial), Tf (tempo final). FIQ: formulário de impacto da fibromialgia; EVA: escala visual analógica.

Tabela 4. Intensidade da Dor e Impacto da Fibromialgia e a de acordo com a semana.

	GPL Média ± DP	GP Média ± DP	p-valor*	p-valor**
EVA (semana)				
1 (Ti)	8,33 (1)	7,71 (1,11)	<0,001	0,886
2	5,67 (2,06)	5,75 (1,67)		
3	5,67 (1,94)	5,5 (1,6)		
4	4,89 (1,36)	4,75 (2,38)		
5 (Tf)	4,89 (1,05)	6,13 (2,17)		
FIQ (semana)				
1 (Ti)	80,11 (9,1)	80,79 (12,7)	0,001	0,804
2	55,92 (19,34)	60,65 (19,63)		
3	54,77 (21,47)	59,13 (22,17)		
4	53,97 (15,98)	46,52 (24,27)		
5 (Tf)	57,55 (21,12)	57,55 (20,09)		

Legenda: DP – Desvio Padrão. * Diferenças entre as semanas (ANOVA univariada com medida repetida). ** Diferenças entre grupos e semanas (ANOVA bivariada com medida repetida). Ti (tempo inicial), Tf (tempo final). FIQ: formulário de impacto da fibromialgia; EVA: escala visual analógica.

5.1.3 Questionário de avaliação do componente neuropático – DN4

Do francês, *Douleur Neuropathique 4 Questions*, foi utilizado para diagnóstico de dor neuropática nos pacientes fibromiálgicos do estudo, avaliando a presença de componente neuropático nesses pacientes, que apresentaram índices > 4 , sugerindo a presença da dor neuropática.

A dor neuropática no GPL comparando o Ti com o Tf sugere que houve redução significativa ($p < 0,01$), com uma possível melhora dos pacientes em uso de lidocaína / pregabalina, não sendo observada no GP ($p > 0,103$).

Tabela 5. Comparação dos valores do número do questionário DN4 de cada grupo antes e depois do uso da solução da lidocaína intravenosa.

DN4	GPL Média ± DP	GP Média ± DP	p-valor ²
Ti	8,30 ± 1,04	8,31 ± 1,01	0,987
Tf	7,25 ± 1,71	8,00 ± 1,04	0,181
Valor de p ¹	0.01	0,103	

Legenda: Dados expressos como média ± desvio padrão. 1 Representa comparação entre as médias inicial e final de cada grupo (teste T pareado). 2 Representa a comparação de médias inicial e final entre os dois diferentes grupos (teste T para amostras independentes). GPL: grupo pregabalina/lidocaína, GP: grupo pregabalina. Ti (tempo inicial), Tf (tempo final). DN4: dor neuropática em 4 perguntas.

5.2 Resultados dos parâmetros de estresse oxidativo

Em relação aos resultados do perfil do estresse oxidativo avaliamos os valores de GSH, malondialdeído (TBARS), ensaio do poder antioxidante pela redução férrica (FRAP), sulfidril, SOD e CAT foram analisados, comparando o grupo controle com pacientes fibromiálgicos, conforme apresentado na figura 6. Os resultados obtidos nos parâmetros FRAP, sulfidril e SOD não apresentaram diferenças entre os grupos analisados. Nos parâmetros GSH ($p < 0,001$) e CAT ($p < 0,01$) os níveis de perfil oxidativo nas pacientes fibromiálgicas estavam menores em relação às pacientes sadias, enquanto que o SOD não apresentou alteração entre os grupos, o malondialdeído apresentou níveis maiores nas fibromiálgicas. Nessa fase as pacientes estavam fazendo uso apenas da pregabalina 150mg/dia

a no mínimo duas semanas, e como não haviam pacientes em uso da lidocaína, foi utilizada a primeira amostra (Ti) para iniciar a comparação entre o controle e os futuros grupos testados.

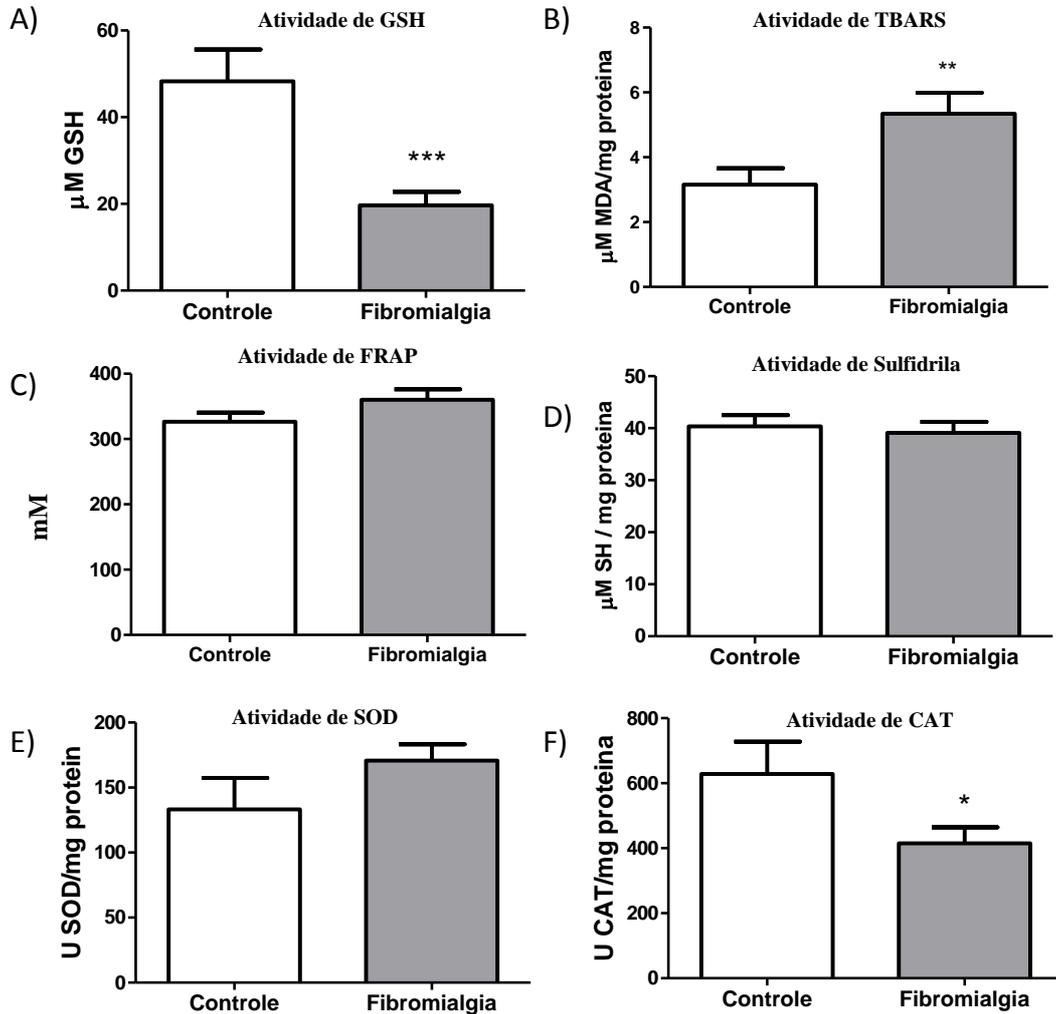


Figura 6. Determinação dos níveis plasmáticos de indicadores de parâmetros do estresse oxidativo em pacientes portadores de FM e sadios. Dados expressos como média \pm erro padrão da média. Diferenças significativas entre os grupos foram expressas como * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ (Teste T para amostras independentes).

Nas análises do perfil do estresse oxidativo foram determinados os valores das seguintes variáveis dos parâmetros do estresse oxidativo: GSH, malondialdeído (TBARS), ensaio do poder antioxidante pela redução férrica (FRAP), sulfidril, SOD e CAT. Em seguida foram comparadas entre os dois grupos: GP (fibro) e GPL (lidocaína), conforme demonstrado na figura 7.

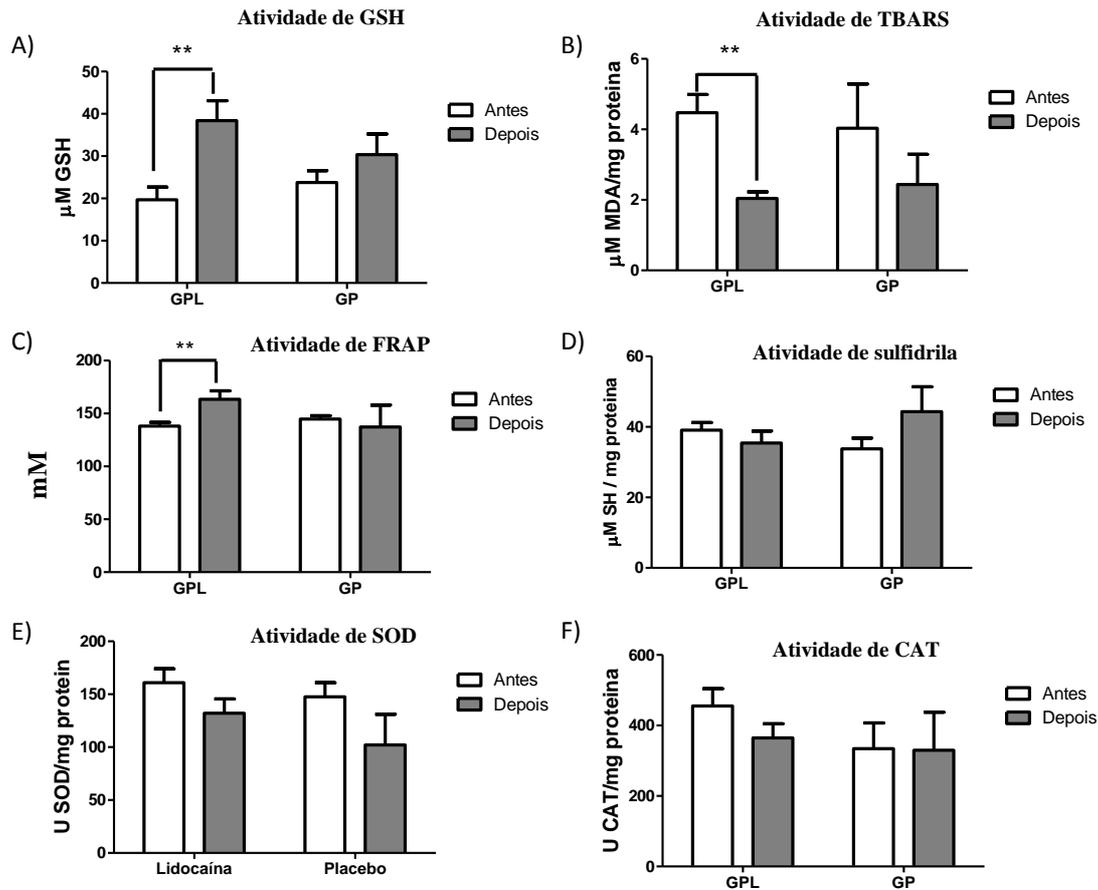


Figura 7. Determinação dos níveis plasmáticos de indicadores de parâmetros do estresse oxidativo em pacientes portadores de FM submetidos a tratamento com Pregabalina (GP) e associação entre Pregabalina e Lidocaína (GPL). Dados expressos como média \pm erro padrão da média. Diferenças entre os grupos antes e depois da infusão de lidocaína. Diferenças significativas entre os grupos foram expressas como ** $p < 0,01$ (Teste T para amostras independentes).

Foram realizadas comparações entre as concentrações da GSH, malondialdeído (TBARS), ensaio do poder antioxidante pela redução férrica (FRAP), sulfidril, SOD e CAT, entre o grupo pregabalina/lidocaína (GPL) e grupo pregabalina (GP). Antes e após a infusão de solução de cloreto de sódio a 0,9% (GP) ou infusão de lidocaína (GPL) nas pacientes em uso de pregabalina.

5.2.1 Comparação intergrupos (GP/GPL)

Os gráficos acima (figura 7) demonstram quando comparados os valores da GSH, malondialdeído (TBARS), ensaio do poder antioxidante pela redução férrica (FRAP), sulfidril, SOD e CAT. Houve aumento nos níveis de GSH e FRAP e redução do malondialdeído (TBARS) de forma estatisticamente significativa no grupo

pregabalina/lidocaína ($p < 0,01$), comparando antes e após a infusão da lidocaína. Nas demais análises de ensaios de estresse oxidativo (sulfidril, SOD e CAT) não apresentaram diferenças.

6 DISCUSSÃO

O tratamento com lidocaína intravenosa, administrada de forma repetida associada a pregabalina demonstrou efeito na redução na intensidade da dor e nos escores do impacto da fibromialgia (FIQ). Em relação à sua fisiopatologia, estudos recentes mostraram algumas evidências de que o estresse oxidativo pode ter um papel na sua fisiopatologia, se apresentando como um fator relevante no mecanismo dos sintomas dolorosos e da fadiga. Informações essenciais no entendimento dos mecanismos responsáveis pela síndrome sugere que esse desequilíbrio implica em diversas condições da fibromialgia, se não como causa primária da doença, ao menos, como mecanismo agravante.

Da mesma forma, as opções terapêuticas disponíveis demonstram eficácia parcial com incidência de efeitos adversos consideráveis, oferecendo alívio apenas para uma pequena parcela das pessoas com fibromialgia. Esses tratamentos fornecem benefícios moderados ou substanciais para dor em cerca de 10% a mais do que o placebo (CORDING, 2017). Sua tolerabilidade também é reduzida em muitos pacientes que descontinuam o uso em menos de um ano (SHOR et al., 2017). Além dos efeitos adversos mais conhecidos, estudos recentes relacionam o uso contínuo ao risco de dependência devido o aumento da prescrição em todo o mundo (BONNET, SCHERBAUM, 2017; AL-HUSSEINI et al., 2018), disfunção sexual (YANG, WANG, 2016) desenhando um cenário preocupante levando a necessidade de seguir as orientações de envolver uma abordagem multidisciplinar. Diretrizes baseadas em evidências forneceram conhecimentos científicos para orientar diagnósticos e protocolos de tratamento de acordo com estudos, e isso, sem dúvida, será útil na melhoria do atendimento de pacientes com FM. No entanto, também se deve garantir que os pacientes tenham acesso abrangente às terapias não farmacológicas recomendadas, continuando a desenvolver e testar novos modelos ou estratégias de cuidado, que melhor combinem tratamentos sem fármacos com terapias farmacológicas, com diferentes mecanismos de ação.

Os resultados clínicos demonstraram um perfil sociodemográfico semelhante nas participantes do estudo. O grupo de pacientes portadoras da síndrome apresentou faixa etária média 47,45 anos. O Estudo Epidemiológico Brasileiro de Fibromialgia (EpiFibro) (MARTINEZ et al., 2017) concluiu que os participantes apresentaram média de $51,8 \pm 11,5$ anos e que os casos relatados são graves, similar aos resultados encontrados neste estudo, quando analisados os escores de FIQ. A maior gravidade pode ser justificada pelo fato de que

as pacientes foram recrutadas em um ambulatório de especialidade, inserido em um hospital universitário, que compõe um nível terciário de assistência à saúde, sendo essa uma das limitações desse estudo.

Em relação ao peso corporal destaca-se uma tendência ao sobrepeso da população fibromiálgica estudada, corroborando com outros estudos (DE OLIVEIRA et al., 2015, SENNA et al., 2012) que evidenciam fibromialgia (FM) como associada a uma série de comorbidades, incluindo sobrepeso e obesidade. A qualidade da dieta foi parcialmente avaliada pelo questionário de atenção farmacêutica (QAF) indicando que mais de 80% das participantes não realizavam dieta hipocalórica e hipolipêmica. Esses achados chamam a atenção para a possibilidade da associação com distúrbios psicossomáticos, tais como: ansiedade e depressão (GOTA, KAOUK, WILKE, 2015). Como também por serem afetadas por efeitos adversos dos agentes farmacológicos indicados para o tratamento dessa síndrome. O IMC das pacientes foi de 27,21 (4,57) Kg/cm², muito semelhante ao encontrado no estudo de Assumpção et al. (2009), onde apresentou índices de IMC de 27,5 (5,6) Kg/cm² e avaliou pacientes do município de Embu em São Paulo.

Em relação ao consumo de álcool, os resultados não apresentaram diferença entre os grupos. Estudos recentes indicam que o consumo baixo (≤ 3 número de bebidas/sem) e moderado (> 3 a 7), foi associado a sintomas mais baixos e melhor qualidade de vida em comparação com o consumo de álcool mais alto, apesar de que estudos recentes demonstram que os níveis de ácido gama-aminobutírico (GABA) são baixos em fibromiálgicos, e o álcool apresenta efeito agonista gabaérgico podendo ter efeito redutor da dor e de outros sintomas (KIM et al., 2013).

O grupo de mulheres fibromiálgicas (GP e GPL) apresentou, inicialmente, escores altos nas avaliações de intensidade da dor em repouso (EVA) e o impacto dos sintomas nas atividades da vida diária (FIQ) na primeira entrevista. Após duas semanas em uso regular da pregabalina na dose de 150mg/dia ocorreu uma redução significativa nos escores da EVA e do FIQ em ambos os grupos de pacientes fibromiálgicas. Essa melhora é reconhecida por diversos estudos (HÄUSER et al., 2018; CORDING et al., 2015; HEYMANN et al., 2010), e se justifica pela diminuição da intensidade da dor, na melhora do sono e na redução da ansiedade produzidas pela pregabalina, mas várias classes diferentes de medicamentos estão disponíveis para consideração pelos Health Care Professional (HCPs)/profissionais de saúde (HÄUSER W, 2014). As farmacoterapias atualmente disponíveis fornecem apenas alívio sintomático em vez de modificar o curso da doença.

Na experiência com as pacientes fibromiálgicas, muitas vezes não conseguiam reduzir substancialmente a dor através de medicamentos orais disponíveis, daí a necessidade de avaliar novas terapias. Esse estudo avaliou o benefício e a tolerabilidade das infusões repetidas de lidocaína venosa associadas à pregabalina para tratamento de dores musculares crônicas e generalizadas, assim como os sintomas gerais e da evolução do paciente, avaliados através da escala analógica visual da dor (EVA), do questionário de impacto da fibromialgia (FIQ) pelos seus domínios (funcional e geral) e o questionário de avaliação da dor neuropática (DN4).

Devido à gravidade dos sintomas relatados e à falta de eficácia nos atuais tratamentos medicamentosos, a indicação de infusões em planos de tratamento crônico de pacientes selecionados criteriosamente, deve ser lembrada, pois muitos pacientes se beneficiam das infusões de lidocaína, obtendo benefício substancial e prolongado. Seguindo recomendações atualmente disponíveis, as terapias farmacológicas indicadas atuam no alívio sintomático em vez de modificar o curso da doença.

As pacientes estavam em uso de pregabalina por no mínimo duas semanas e, portanto, não houve a indicação de outro anticonvulsivante como medicação pré-procedimento para reduzir o risco teórico de convulsões da lidocaína no sistema nervoso central. De acordo com outros estudos, a infusão de lidocaína parece levar a uma pequena redução na dor em alguns pacientes com FM. Além disso, a infusão intravenosa de lidocaína não é barata, é demorada e deve ser administrado em uma clínica com equipamentos de monitoramento hemodinâmico e de ressuscitação (OKIFUGI et al., 2016).

Com relação ao esquema de intervalo, as pacientes que se beneficiaram das infusões de lidocaína pareceram ter duração do benefício por 3 a 5 semanas. Não se tem conhecimento de outro estudo clínico que aborde o benefício ou a tolerabilidade das infusões de lidocaína associada à pregabalina para tratamento de fibromialgia. Schafranski e cols. (2009) publicaram um estudo aberto com 23 pacientes no Brasil que receberam 5 infusões diárias consecutivas de lidocaína (administrada em 500 mL de solução salina a 0,9% em 2 horas): 2mg/kg no primeiro dia, 3mg/kg no segundo dia, 4mg/kg no terceiro dia e 5 mg/kg no quarto e quinto dias. Eles notaram melhora estatisticamente significativa imediatamente após a quinta infusão e 30 dias depois nos escores de dor da escala analógica visual e nos escores do Questionário de Impacto da Fibromialgia. O tratamento foi bem tolerado, com efeitos adversos leves ou moderados, as pacientes também foram monitoradas com eletrocardiograma.

De acordo com a literatura, a lidocaína venosa apresenta efeito analgésico, antihiperálgico e antiinflamatório reconhecidos através de ações multimodais (VAN DER WAL, SEI et al., 2016; LAURETTI, 2008). Estudo identificou diversos mecanismos de ação da lidocaína venosa no corno dorsal da medula espinhal e ainda propõe que o efeito poupador de opióides possa vir a ser usado para tratamento de pacientes dependentes de opióides, assunto preocupante nas últimas décadas em todo mundo, especialmente nos EUA e que atinge pacientes fibromiálgicas (FITZCHARLES et al., 2011; KANDIL, MELIKMAN, ADINOFF, 2017).

Estudos identificaram que as EROs também atuam principalmente em neurônios da medula espinhal local (KIM, LEE, CHUN, KIM, 2015) e dessa forma tanto agentes agressores celulares quanto o agente terapêutico teriam um alvo estrutural único, favorecendo a eficácia da lidocaína na redução da neuroinflamação produzida pelas EROs assim como a sensibilização central decorrente hiperexcitabilidade neuronal. Portanto, administração de lidocaína por via venosa associada à pregabalina pode se apresentar como alternativa para alívio da dor em pacientes fibromiálgicos refratários ao tratamento convencional e com sintomas neuropáticos presentes.

Uma região susceptível a modificações oxidativas no ambiente celular são os grupamentos sulfidrilas (SH) presentes nas cadeias polipeptídicas e, que podem ser consideradas importantes marcadores de estresse oxidativo celular (HIMMELFARB; MCMONAGLE; MCMENAMIN, 2000; PEREZ et al., 2012). A oxidação de grupamentos sulfidrilas causam alterações conformacionais, degradação de proteínas, levando a perda de atividade ou função proteica (BIRBEN et al., 2012).

Ao mesmo tempo as dosagens de GSH, malondialdeído (TBARS), ensaio do poder antioxidante pela redução férrica (FRAP), sulfidril, SOD e CAT foram comparadas intergrupos. Houve uma elevação significativa ($p < 0,01$) observada na enzima GSH e no FRAP nos parâmetros avaliados com redução ($p < 0,01$) dos níveis de malondialdeído, sugerindo o possível efeito da lidocaína nas pacientes. Os resultados sugerem que o grupo lidocaína e pregabalina teve uma melhora nos escores conforme observados nos questionários de fibromialgia (FIQ) assim como da intensidade da dor em repouso (EVA).

Os resultados permitiram reconhecer que as pacientes fibromiálgicas apresentaram níveis da enzima CAT abaixo dos valores quando comparadas às pacientes saudáveis. Os autores, Cordeiro et al. (2012) também encontraram em estudo clínico, os mesmos resultados

além de sugerir que a disfunção mitocondrial possa responder por algum dos mecanismos multimodais responsáveis pelos sintomas da síndrome.

Segundo Fátima et al. (2017), existem alterações nos parâmetros antioxidantes e oxidativos em mulheres com fibromialgia. O aumento do estresse oxidativo é uma característica comum relacionada à fibromialgia (CORDERO et al., 2010).

Apesar de alguns resultados não apresentarem significância estatística nos testes propostos, os resultados clínicos coincidiram com os laboratoriais, o que sugere a possibilidade de acompanhamento da evolução clínica e do quadro das fibromiálgicas. A FM está associada aos aumentos dos danos oxidativos.

Nesse estudo, as pacientes foram avaliadas através do DN4 que evidenciou escores elevados. A média do grupo foi de 8 na avaliação na primeira coleta e 7,55 na avaliação da segunda coleta, mesmo com diminuição dos escores após aplicação da lidocaína, apresentando forte tendência à dor, corroborando com o encontrado por Silva (2014) que encontrou escores de dor superiores a 4, indicando a presença de dor neuropática. Após a fase de procedimentos houve uma redução significativa do grupo que recebeu a lidocaína associada à pregabalina.

Insinua-se um possível mecanismo de sinergismo farmacológico uma vez que ambos os agentes desenvolvem efeitos em canais iônicos de sódio e cálcio promovendo redução da sensibilização central e conseqüentemente da hiperalgesia e alodinia presentes nesses quadros mais sintomáticos e graves. Inclusive, estudo de revisão de literatura indica uma relação entre fibromialgia e disautonomia representada por associação com fenômeno de Raynaud em alguns pacientes, e que deve continuar a ser explorada essa hipótese demonstrando uma possibilidade de anormalidade do receptor alfa₂-adrenérgico (dessensibilização) (MAEKAWA, CLARK, KUBOKI, 2002).

Ficou evidenciado o nível de severidade de dor da FM aos quais as pacientes estão submetidas, o que corrobora com o estudo de Marques et al. (2005) onde menciona que o auge da dor é a fibromialgia e o fato do FIQ possuir um alto poder de avaliação da capacidade funcional.

Esses resultados conflitantes provavelmente se devem ao número limitado de pacientes no estudo e o fato de que as pacientes foram recrutadas em um ambulatório de especialidades de dor crônica, por já apresentarem dor de difícil controle.

Pode ter havido efeito placebo na comparação do GP com o GPL, apesar do procedimento ter sido realizado de forma randômica e aleatória, as pacientes podem ter acreditado que estavam usando a lidocaína o que poderia apontar uma falsa melhora pelo sentimento de estar supostamente realizando um tratamento, o que levaria a um viés.

Em relação aos questionários utilizados, existe uma tendência atual de valorizar a avaliação do próprio paciente em relação à sua doença vem adquirindo maior importância, tais avaliações são comumente denominadas de *Patient Related Outcomes* (PROs) (VAN TUYL, BOERS, 2015). A maioria das doenças reumatológicas é crônica e sintomática e o objetivo do tratamento nestes pacientes é principalmente melhorar os sintomas, a funcionalidade e o bem-estar geral. Os PROs fornecem informações importantes respondidas pelo próprio paciente em relação aos seus sintomas, estado funcional, qualidade de vida e satisfação e também podem avaliar a resposta do paciente ao tratamento instituído (DOUGADOS et al., 2013).

Outra hipótese a considerar seria a possibilidade dos polimorfismos genéticos dos canais de sódio. Em um grupo com mulheres mexicanas existe uma associação do polimorfismo rs6754031 com o risco de desenvolver FM. Esses resultados preliminares levantam a possibilidade de que alguns pacientes com FM severa possam ter uma canalopatia de sódio nos gânglios da raiz dorsal (GRD) (VARGAS et al., 2012).

Como principais achados desta pesquisa foram citados que o tratamento com lidocaína intravenosa associada à pregabalina apresentou redução nos escores da intensidade da dor, do questionário de impacto da fibromialgia assim como redução dos escores na dor neuropática. Em relação aos resultados encontrados na avaliação do nível de estresse oxidativo das participantes pode concluir que esses parâmetros representam opções de diagnóstico e acompanhamento de eficácia terapêutica em pacientes portadores da fibromialgia.

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este estudo demonstrou os efeitos analgésico, antiinflamatório, antihiperálgica, antioxidante e ansiolítico da lidocaína associada a pregabalina nos sintomas das pacientes afetadas pela fibromialgia. O tratamento com lidocaína na dose de 3 mg/kg associada a pregabalina 150mg, durante 5 semanas, com a possibilidade de melhora dos sintomas das pacientes. Além disso, possivelmente protege contra a geração exacerbada de EROs, bem como, diminui a formação de biomarcadores de dano celular, estando ainda associada à uma diminuição do dano oxidativo através da restauração da atividade de enzimas antioxidantes endógenas. Através do DN4 foi possível observar redução dos parâmetros de componentes neuropáticos dos sujeitos do estudo. Também, a associação da lidocaína com pregabalina previne o aumento das dores e demais sintomas debilitantes decorrentes da FM. Em relação aos parâmetros de estresse oxidativo, pode-se verificar resultados significantes, com aumento dos antioxidantes atuando como mecanismo protetor celular. No presente trabalho foi encontrado, como principal resultado, a ação analgésica, antiinflamatória, antihiperálgica e antioxidante da lidocaína associada a pregabalina prevenindo formas mais severas dos sintomas. Diante do exposto, podemos concluir que a lidocaína associada a pregabalina é uma substância com relevante potencial terapêutico, na prevenção e recuperação de fibromiálgicos.

Limitações do Estudo

Limitação de tempo e de sujeitos da pesquisa, sendo necessário o aumento da amostra e a busca por um estudo multicêntrico possibilitando melhor reprodutibilidade dos resultados encontrados.

8 PERSPECTIVAS

Ainda se faz necessário o desenvolvimento de novos protocolos experimentais *in vivo* da fibromialgia, através de estudos em animais de médio e grande porte, exaurindo qualquer questionamento sobre a atuação da lidocaína associada a pregabalina nos diversos modelos experimentais para o estudo. É também crucial esclarecer se ocorre interação das moléculas com outros componentes e vias de sinalização. Desta forma, será possível reduzir ou até mesmo eliminar efeitos colaterais aos quais os pacientes estão expostos e que são causados por muitos medicamentos utilizados hoje na terapêutica, além de poder programar a administração terapêutica, buscando, assim, uma melhora na qualidade de vida de pessoas acometidas por essas doenças ou procedimentos médicos.

A criação de grupos de pacientes fibromiálgicos e profissionais de saúde envolvidos na temática, através das redes sociais e outras mídias, para socializar informações e conhecimentos, aprimorando a educação e servindo como importante fonte de ajuda às pacientes e à sociedade poderá repercutir no aspecto social desse estudo, ampliando a função primordial da pesquisa científica na prevenção e melhora da saúde.

REFERÊNCIAS

- ABELSON, KS; HOUGLUND, AU. Intravenously administered lidocaine. In: Therapeutic doses increases the intraspinal release of acetylcholine in rats. **Neurosci Lett**, v. 317, 2002.
- ABLIN, J; BUSKILA, D; CLAUW, DJ. Biomarkers in fibromyalgia. **Current pain and headache reports**. 13(5):343-9, 2009.
- ABLIN, J; NEUMANN, L; BUSKILA, D. Pathogenesis of fibromyalgia—a review. **Joint Bone Spine**, v. 75, n. 3, p. 273-279, 2008.
- AFARI, N; et al. Psychological trauma and functional somatic syndromes: A systematic review and meta-analysis. *Psychosomatic Medicine*, 76, 2–11. doi: 10.1097/PSY.000000000000010, 2014.
- AKBAS, A; et al. Evaluation of some antioxidant enzyme activities (SOD and GPX) and their polymorphisms (MnSOD2 Ala9Val, GPX1 Pro198Leu) in fibromyalgia. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 18(8):1199–1203. [PubMed], 2014.
- AL-ALLAF, AW; et al. A case-control study examining the role of physical trauma in the onset of fibromyalgia syndrome. **Rheumatology**. 41(4):450–3. 54, 2002.
- ALTINDAG, O. Neuroendocrine dysfunction in fibromyalgia/Fibromiyaljiye noroendokrin islev bozukluklari. **Turkish Journal of Rheumatology**, p. 98-103, 2009.
- ALTINDAG, O; CELIK, H. Total antioxidant capacity and the severity of the pain in patients with fibromyalgia. **Redox report**, v. 11, n. 3, p. 131-135, 2006.
- ÁLVARES, TT; LIMA, MEA. Fibromialgia – interfaces com as LER/DORT e considerações sobre sua etiologia ocupacional. **Rev. Ciência e Saúde Colet**. 15 (03): 803- 812, 2010.
- ALVES NETO, O; et al. (Orgs.). **Dor: Princípios e prática**. Porto Alegre: Artmed, 2009.
- ANDERSON, NL; ANDERSON, NG; MOL. **Cell Proteom**. 1, 845, 2002.
- ARAÚJO, FM. **Efeito da corrente interferencial na fibromialgia: ensaio clínico randomizado**. [s.l.] Universidade Federal de Sergipe, 2015.
- ARICE, MC. Diagnóstico diferencial e a fisioterapia na fibromialgia e síndrome miofascial. **Fisioter Mov**. v. 14 , n. 2 , p. 47-51, 2001.
- ARNOLD, LM; et al. An evidence-based review of pregabalin for the treatment of fibromyalgia. **Curr Med Res Opin**. 1- 13. B, 2018.
- ARNOLD, LM; GEBKE, KB; CHOY, EHS. Fibromyalgia: Management strategies for primary care providers. **Int J Clin Pract**. 70(2):99–112 a., 2016.
- ASHMAWI, HA; FREIRE, GMG. Peripheral and central sensitization. **Revista Dor**, v. 17, p. 31-34, 2016.

ASSOCIAÇÃO NACIONAL CONTRA A FIBROMIALGIA E SÍNDROME DE FADIGA CRÔNICA. Disponível em: www.myos.pt. Acesso em: 20 ago. 2018.

ASSUMPCÃO, A; et al. Prevalence of fibromyalgia in a low socioeconomic status population. **BMC musculoskeletal disorders**, v. 10, n. 1, p. 64, 2009.

ATTAL, N; et al. Intravenous lidocaine in central pain A double-blind, placebo-controlled, psychophysical study. **Neurology**, 54(3), 564-564, 2000.

AUVINET, B; CHALEIL, D. Identification of subgroups among fibromyalgia patients. **Reumatismo**. 64(4):250-60, 2012.

BAGIS, S; et al. Free radicals and antioxidants in primary fibromyalgia: an oxidative stress disorder? **Rheumatology International**. 25(3):188-90, 2005.

BAILEY, M; et al. Perioperative lidocaine infusions for the prevention of chronic postsurgical pain: a systematic review and meta-analysis of efficacy and safety. **Pain**, v. 159, n. 9, p. 16961704, 2018.

BARBOSA, KBF; et al. Estresse oxidativo: conceito, implicações e fatores modulatórios. **Revista de Nutrição**, v. 23, n. 4, p. 629-643, 2010.

BARREIROS, ALBS; DAVID, JM; DAVID, JPL. **Estresse oxidativo**: relação entre geração de espécies reativas e defesa do organismo, 2006.

BARTLETT, EE; HUTASERANI, Q. Lidocaine (xylocaine) for the relief of postoperative pain. **J Am Med Womens Assoc**, 17:809-815, 1962.

BASFORD, JR; AN, KN. New techniques for the quantification of fibromyalgia and myofascial pain. **Curr Pain Headache Rep**. 13:376, 2009.

BATTIN, EE; BRUMAGHIM JL. Antioxidant Activity of Sulfur and Selenium: A Review of Reactive Oxygen Species Scavenging, Glutathione Peroxidase and Metal-Binding Antioxidant Mechanisms. **Cell Biochem Biophys**, 55: 1-23, 2009.

BAZZICHI, L; et al. Fibromyalgia: a critical digest of the recent literature. **Clin Exp Rheumatol**, v. 29, n. Suppl 69, p. S1-11, 2011.

BAZZICHI, L; et al. One year in review: fibromyalgia. **Clin Exp Rheumatol [Internet]**, v. 34, n. Suppl 96, p. S145-9, 2016.

BELLATO, E; et al. Fibromyalgia Syndrome: Etiology, Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment. **Pain Research and Treatment**, v. 2012, p. 1-17, 2012.

BEN-MENACHEM E. Pregabalin pharmacology and its relevance to clinical practice. **Epilepsia**. 45 Suppl 6:13-18. doi:10.1111/j.0013-9580.2004.455003.x, 2004.

BENNETT, MI; TAI, YM. Intravenous lignocaine in the management of primary fibromyalgia syndrome. *International journal of clinical pharmacology research*, 15(3), 115119, 1995.

BENNETT, PN; et al. Pharmacokinetics of lidocaine and its deethylated metabolite: dose and time dependency studies in man. **Journal of pharmacokinetics and biopharmaceutics**. 10, no. 3:265-281, 1982.

BENNETT, RM. Fibromyalgia and the facts. Sense or Nonsense. **Rheum. Dis. Clin. North Am.**, 19:45-59, 1993a.

BENNETT, RM; et al. Identification of symptom and functional domains that fibromyalgia patients would like to see improved: a cluster analysis. **BMC musculoskeletal disorders**, v. 11, p. 134, 28 jun. 2010.

BENNETT, RM; et al. Minimal clinically important difference in the fibromyalgia impact questionnaire. **The Journal of rheumatology**, p. jrheum-081090, 2009.

BERK, T; SILBERSTEIN, SD. The Use and Method of Action of Intravenous Lidocaine and Its Metabolite in Headache Disorders. **Headache: The Journal of Head and Face Pain**, 58(5), 783-789, 2018.

BERNIK, M.; SAMPAIO, TPA.; GANDARELA, L. Fibromyalgia Comorbid with Anxiety Disorders and Depression: Combined Medical and Psychological Treatment. **Current Pain and Headache Reports**, v. 17, n. 9, set. 2013.

BHIDE, AA; et al. Biomarkers in overactive bladder. **International Urogynecology Journal**. 24(7):1065-72, 2013.

BIELLA, G; SOTGIU, ML. Central effects of systemic lidocaine mediated by glycine spinal receptors: an iontophoretic study in the rat spinal cord. **Brain research**, v. 603, n. 2, p. 201206, 1993.

BILICI, M; et al. Antioxidative enzyme activities and lipid peroxidation in major depression: alterations by antidepressant treatments. **J Affect Disord**, 64, 43-51, 2011.

BIOMARKERS DEFINITIONS WORKING G. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. **Clinical pharmacology and therapeutics**. 69(3):89-95, 2001.

BIRBEN, E. et al. Oxidative stress and antioxidant defense. **World Allergy Organization Journal**, v. 5, n. 1, p. 9, jam.2012.

BJØRKLUND, G, et al. Fibromyalgia and nutrition: Therapeutic possibilities? **Biomedicine & Pharmacotherapy**, 103, 531-538, 2018.

BLOCK, SR. Fibromyalgia and the rheumatism: common sense and sensibility. **Rheum Dis Clin North Am**, v. 19, p. 61-78, 1993.

BOAS, RA; COVINO, BG; SHAHNARIAN, A. Analgesic responses to i.v. lignocaine. **Br. J. Anaesth.**, 54:501-505, 1982.

BOLAND, P; CORR, W. Psychogenic Rheumatism. **JAMA**. 1943;123:805-9.

BONNET, U; SCHERBAUM, N. How addictive are gabapentin and pregabalin? A systematic review. **European Neuropsychopharmacology**, 27(12), 1185–1215. doi: 10.1016/j.euroneuro. 08.430; 2017.

BORCHERS, AT; GERSHWIN, ME. Fibromyalgia: a critical and comprehensive review. **Clinical Reviews in Allergy & Immunology**, 49(2), 100-151, 2015.

BOSSHARD, SC; et al. Hyperalgesia by low doses of the local anesthetic lidocaine involves cannabinoid signaling: An fMRI study in mice. **Pain**. 153:1450-1458, 2012.

BOU, K; RAMI, EK; SAMI, R. Do Fibromyalgia Flares Have a Neurobiological Substrate? **Pain Medicine**. Vol. 17, Issue 3, 1, March 2016.

BOUHASSIRA, D; et al. Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4). **Pain**, 114(1-2), 29-36, 2005.

BOUHASSIRA, D; et al. Prevalence of chronic pain with neuropathic characteristics in the general population. **Pain**, 136(3), 380-387, 2008.

BRITISH MEDICAL ASSOCIATION et al. **Chronic pain**: supporting safer prescribing of analgesics, 2017.

BRITTO, RM; et al. Myrtenol Protects Against Myocardial Ischemia Reperfusion Injury Through Antioxidant and Anti-apoptotic Dependent Mechanisms. **Food and Chemical Toxicology**. V. 111, p. 557 – 566; 2018.

BURCKHARDT, CS; CLARK, SR; BENNETT, RM. The fibromyalgia impact questionnaire: development and validation. **The Journal of Rheumatology**, v. 18, n. 5, p. 728– 733, mai., 1991.

BUSKILA, D; ATZENI, F; SARZI-PUTTINI, P. Etiology of fibromyalgia: the possible role of infection and vaccination. **Autoimmun Rev**. 8(1):41-43, 2008.

CABO-MESEGUER, A; CERDÁ-OLMEDO, G; TRILLO-MATA, JL. Fibromialgia: prevalencia, perfiles epidemiológicos y costes económicos. **Medicina Clínica**, v. 149, n. 10, p. 441–448, nov. 2017.

CAGNIE, B; et al. Central sensitization in fibromyalgia? A systematic review on structural and functional brain MRI. **Seminars in Arthritis and Rheumatism**, v. 44, n. 1, p. 68–75, ago., 2014.

CAHANA, A; et al. The long-term effect of repeated intravenous lidocaine on central pain and possible correlation in positron emission tomography measurements. **Anesth Analg.**, 98, pp. 1581-1584, 2004.

CALANDRE, EP; et al. Agomelatine for the treatment of patients with fibromyalgia and depressive symptomatology: an uncontrolled, 12-week, pilot study. **Pharmacopsychiatry**. 47(2):67-72, 2014.

- CALANDRE, EP; RICO-VILLADEMOROS, F; SLIM, M. Alpha2delta ligands, gabapentin, pregabalin and **mirogabalin**: a review of their clinical pharmacology and therapeutic use. *Expert review of neurotherapeutics*, 16(11), 1263-1277, 2016.
- CALATAYUD, J; GONZALEZ, A. History of the development and evolution of local anesthesia since the coca leaf. *Anesthesiology*, 98:1503-1508, 2003.
- CAMPOS, MTG; LEME, FOP. Estresse oxidativo: fisiopatogenia e diagnóstico laboratorial. **PUBVET**, v. 12, p. 139, 2017.
- CARACAS, HCPM; et al. The use of lidocaine as an anti-inflammatory substance: a systematic review. *Journal of dentistry*, v. 37, n. 2, p. 93-97, 2009.
- CARBONELL-BAEZA, A; et al. Pain and functional capacity in female fibromyalgia patients. *Pain Medicine* (Malden, Mass.), v. 12, n. 11, p. 1667–1675, nov. 2011.
- CARLBERG, I; MANNERVIK, B. Glutathione reductase. In *Methods in enzymology* (Vol. 113, pp. 484-490). **Academic press**, 1985.
- CARMO, MA; ANTONIASSI, DP. Avaliação da dor e qualidade de vida em mulheres com fibromialgia submetidas ao tratamento de auriculoterapia associada à fisioterapia ou exercícios físicos. *Revista Brasileira de Qualidade de Vida*, v. 10, n. 1, 2018.
- CARRASCO, C; et al. Neuropathic pain: delving into the oxidative origin and the possible implication of transient receptor potential channels. *Frontiers in physiology*, v. 9, p. 95, 2018.
- CASTRO-ALVES, LJ. et al. Perioperative duloxetine to improve postoperative recovery after abdominal hysterectomy: a prospective, randomized, double-blinded, placebo-controlled study. *Anesthesia & Analgesia*, v. 122, n. 1, p. 98-104, 2016.
- CHALLAPALLI, V. et al. Systemic administration of local anesthetic agents to relieve neuropathic pain. *Cochrane Database Syst Rev*. CD003345, 2005.
- CHANG, DS; et al. Anti-nerve growth factor in pain management: current evidence. *Journal of pain research*, v. 9, p. 373, 2016.
- CHENG, CW, et al. Fibromyalgia: is it a neuropathic pain? *Pain management*, 8(5), 377388, 2018.
- CHIZH, BA; et al. Identifying biological markers of activity in human nociceptive pathways to facilitate analgesic drug development. *Pain*. 140(2):249-253, Nov 2008.
- CHOI, E; KIM, D; JEON, Y. Comparative study between 2 different doses of pregabalin and lidocaine on pain following propofol injection: A double-blind, randomized clinical consort study. *Medicine*, 95(51), 2016.
- CHONG, Y; NG, B. Clinical Aspects and Management of Fibromyalgia Syndrome. *Annals Academy of Medicine*, 38, pp. 967-973, 2009.

CHOU, R; et al. The Effectiveness and Risks of Long-Term Opioid Therapy for Chronic Pain: A Systematic Review for a National Institutes of Health Pathways to Prevention Workshop. **Ann Intern Med.** 162: 276–286, 2015.

CHUNG, C; et al. Oxidative stress in fibromyalgia and its relationship to symptoms. **Clinical Rheumatology**, v. 28, n. 4, p. 235-8, 2009.

CLAIR, A; EMIR, B. The Efficacy of Pregabalin for Treating Fibromyalgia Patients with Moderate or Severe Baseline Widespread Pain.: 1879. **Arthritis & Rheumatology**, v. 66, p. S827, 2014.

CLAUW, DJ. Fibromyalgia. **JAMA**, v. 311, n. 15, p. 1547, 16 abr. 2014.

CLAUW, DJ; CROFFORD, LJ. Chronic widespread pain and fibromyalgia: what we know, and what we need to know. **Best Practice & Research Clinical Rheumatology**, 17(4), 685701, 2003.

CLAUW, DJ; et al. Normalizing fibromyalgia as a chronic illness. *Postgraduate medicine*, 130(1), 9-18, 2018.

CODA, B. et al. The hypothesis that antagonism of fentanyl analgesia by 2-chloroprocaine is mediated by direct action on opioid receptors. **Regional Anesthesia and Pain Medicine**, v. 22, n. 1, p. 43-52, 1997.

COHEN, M; et al. Stigmatization of patients with chronic pain: the extinction of empathy. **Pain Medicine**, v. 12, n. 11, p. 1637-1643, 2011.

COHEN, SP; MAO, J. Is the analgesic effect of systemic lidocaine mediated through opioid receptors? **Acta anaesthesiologica scandinavica**, v. 47, n. 7, p. 910-911, 2003.

COLLINS, D. Fibrositis and infection. **Ann Rheum Dis.** 2:114–25, 1940.

COLLOCA, L. et al. Neuropathic pain. **Nature reviews Disease primers**, v. 3, p. 17002, 2017.

COMPTON, WM.; VOLKOW, ND. Abuse of prescription drugs and the risk of addiction. **Drug and alcohol dependence**, v. 83, p. S4-S7, 2006.

CONSENSO BRASILEIRO DO TRATAMENTO DA FIBROMIALGIA. Roberto Ezequiel Heymann et al. ÁLVARES I. 57. **Rev. Bras. Reumatol.** 50(1):56-66, 2010.

COOPER, TE; et al. **Gabapentin** for fibromyalgia pain in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2017.

CORDEIRO, VN; et al. **A dor crônica**: experiência de pacientes em tratamento de fibromialgia. 2018.

CORDERO, MD; et al. Oxidative stress and mitochondrial dysfunction in fibromyalgia. **Neuroendocrinology Letters**, v. 31, n. 2, 2010.

CORDING, M; et al. Pregabalin for pain in fibromyalgia in adults. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, 7, 2015.

CORREIA, LC; et al. Efeito do treinamento resistido na redução da dor no tratamento de mulheres com fibromialgia: revisão sistemática. **Revista Brasileira de Ciência e Movimento**, v. 26, n. 2, p. 170-175, 2018.

CORTESE, S. The neurobiology and genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD): What every clinician should know. **Eur J Paediatr Neurol**, 16(5):422–33, 2012.

CRITERIA FOR THE CLASSIFICATION OF FIBROMYALGIA (1990). Disponível em: https://www.rheumatology.org/Portals/0/Files/1990%20Fibromyalgia_Excerpt.pdf. Acesso em: 18 ago. 2018.

CROFFORD, LJ. Neuroendocrine abnormalities in fibromyalgia and related disorders. **The American Journal of the Medical Sciences**, v. 315, n. 6, p. 359–366, jun. 1998.

CROFFORD, RLJ; et al. Pregabalin for the treatment of fibromyalgia syndrome: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. **Arthritis & Rheumatism**. v. 52, n. 4, p. 1264-1273, 2005.

DADABHOY, D; CLAUW, DJ. Therapy insight: fibromyalgia – a different type of pain needing a different type of treatment. **Nature Reviews Rheumatology**, v. 2, n. 7, p. 364, 2006.

DAYKIN, H. The efficacy and safety of intravenous lidocaine for analgesia in the older adult: a literature review. **British journal of pain**, 11(1), 23-31, 2017.

DIATCHENKO, L; et al. The phenotypic and genetic signatures of common musculoskeletal pain conditions. **Nature Reviews Rheumatology**, v. 9, n. 6, p. 340, 2013.

DIAZ-PIEDRA, C; et al. The Impact of Pain on Anxiety and Depression is Mediated by Objective and Subjective Sleep Characteristics in Fibromyalgia Patients: **The Clinical Journal of Pain**, v. 30, n. 10, p. 852–859, out. 2014.

DIPLOCK, AT. Antioxidants and disease prevention. **Mol Aspects Med.**, 15: 293-376, 1994.

DRAPER, HH; HADLEY, M. [43] Malondialdehyde determination as index of lipid Peroxidation. In *Methods in enzymology* (Vol. 186, pp. 421-431). Academic press, 1990.

DUNN, LK.; DURIEUX, ME. Perioperative use of intravenous lidocaine. **Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists**, v. 126, n. 4, p. 729-737, 2017.

ECKELI, FD; TEIXEIRA, RA; GOUVEA, ÁL. Instrumentos de avaliação da dor neuropática. **Rev. Dor**. São Paulo, v. 17, supl. 1, p. 20-22, 2016.

EIPE, N.; GUPTA, S.; PENNING, J. Intravenous lidocaine for acute pain: an evidence-based clinical update. **Bja Education**, v. 16, n. 9, p. 292-298, 2016.

EISINGER, J; GANDOLFO, C; ZAKARIAN, H; AYAVOU, T. Reactive oxygen species, antioxidant status and fibromyalgia. **Journal of Musculoskeletal Pain**, 5(4), 5-15, 1997.

EKICI, G; et al. Effects of active/passive interventions on pain, anxiety, and quality of life in women with fibromyalgia: Randomized controlled pilot trial. **Women & Health**, v. 57, n. 1, p. 88–107, 2 jan. 2017.

EL-BOGHADLY, K; PAWA, A; CHIN, KJ. Local anesthetic systemic toxicity: current perspectives. **Local and regional anesthesia**, v. 11, p. 35, 2018.

ELIZAGARAY G; et al. Educación al paciente con fibromialgia. Revisión sistemática de ensayos clínicos aleatorizados. **Rev Neurol**, 62.2: 49-60, 2016.

ELLINGSON, LD; et al. Catastrophizing Interferes with Cognitive Modulation of Pain in Women with Fibromyalgia. **Pain Medicine**, 2018.

ELVIN, A; et al. Decreased muscle blood flow in fibromyalgia patients during standardised muscle exercise: a contrast media enhanced colour Doppler study. **European Journal of Pain (London, England)**, v. 10, n. 2, p. 137–144, fev. 2006.

ESTEBE, J-P. Intravenous lidocaine. **Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology**, 2017.

FAHIMI, HD. Cytochemical localization of peroxidatic activity of catalase in rat hepatic microbodies (peroxisomes). **The Journal of Cell Biology**, 43, (2), 275-288, 1969.

FATIMA, G; DAS, SK; MAHDI, AA. Oxidative stress and antioxidative parameters and metal ion content in patients with fibromyalgia syndrome: implications in the pathogenesis of the disease. **Clin Exp Rheumatol**, v. 31, n. 6 Suppl 79, p. S128-33, 2013.

FATIMA, G; DAS, SK; MAHDI, AA. Some oxidative and antioxidative parameters and their relationship with clinical symptoms in women with fibromyalgia syndrome. **International Journal of Rheumatic Diseases**, v. 20, n. 1, p. 39-45, 2017.

FAYED, N; et al. Brain dysfunction in fibromyalgia and somatization disorder using proton magnetic resonance spectroscopy: a controlled study. **Acta Psychiatr Scand**, 126(2): p. 11525, 2012.

FERLAND, CE. et al. Blood monoamines as potential biomarkers for conditioned pain modulation efficacy: An exploratory study in paediatrics. **European Journal of Pain (London, England)**, 19 ago, 2018.

FERREIRA, ALA; MATSUBARA, LS. Radicais livres: conceitos, doenças relacionadas, sistema de defesa e estresse oxidativo. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 43, n. 1, p. 61-68, 1997.

FERREIRA, F; FERREIRA, R; DUARTE, JA. Stress oxidativo e dano oxidativo muscular esquelético: influência do exercício agudo inabitual e do treino físico. **Revista Portuguesa de Ciências do Desporto**, v. 7, n. 2, p. 257-275, 2007.

FILIPPIN, LI; VERCELINO, R; MARRONI, NP; XAVIER, RM. Redox influence on the inflammatory response in rheumatoid arthritis. **Rev Bras Reumatol**, 48(1):17–24, 2008.

FINNERUP, NB, et al. Neuropathic pain: an updated grading system for research and clinical practice. **Pain**, 157(8), 1599, 2016.

FISCHER, LG; et al. Local anesthetics attenuate lysophosphatidic acid-induced priming in human neutrophils. **Anesth Analg**. 92:1041-1047, 2001.

FITZCHARLES, MA; et al. Canadian Guidelines for the diagnosis and management of fibromyalgia syndrome: executive summary. **Pain Res Manag.** 18(3):119-26, 2012.

FITZCHARLES, MA; et al. Canadian Guidelines for the Diagnosis and Management of Fibromyalgia Syndrome. Available online: http://fmguidelines.ca/?page_id=27 (accessed on 2 February, 2017).

FITZCHARLES, MA; et al. Opioid use, misuse, and abuse in patients labeled as fibromyalgia. **The American journal of medicine**, 124.10: 955-960, 2011.

FLODIN, P; et al. Fibromyalgia Is Associated with Decreased Connectivity Between Pain- and Sensorimotor Brain Areas. **Brain Connectivity**, v. 4, n. 8, p. 587–594, out. 2014.

FORNASARI, D. Pain mechanisms in patients with chronic pain. **Clinical drug investigation**, 32(1), 45-52, 2012.

FULLE, S; et al. Specific oxidative alterations in vastus lateralis muscle of patients with the diagnosis of chronic fatigue syndrome. **Free Radic Biol Med**, 29, 1252–9, 2000.

GERARDI, MC; et al. The safety of pregabalin in the treatment of fibromyalgia. **Expert opinion on drug safety**, v. 15, n. 11, p. 1541-1548, 2016.

GILBERT, HF; McLEAN, VM. Molecular and cellular aspects of thiol-disulfide exchange. **Adv Enzymol Relat Areas Mol Biol**, 63: 69-172, 1990.

GIRALDES, ALA; et al. Tramadol wound infiltration is not different from intravenous tramadol in children: a randomized controlled trial. **Journal of clinical anesthesia**, v. 28, p. 62-66, 2016.

GLENNON, P. Fibromyalgia Syndrome. **InnovAiT: Education and Inspiration for General Practice**, 4(6), 332–337. doi:10.1093/innovait/inr023, 2011.

GOLBIDI, S; LI, H; LAHER, I. Oxidative stress: a unifying mechanism for cell damage induced by noise,(water-pipe) smoking, and emotional stress—therapeutic strategies targeting redox imbalance. **Antioxidants & redox signaling**, v. 28, n. 9, p. 741-759, 2018.

GOLDENBERG, DL. Fibromyalgia syndrome: an emerging but controversial condition. **JAMA**, 257:2782-7, 1987.

GORDON, G.; WHITTERIDGE, D. Conduction-time for human pain sensation. **The Lancet**, v. 242, n. 6275, p. 700-701, 1943.

GOREN, A; et al. Prevalência da percepção e do tratamento da dor e de seus resultados de saúde em diferentes condições do Brasil iptPrevalence of pain awareness, treatment, and associated health outcomes across different conditions in Brazilien. **Revdor.** 13:308-19, 2012.

GOTH, L; RASS, P; PAY, A. Catalase enzyme mutations and their association with diseases. **Molecular diagnosis: a journal devoted to the understanding of human disease through the clinical application of molecular biology**, 8, (3), 141-9, 2004.

GOWERS, WR. A lecture on lumbago: its lessons and analogues: delivered at the national hospital for the paralysed and epileptic. **British Medical Journal**, v. 1, n. 2246, p. 117, 1904.

GRIENDLING, KK; FITZGERALD, GA. Oxidative stress and cardiovascular injury. Part II: Animal and Humans Studies. **Circulation**, v. 108, n. 17, p. 2034-40, out. 2003.

GROUDINE, SB; FISHER, HA; KAUFMAN, RPJr; PATEL, MK; WILKINS, LJ; MEHTA, SA; LUMB, PD. Intravenous lidocaine speeds the return of bowel function, decreases postoperative pain, and shortens hospital stay in patients undergoing radical retropubic prostatectomy. **Anesth Analg**, 86:235-239, 1998.

GROUP, BDW. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. **Clin Pharmacol Ther**. 69(3):89-95. 255, Mar 2001.

GUIMARÃES, AC; et al. O laboratório clínico e os erros pré-analíticos. **Revista HCPA**. Vol. 31, n. 1 (2011), p. 66-72, 2011.

HAKIM, AJ; KEER, R; GRAHAME, R. Hypermobility, fibromyalgia and chronic pain. Churchill/Livingstone Elsevier. <http://doi.org/10.1016/B978-0-7020-3005-5.00015-X>, 2010.

HALDAR, R; et al. Intravenous Lignocaine to Blunt Extubation Responses: A Double-Edged Sword. **Am J Ther**. 23(2):e646–e648, 2016.

HALLIWELL, B. The role of oxygen radicals in human disease, with particular reference to the vascular system. **Haemostasis**, 23(suppl 1): 118-26, 1993.

HALLIWELL, B.; GUTTERIDGE, JMC. **Free Radicals in Biology and Medicine**. New York: OXFORD, 1999.

HALLIWELL, B; et al. The characterization of antioxidants. **Food and Chemical Toxicology**, v. 33, n. 7, p. 601-617, 1995.

HALLIWELL, B; GUTTERIDGE, JMC. **Free Radicals in Biology and Medicine**. 4th ed.; Oxford University Press: 2007.

HAMSHERE, ML; LANGLEY, K; MARTIN, J; et al. High loading of polygenic risk for ADHD in children with comorbid aggression. **Am J Psychiatry**, 170(8):909, 2013.

HÄUSER, W; BERNARDY, K; ÜÇEYLER, N; SOMMER, C. Treatment of fibromyalgia syndrome with gabapentin and pregabalin—A meta-analysis of randomized controlled trials. **Pain**, 145, 69–81, 2009.

HÄUSER, W; et al. Cannabinoids for fibromyalgia. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, (5), 2015.

HÄUSER, W; et al. Emotional, Physical and Sexual Abuse in Fibromyalgia Syndrome: A systematic review with meta-analysis. **Arthritis Care and Research**, 63(6):808-820, 2011.

HÄUSER, W; et al. Serotonin and noradrenaline reuptake inhibitors (SNRIs) for fibromyalgia syndrome. **The Cochrane Library**, 2013.

HÄUSER, W; et al. The role of antidepressants in the management of fibromyalgia syndrome: a systematic review and meta-analysis. **CNS Drugs**, 6(4):297-307, 2012.

HEDMAN-LAGERLÖF, M; et al. Internet-Delivered Exposure Therapy for Fibromyalgia. **The Clinical Journal of Pain**, 34(6), 532-542, 2018.

HEIDARI, F; AFSHARI, M; MOOSAZADEH, M. Prevalence of fibromyalgia in general population and patients, a systematic review and meta-analysis. **Rheumatology International**, v. 37, n. 9, p. 1527–1539, set. 2017.

HELANDER, EM; et al. Multimodal analgesia, current concepts, and acute pain considerations. **Current Pain and Headache Reports**, v. 21, n. 1, p. 3, 2017.

HENNEMANN-KRAUSE, L; SREDNI, S. Systemic drug therapy for neuropathic pain. **Revista Dor**, v. 17, p. 91-94, 2016.

HENRIKSSON, KG. Fibromyalgia--from syndrome to disease. Overview of pathogenetic mechanisms. **Journal of Rehabilitation Medicine**, n. 41 Suppl, p. 89–94, mai., 2003.

HERMANN, PB; et al. Marcadores de estresse oxidativo em eritrócitos de crianças com doença falciforme. **J. Pediatr.** (Rio J.), Porto Alegre, v. 92, n. 4, p. 394-399, Aug. 2016.

HERRERO, JF.; LAIRD, JM.; LÓPEZ-GARCÍA, JA. Wind-up of spinal cord neurones and pain sensation: much ado about something? **Progress in Neurobiology**, v. 61, n. 2, p. 169–203, jun. 2000.

HEYMANN, RE; et al. Consenso brasileiro do tratamento da fibromialgia. **Rev. Bras. Reumatol.**, São Paulo, v. 50, n. 1, p. 56-66, Feb. 2010.

HEYMANN, RE; et al. Novas diretrizes para o diagnóstico da fibromialgia. **Rev. Bras. Reumatol.**, São Paulo, v. 57, supl. 2, p. s467-s476, 2017.

HIMMELFARB, J.; MC. MONAGLE, E.; MC. MENAMIN, E. Plasma protein thiol oxidation and carbonyl formation in chronic renal failure. **Kidney International**, v. 58, n. 6, p. 2571-2578, dec. 2000.

HOFFMAN, DL; DUKES, EM. The health status burden of people with fibromyalgia: a review of studies that assessed health status with the SF-36 or the SF-12. **Int J Clin Pract** 62: 115–126, 2008.

HOLLMANN, MW; DURIEUX, ME. Local anesthetics and the inflammatory response: a new therapeutic indication? **Anesthesiology**, 93:858-875, 2000.

HOWE, C; ROBINSON, J; SULLIVAN, M. Psychiatric and psychological perspectives on chronic pain. **Phys Med Rehabil Clin N Am**, 26(2):283-300, 2015.

HUDSPITH, M. **Protocol for the selection and review of patients for administration of IV lidocaine infusion in Day Procedure Unit NNUH**, 2016.

HUSSAIN, SAR; et al. Adjuvant use of melatonin for treatment of fibromyalgia. **Journal of pineal research**, v. 50, n. 3, p. 267-271, 2011.

INANICI, FF; YUNUS, MB. History of fibromyalgia: past to present. **Current Pain and Headache Reports**, v. 8, n. 5, p. 369–378, 2004.

INSTITUTO CUF. [Em linha]. Disponível em: <https://www.saudecuf.pt/unidades/portoinstituto/SDT/Fibromialgia/1464>. Acesso em: 20 ago. 2018.

IRWIN, F. Biological effects of the superoxide radical. **Archives of Biochemistry and Biophysics**, 247, (1), 1-11, 1986.

IWANE, T; et al. Management of intractable pain in adiposis dolorosa with intravenous administration of lidocaine. *Anesthesia and analgesia*, 55(2), 257-259, 1976.

JACOBS, JM; ADKINS, JN; QIAN, WJ; LIU, T; SHEN, Y; CAMP II, DG; SMITH, RDJ. **Proteome Res.** 4, 1073, 2005.

JENSEN, MP; KAROLY, P; BRAVER, S. The measurement of clinical pain intensity: a comparison of six methods. **Pain**, v. 27, n. 1, p. 117–126, out. 1986.

JENSEN, TS; et al. A new definition of neuropathic pain. **Pain**, 152(10), 2204-2205, 2011.

JESCHONNECK, M; et al. Abnormal microcirculation and temperature in skin above tender points in patients with fibromyalgia. **Rheumatology**, v. 39, n. 8, p. 917-921, 2000.

JL, R-R; et al. Neuroinflammation and central sensitization in chronic and widespread pain. **Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists**, 2018.

JONES, GT; et al. The Prevalence of Fibromyalgia in the General Population: A Comparison of the American College of Rheumatology 1990, 2010, and Modified 2010 Classification Criteria: Prevalence of Fibromyalgia. **Arthritis & Rheumatology**, v. 67, n. 2, p. 568–575, fev. 2015.

JÚNIOR, HMM. **Portaria nº 1083, de 02 de outubro de 2012.** 2011.

KANDIL, E; MELIKMAN, E; ADINOFF, B. Lidocaine infusion: a promising therapeutic approach for chronic pain. **Journal of Anesthesia & Clinical Research**, v. 8, n. 1, 2017.

KARIEM; PAWA; AMIT; CHIN, KJ. Local anesthetic systemic toxicity: current perspectives. **Local and Regional Anesthesia**, v. 11, p. 35, 2018.

KATO, K; et al. Importance of genetic influences on chronic widespread pain. **Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology**, v. 54, n. 5, p. 1682-1686, 2006.

KAYO, AH; et al. Effectiveness of physical activity in reducing pain in patients with fibromyalgia: a blinded randomized clinical trial. **Rheumatology International**, v. 32, n. 8, p. 2285–2292, ago. 2012.

KEENOY, B; et al. Antioxidant status and lipoprotein peroxidation in chronic fatigue syndrome. **Life Sci**, 68(17):2037–2049. [PubMed: 11388705], 2001.

KELLSTEIN, DE; et al. Evidence that substance P selectively modulates C-fiber-evoked discharges of dorsal horn nociceptive neurons. **Brain Research**, v. 526, n. 2, p. 291–298, 3 set. 1990.

KHALIL, BR; KHOURY, E; RICHA, S. Do Fibromyalgia Flares Have a Neurobiological Substrate?, **Pain Medicine**, Volume 17, Issue 3, Pages 469–475, 1 March 2016.

KHAN, J; et al. Effect of Pregabalin and Diclofenac on tactile allodynia, mechanical hyperalgesia and pro inflammatory cytokine levels (IL-6, IL-1 β) induced by chronic constriction injury of the infraorbital nerve in rats. **Cytokine**, 104, 124-129, 2018.

KHAN, TW; IMANI, F. The management of chronic pain; caught between a rock and a hard place: the case for a renewed focus on provider, patient, and payer education. *Anesthesiology and pain medicine*, 7(1), 2017.

KIA, S; CHOY, E. Update on treatment guideline in fibromyalgia syndrome with focus on pharmacology. **Biomedicines**, v. 5, n. 2, p. 20, 2017.

KIBALY, C; et al. Non-nociceptive roles of opioids in the CNS: opioids' effects on neurogenesis, learning, memory and affect. **Nature Reviews Neuroscience**, 1, 2018.

KIM, JH; et al. Dynamics of protein damage in yeast frataxin mutant exposed to oxidative stress, *OMICS: J. Integr. Biol.* 14 (6) 689–699, 2010.

KOSEK, E; et al. Do we need a third mechanistic descriptor for chronic pain states?. *Pain*, 157(7), 1382-1386, 2016.

KOSKINEN M; et al. A quantitative method for the assessment of intraepidermal nerve fibers in small fiber neuropathy. **J Neurol.** 252(7):789-794. 256; Jul. 2005.

KRANKE, P; et al. Continuous intravenous perioperative lidocaine infusion for postoperative pain and recovery. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, 7, 2015.

KRAYCHETE, DC; CALASANS, MTA; VALENTE, CML. **Citocinas Próinflamatórias e Dor**, 2006.

KRUMOVA, EK; et al. Lidocaine patch (5%) produces a selective, but incomplete block of Adelta and C fibers. **Pain.** 153:273-280, 2012.

LAURETTI, GR. Mecanismos envolvidos na analgesia da lidocaína por via venosa. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, v. 58, n. 3, p.280-286, 2008.

LAWSON, K. Potential drug therapies for the treatment of fibromyalgia. **Expert opinion on investigational drugs**, 25(9), 1071-1081, 2016.

LEE, J-W; et al. Determinants of quality of life in patients with fibromyalgia: A structural equation modeling approach. **PLOS ONE**, v. 12, n. 2, p. e0171186, 3 fev. 2017.

LEE, S-Y; et al. Oxidative/nitrosative stress and antidepressants: targets for novel antidepressants. **Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry**, v. 46, p. 224-235, 2013.

LENFANT, F; et al. Lidocaine inhibits potassium efflux and hemolysis in erythrocytes during oxidative stress in vitro. *General Pharmacology: The Vascular System*, 34(3), 193-199, 2000.

- LESSARD, JA; RUSSEL, IJ. **Fibrositis/Fibromyalgia in Private Rheumatology Practice:** systematic analysis of a patient data base. In: Hyde, BM; Goldestein, J; Levine, P; editors. *The Clinical and Scientific Basis of Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome*. Ottawa: Nightingale Research Foundation; 1992.
- LICHTENSTEIN, A; TIOSANO, S; AMITAL, H. The complexities of fibromyalgia and its comorbidities. **Current opinion in rheumatology**, v. 30, n. 1, p. 94-100, 2018.
- LIEDTKE, RK. Pharmacological concept for topical synergistic analgesia of peripheral neuromuscular pain. **Arzneimittelforschung**, 56(02), 108-114, 2006.
- LIMA, LV; ABNER, TSS; SLUKA, KA. Does exercise increase or decrease pain? Central mechanisms underlying these two phenomena: Exercise pain and analgesia. **The Journal of Physiology**, v. 595, n. 13, p. 4141–4150, 1 jul. 2017.
- LIN, TY; et al. Work-Related Musculoskeletal Disorders. **Physic Med and Rehab Clin of N Amer**. 83: 113-118, 1997.
- LIND, AL. **Biomarkers for Better Understanding of the Pathophysiology and Treatment of Chronic Pain:** Investigations of Human Biofluids. Tese de Doutorado. Acta Universitatis Upsaliensis, 2017.
- LINNMAN, C; et al. Elevated [11C]-D-deprenyl uptake in chronic Whiplash Associated Disorder suggests persistent musculoskeletal inflammation. **PLoS One**, v. 6, n. 4, p. e19182, 2011.
- LIU, JT; LEE, CM; DAY, YJ. The immune aspect in neuropathic pain: Role of chemokines. **Acta Anaesthesiol Taiwan**. 51:127-132, 2013.
- LITTLE, RE; GLADEN, BC. Levels of lipid peroxides in uncomplicated pregnancy: a review of the literature. **Reprod Toxicol**, 13(5):347-52, Sep-Oct., 1999.
- LUKKAHATAI, N; et al. A predictive algorithm to identify genes that discriminate individuals with fibromyalgia syndrome diagnosis from healthy controls. **Journal of Pain Research**, v. 11, p. 2981, 2018.
- LUNDBORG, C; NITESCU, P; APPELGREN, L; et al. Progressive Systemic Sclerosis: intrathecal pain management. **Reg Anesth Pain Med**, 24:89-93, 1999.
- LUNN, MPT; HUGHES, RAC; WIFFEN, PJ. Duloxetine for treating painful neuropathy or chronic pain. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, 4: CD007115, 2009.
- MACFARLANE, GJ; et al. EULAR revised recommendations for the management of fibromyalgia. **Annals of the Rheumatic Diseases**, v. 76, n. 2, p. 318-328, 2017.
- MACHADO, LP; et al. Lesão oxidativa eritrocitária e mecanismos antioxidantes de interesse em Medicina Veterinária. **Revista de Ciências Agroveterinárias**, v. 8, n. 1, p. 84-94, 2009.
- MADESH, M.; BALASUBRAMANIAN, KA. Microtiter plate assay for superoxide dismutase using MTT reduction by superoxide. **Indian Journal of Biochemistry & Biophysics**, v. 35, n.3, p.184–188, Jun.1998.

MAEDA, AMC; FERNANDEZ, MIG; FELDMAN, D. **Compreendendo a “Dor Psíquica” dos Portadores de Fibromialgia**. [site da Internet]. Disponível em: http://www.fibromialgia.com.br/novosite/index.php?id_rel_value=&id_rel=&modulo=medicos_artigos&id_mat=14&id_mat_mat=343. Acesso em: 20 ago. 2018.

MAINKA, T; MAIER, C; ENAX-KRUMOVA, EK. Neuropathic pain assessment: update on laboratory diagnostic tools. **Current opinion in anaesthesiology**, v. 28, n. 5, p. 537-545, 2015.

MARKLUND, SL. Analysis of extracellular superoxide dismutase in tissue homogenates and extracellular fluids. **Methods Enzymol**, 186: 209-227, 1990.

MARKS, DM; NEWHOUSE, A. Durability of benefit from repeated intravenous lidocaine infusions in fibromyalgia patients: a case series and literature review. The primary care companion for CNS disorders, 17(5), 2015.

MARQUES, AP; et al. A prevalência de fibromialgia: atualização da revisão de literatura. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 57, n. 4, p. 356-363, 2017.

MARQUES, AP; et al. A prevalência de fibromialgia: atualização da revisão de literatura. **Rev. Bras. Reumatol.**, São Paulo, v. 57, n. 4, p. 356-363, ago. 2017.

MARQUES, AP; et al. Validation of the brazilian version of the Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ). **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 46, n. 1, p. 24–31, fev. 2006.

MARTINEZ, JE; et al. Correlação entre a contagem dos pontos dolorosos na fibromialgia com a intensidade dos sintomas e seu impacto na qualidade de vida. **Rev. Bras. de Reumatologia**. 49 (1): 32-38, 2009.

MARTINEZ, JE; et al. Variação da intensidade da dor e da qualidade de vida de pacientes com fibromialgia. **Rev. Bras. Reumatol.** [online]. 2008, vol.48, n.6, pp.325-328. ISSN 04825004, 2008.

MARTINEZ, JE; et al. EpiFibro (Registro Brasileiro de Fibromialgia): dados sobre a classificação do ACR e preenchimento dos critérios diagnósticos preliminares e avaliação de seguimento. **Revista Brasileira de Reumatologia**, 57(2), 129-133, 2017.

MATARÍN JIMÉNEZ, TM; et al. Perceptions about the sexuality of women with fibromyalgia syndrome: a phenomenological study. *Journal of advanced nursing*, 73(7), 1646-1656, 2017.

MATES, JM. Effects of antioxidant enzymes in the molecular control of reactive oxygen species toxicology. **Toxicology**, v. 153, n. 1-3, p. 83-104, 2000.

MAYHEW, A; ARGÁEZ, C. **Intravenous Lidocaine for Chronic Pain: A Review of the Clinical Effectiveness and Guidelines**, 2018.

McCARTHY, GC; MEGALLA, SA; HABIB, AS. Impact of intravenous lidocaine infusion on postoperative analgesia and recovery from surgery. **Drugs**, v. 70, n. 9, p. 1149-1163, 2010.

McCLEANE, G. Does intravenous lidocaine reduce fibromyalgia pain?: A randomized, double-blind, placebo controlled cross-over study. **The Pain Clinic**, 12(3), 181-185, 2000.

McLEAN SA; et al. Catechol O-methyltransferase haplotype predicts immediate musculoskeletal neck pain and psychological symptoms after motor vehicle collision. **J Pain**, 12(1):101-107, 2011.

MEEUS, M; et al. The role of mitochondrial dysfunctions due to oxidative and nitrosative stress in the chronic pain or chronic fatigue syndromes and fibromyalgia patients: peripheral and central mechanisms as therapeutic targets? **Expert opinion on therapeutic targets**, v. 17, n. 9, p. 1081-1089, 2013.

MEHMET, A; et al. Efeitos da manutenção de várias anestésias sobre os níveis séricos de selênio, cobre, zinco e ferro e a capacidade antioxidante. **Brazilian Journal of Anesthesiology**. Volume 65, Issue 1, January–February 2015.

MELZACK, R; WALL, PD. Pain mechanisms: a new theory. **Science** (New York, N.Y.), v. 150, n. 3699, p. 971–979, 19 nov. 1965.

MENSE, S. Neurobiological concepts of fibromyalgia – the possible role of the descending spinal tracts. **Scand J Rheumatol** 29 suppl: 24-9, 2000.

MERSKEY, H; BOGDUK, N. **Classification of chronic pain**: description of chronic pain syndromes and definitions of pain terms. Seattle: IASP Press; 1994.

MIRANDA-DÍAZ, AG; RODRÍGUEZ-LARA, SQ. The Role of Oxidants/Antioxidants, Mitochondrial Dysfunction, and Autophagy in Fibromyalgia. In: **Discussions of Unusual Topics in Fibromyalgia**. InTech, 2018.

MOLDOFSKY, Harvey. Management of sleep disorders in fibromyalgia. **Rheumatic diseases clinics of North America**, v. 28, n. 2, p. 353-365, 2002.

MOORE, A; DERRY, S; WIFFEN, P. Gabapentin for chronic neuropathic pain. **JAMA**, v. 319, n. 8, p. 818-819, 2018.

MOREIRA, C; CARVALHO, MAP. **Reumatologia**: diagnóstico e tratamento. 2^a. ed. Rio de Janeiro: Medsi, 2001.

MURGATROYD, C; SPENGLER, D. Epigenetic programming of the HPA axis: early life decides. **Stress**, 14(6), 581-589, 2011.

NAGY, L; et al. Identification and characterization of a versatile retinoid response element (retinoic acid receptor response element-retinoid X receptor response element) in the mouse tissue transglutaminase gene promoter. **Journal of Biological Chemistry**, v. 271, n. 8, p. 4355-4365, 1996.

NAKAMURA, I; et al. An epidemiologic internet survey of fibromyalgia and chronic pain in Japan. **Arthritis care & research**, 66.7:1093-1101, 2014.

NC – IUBMB. Nomenclature Comittee of the International Union of Biochemistry and Molecular Biology. Disponível em: <http://www.sbcs.qmul.ac.uk/iubmb/>. Acesso: 20 ago. 2018.

NELSON, DP; KIESOW, LA. Enthalpy of decomposition of hydrogen peroxide by catalase at 25 C (with molar extinction coefficients of H₂O₂ solutions in the UV). **Analytical biochemistry**, 49(2), 474-478, 1972.

NICOL, AL; et al. The association between a history of lifetime traumatic events and pain severity, physical function, and affective distress in patients with chronic pain. **The Journal of Pain**, 17(12), 1334-1348, 2016.

NIKOLAJSEN, L; BLACK, JA; KRONER, K; JENSEN, TS; WAXMAN, SG. Neuroma removal for neuropathic pain: efficacy and predictive value of lidocaine infusion. **Clin J Pain.**, 26, pp. 788-793, 2010.

NISHISHINYA, B; et al. Amitriptyline in the treatment of fibromyalgia: a systematic review of its efficacy. **Rheumatology**, 47(12), 1741-1746, 2008.

NOOR, R; MITTAL, S; IQBAL, J. Superoxide dismutase--applications and relevance to human diseases. **Medical Science Monitor: international medical journal of experimental and clinical research**, 8, (9), RA210-5, 2002.

O'BRIEN, AT; et al. Defective Endogenous Pain Modulation in Fibromyalgia: A MetaAnalysis of Temporal Summation and Conditioned Pain Modulation Paradigms. **The Journal of Pain**, v. 19, n. 8, p. 819–836, ago. 2018.

OAKLANDER, AL; et al. (2013). Objective evidence that small-fiber polyneuropathy underlies some illnesses currently labeled as fibromyalgia. **PAIN®**, 154(11), 2310-2316.

OKIFUJI, A; et al. Management of fibromyalgia syndrome in 2016. **Pain Management**, v. 6, n. 4, p. 383-400, 2016.

OLIVEIRA Jr. JO; ALMEIDA, MB. The Current Treatment of Fibromyalgia. **BrJP**, v. 1, n. 3, p. 255-262, 2018.

OLIVEIRA, AR; SCHNEIDER, CD. Radicais livres de oxigênio e exercício: mecanismos de formação e adaptação ao treinamento. **Revista Brasileira Medicina Esporte**, Porto Alegre, v. 10, n. 4, p. 308-313, jul./ago., 2004.

OLIVEIRA, CMB; ISSY, AM; SAKATA, RK. Lidocaína por Via Venosa Intraoperatória. **Rev. Bras. Anesthesiol**, 60, pp. 325-332, 2010.

OLIVEIRA, MA; et al. New drugs or alternative therapy to blurring the symptoms of fibromyalgia - a patent review. **Expert opinion on therapeutic patents**, 27(10), 1147-1157, 2017.

ORLANDO, R; et al. Cytochrome P450 1A2 is a major determinant of lidocaine metabolism in vivo: effects of liver function. **Clinical Pharmacology & Therapeutics**, 75(1), 80-88, 2004.

OWEN, RT. Pregabalin: its efficacy, safety and tolerability profile in generalized anxiety. **Drugs Today (Barc)**, 43(9), 601-10, 2007.

OZGOCMEN, S; et al. Current concepts in the pathophysiology of fibromyalgia: the potential role of oxidative stress and nitric oxide. **Rheumatology International**, v. 26, n. 7, p. 585-97, 2006.

PAIVA, ES; JONES, KD. Rational treatment of fibromyalgia for a solo practitioner. Best practice & research. **Clinical Rheumatology**. 24(3):341-52. June 2010.

PARK, DJ; et al. **Exploring Genetic Susceptibility to Fibromyalgia**. Chonnam medical journal, v. 51, n. 2, p. 58-65, 2015.

PATERNINA GONZALEZ, C; et al. **Screening of Anxiety and Depression in Patients With Fibromyalgia From 18 to 65 Years Old and Its Relationship With the Severity of Fibromyalgia and Quality of Life**, 2018.

PERES KLEIN, C; et al. Coadministration of resveratrol and rice oil mitigates nociception and oxidative state in a mouse fibromyalgia-like model. *Pain Research and Treatment*, 2016.

PEREZ, Yenly G. et al. Malondialdeído e grupo sulfidrilado como biomarcadores do estresse oxidativo em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico. **Rev. Bras. Reumatol.**, São Paulo, v. 52, n. 4, p. 658-660

PETERSON, L. et al. Two-to 9-year outcome after autologous chondrocyte transplantation of the knee. **Clinical Orthopaedics and Related Research (1976-2007)**, v. 374, p. 212-234, 2000.

PETERSON, M; et al. PET-scan shows peripherally increased neurokinin 1 receptor availability in chronic tennis elbow: visualizing neurogenic inflammation?. **PloS one**, v. 8, n. 10, p. e75859, 2013.

PFAFFENSELLER, B; et al. Neurotrophins, inflammation and oxidative stress as illness activity biomarkers in bipolar disorder. **Expert Review of Neurotherapeutics**. 13(7):82742, 2013.

PHILLIPS, K; CLAUW, DJ. Central pain mechanisms in the rheumatic diseases: future directions. *Arthritis Rheum*. 65(2):291-302, 2013.

PIEREZAN, B; et al. Analysis of the oxidative profile of different biological samples of patients with anterior cruciate ligament injury. **Fisioterapia e Pesquisa**, v. 24, n. 2, p. 198204, 2017.

PIMENTEL, MJ; et al. **Sleep Quality and Facial Pain in Fibromyalgia Syndrome**. **CRANIO®**, v. 33, n. 2, p. 122–128, abr. 2015.

POMARES, FB; et al. Histological underpinnings of grey matter changes in fibromyalgia investigated using multimodal brain imaging. **Journal of Neuroscience**, 37(5), 1090-1101, 2017.

PRIEST, BT. Future potential and status of selective sodium channel blockers for the treatment of pain. **Curr Opin Drug Discov Devel**. 12(5):682-92, 2009.

PROVENZA, JR; et al. Fibromialgia. **Rev. Bras. Reumatol.** [online]. vol. 44, n. 6 [cited 2018-08-21], pp.443-449, 2004.

QUEIROZ, LP. Worldwide epidemiology of fibromyalgia. **Current Pain and Headache Reports**, v. 17, n. 8, p. 356, ago. 2013.

RAEISSADAT, SA; et al. Comparison of ozone and lidocaine injection efficacy vs dry needling in myofascial pain syndrome patients. **Journal of Pain Research**, v. 11, p. 1273, 2018.

RAMÍREZ, M; et al. Small fiber neuropathy in women with fibromyalgia. An in vivo assessment using corneal confocal bio-microscopy. In: **Seminars in arthritis and rheumatism**. WB Saunders, 2015.

RANG, HP; et al. **Farmacologia**. 7ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2012.

RANZOLIN, A. **Avaliação de Interleucinas, Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro e Marcadores de Estresse Oxidativo em Pacientes com Fibromialgia**, 2014.

RAPHAEL, JH; et al. Efficacy and adverse effects of intravenous lignocaine therapy in fibromyalgia syndrome. **BMC musculoskeletal disorders**, 3(1), 21, 2002.

RAPHAEL, KG. et al. Psychiatric comorbidities in a community sample of women with fibromyalgia. **Pain**, 124(1-2), 117-125, 2006.

RAYMOND, JR; et al. Multiplicity of mechanisms of serotonin receptor signal transduction. **Pharmacology & therapeutics**, 92(2-3), 179-212, 2001.

REITER, RJ; ACUNA-CASTROVIEJO, D; TAN, D. Melatonin therapy in fibromyalgia. **Current Pain and Headache Reports**, v. 11, n. 5, p. 339-342, 2007.

RIBEIRO, RPC; et al. Prescribed Versus Preferred Intensity Resistance Exercise in Fibromyalgia Pain. **Frontiers in Physiology**, v. 9, 10 ago. 2018.

RIBERTO, M; PATO, TR. Fisiopatologia da fibromialgia. **ACTA Fisiátrica**, São Paulo, vol. 11 nº 2 p. 78-81, agosto 2004.

RODRIGUES, JK; et al. Marcadores séricos de estresse oxidativo e resultados dos procedimentos de reprodução assistida em pacientes inférteis com síndrome dos ovários policísticos e controles. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 32, n. 3, p. 118125, 2010.

ROEHRS, T; et al. Effects of reduced time in bed on daytime sleepiness and recovery sleep in fibromyalgia and rheumatoid arthritis. **Journal of Psychosomatic Research**, v. 79, n. 1, p. 2731, 2015.

ROOKS, DS; et al. Group exercise, education, and combination self-management in women with fibromyalgia: a randomized trial. **Archives of Internal Medicine**, v. 167, n. 20, p. 2192– 2200, 2007.

ROWLAND, M; et al. —Disposition kinetics of lidocaine in normal subjects|. **Annals of the New York Academy of Sciences**. 179, no. 1, 383-398, 1971.

RUHMAN, W. The earliest book on rheumatism. **Br J Rheumatol**, v. 2, p. 140-162, 1940.

RUIZ-PÉREZ, I; et al. Risk factors for fibromyalgia: The role of violence against women. **Clin Rheumatol.** 28(7):777–86, 2009.

RUSSELL, IJ. **Fibrositis/Fibromyalgia.** In: Hyde, BM; Goldestein, J; Levine, P; editors. The clinical and scientific basis of myalgic encephalomyelitis / chronic fatigue syndrome. Ottawa: Nightingale Research Foundation; 1992.

RUSSELL, IJ; et al. Cerebrospinal fluid biogenic amine metabolites in fibromyalgia / fibrositis syndrome and rheumatoid arthritis [see comment]. **Arthritis Rheum,** 35:550–6, 1992.

RUSSELL, IJ; et al. Elevated cerebrospinal fluid levels of substance P in patients with the fibromyalgia syndrome. **Arthritis and Rheumatism,** v. 37, n. 11, p. 1593–1601, nov. 1994.

RUSSELL, IJ; LARSON, AA. Neurophysiopathogenesis of fibromyalgia syndrome: a unified hypothesis. **Rheumatic Disease Clinics,** v. 35, n. 2, p. 421-435, 2009.

SALIM, S. Oxidative stress and the central nervous system. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics,** v. 360, n. 1, p. 201-205, 2017.

SAMPAIO, RMSN. **Avaliação da Atividade de Superóxido Dismutase de Complexos de Cobre com Ligantes N, O-doadores,** 2016.

SANCASSIANI, F; et al. The management of fibromyalgia from a psychosomatic perspective: an overview. **International Review of Psychiatry,** 29(5), 473–488. doi:10.1080/09540261.2017.132098, 2017.

SÁNCHEZ, AI. et al. Predictors of the Pain Perception and Self-Efficacy for Pain Control in Patients with Fibromyalgia. **The Spanish Journal of Psychology,** v. 14, n. 1, p. 366–373, mai., 2011.

SÁNCHEZ-DOMÍNGUEZ, B. et al. Oxidative stress, mitochondrial dysfunction and, inflammation common events in skin of patients with Fibromyalgia. **Mitochondrion,** v. 21, p. 69-75, 2015.

SANTOS, Marcelo Antônio Oliveira; BEZERRA, Lucas Soares; MAGALHÃES, Francisco Nêuton de Oliveira. Pharmacological approach for the management of patient with carpal tunnel syndrome associated to diabetic polyneuropathy. Case report. **Revista Dor,** v. 16, n. 4, p. 316-318, 2015.

SARZI-PUTTINI, P; et al. Multidisciplinary approach to fibromyalgia: what is the teaching? **Best Pract Res Clin Rheumatol.** 25:311–319, 2011.

SATO, EI (Coord.). **Guia de Reumatologia.** São Paulo: Manole, 2004.

SAUER, K; KEMPER, C; GLAESKE, G. Fibromyalgia syndrome: prevalence, pharmacological and non-pharmacological interventions in outpatient health care. An analysis of statutory health insurance data. *Joint, Bone, Spine:* **Revue Du Rhumatisme,** v. 78, n. 1, p. 80–84, jan. 2011.

SAWYNOK, J. Topical and Peripherally Acting Analgesics. **Pharmacol Rev.** 2003; 55(1):1–20. 9.

SCHAFRANSKI, MD; et al. Intravenous lidocaine for fibromyalgia syndrome: an open trial. **Clin Rheumatol.** 28, pp. 853-855, 2009.

SCHEIDT, CE; et al. Self-reported symptoms of pain and depression in primary fibromyalgia syndrome and rheumatoid arthritis. **Nordic Journal of Psychiatry**, v. 68, n. 2, p. 88–92, fev. 2014.

SCHOLZ, A; VOGEL, W. Tetrodotoxin-resistant action potentials in dorsal root ganglion neurons are blocked by local anesthetics. **Pain**, 89 (1), 2000.

SCHUG, SA; GODDARD, C. Recent advances in the pharmacological **management** of acute and chronic pain. **Annals of Palliative Medicine**, 3(4), 263-275, 2014.

SENDUR, OF; et al. The relationship between serum trace element levels and clinical parameters in patients with fibromyalgia. **Rheumatology International.** 28(11), 1117, 2008.

SENER, U; et al. Evaluation of health-related physical fitness parameters and association analysis with depression, anxiety, and quality of life in patients with fibromyalgia. **International Journal of Rheumatic Diseases**, v. 19, n. 8, p. 763–772, 2016.

SENNA, ER; et al. Prevalence of rheumatic diseases in Brazil: a study using the COPCORD approach. **J Rheumatol.** 31:594-7, 2004.

SEVERITY in Women: The al-Ándalus Project. **Archives of Physical Medicine and Rehabilitation**, v. 96, n. 9, p. 1599–1605, set. 2015a.

SHAN, X; AW, TY; JONES, DP. Glutathione-dependent protection against oxidative injury. **Pharmacol Ther**, 47: 61-71, 1990.

SHOR, DB-A, et al. Adherence and persistence with drug therapy among fibromyalgia patients: data from a large health maintenance organization. **The Journal of Rheumatology.** jrheum-170098, 2017.

SILVA, ACSM; et al. **Aplicação do Questionário DN4 no Estudo da Dor com Componente Neuropático no Hospital do Litoral Alentejano.** Dissertação de Mestrado. 2014.

SJOGREN, P; et al. Intravenous lidocaine in the treatment of chronic pain caused by bone metastases. **Ugeskr Laeger.** 151(34):2144–6. [PubMed: 2475954], 1989.

SKRABEK, RQ; GALIMOVA, L; ETHANS, K; PERRY D. Nabilone for the treatment of pain in fibromyalgia. **J Pain.** 9(2):164-73, 2008.

SLUKA, KA; CLAUW, DJ. Neurobiology of fibromyalgia and chronic widespread pain. **Neuroscience**, v. 338, p. 114-129, 2016.

SLUKA, KA; et al. Regular physical activity prevents development of chronic pain and activation of central neurons. **Journal of Applied Physiology**, v. 114, n. 6, p. 725–733, 15 mar. 2013.

SMITH, HS; HARRIS, R; CLAUW, D. Fibromyalgia: an afferent processing disorder leading to a complex pain generalized syndrome. **Pain physician**, v. 14, n. 2, p. E217-E245, 2011.

SMITH, SB; et al. Large candidate gene association study reveals genetic risk factors and therapeutic targets for fibromyalgia. **Arthritis Rheum.** 64(2):584-593. 257, Feb 2012.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PATOLOGIA CLÍNICA MEDICINA LABORATORIAL. **Recomendações da Sociedade Brasileira de Patologia Clínica Medicina Laboratorial para Coleta de Sangue Venoso**, 2ª ed., 2009.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA. **Projeto Diretrizes: Fibromialgia** [monografia na Internet]. Brasília: AMB/CFM; 2004.

SÖRENSEN, J; et al. Pain analysis in patients with fibromyalgia: effects of intravenous morphine, lidocaine, and ketamine. **Scandinavian journal of rheumatology**, v. 24, n. 6, p. 360-365, 1995.

SORIANO-MALDONADO, A; et al. Association of Physical Fitness With Fibromyalgia

SOSA-REINA, MD; et al. Effectiveness of Therapeutic Exercise in Fibromyalgia Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. **BioMed Research International**, v. 2017, p. 1–14, 2017.

SOTO, G; GONZÁLEZ, MN; CALERO, F. Intravenous lidocaine infusion. **Revista Española de Anestesiología y Reanimación (English Edition)**, 2018.

SOUSA, EJS; et al. Dor Neuropática Crônica Hansenica: Estudo de casos com ênfase no diagnóstico e na terapêutica com Toxina Botulínica tipo A. **Revista Paraense de Medicina**, v. 28, n. 4, p. 83, 2014.

SOUZA, MF; KRAYCHETE, DC. A ação analgésica da lidocaína intravenosa no tratamento da dor crônica: uma revisão de literatura. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 54, n. 5, p. 386-392, 2014.

STAUD, R. Peripheral and Central Mechanisms of Fatigue in Inflammatory and Noninflammatory Rheumatic Diseases. **Current Rheumatology Reports**, v. 14, n. 6, p. 539–548, dez. 2012. STAUD, R. et al. Slow temporal summation of pain for assessment of central pain sensitivity and clinical pain of fibromyalgia patients. **PloS One**, v. 9, n. 2, p. e89086, 54(6), 431-436, 2014.

STAUD, R; et al. Abnormal sensitization and temporal summation of second pain (wind-up) in patients with fibromyalgia syndrome. **Pain**, v. 91, n. 1–2, p. 165–175, mar. 2001.

STAUD, R; et al. Cutaneous C-fiber pain abnormalities of fibromyalgia patients are specifically related to temporal summation: **Pain**, v. 139, n. 2, p. 315–323, out. 2008.

STAUD, R; et al. Effects of the N-methyl-D-aspartate receptor antagonist dextromethorphan on temporal summation of pain are similar in fibromyalgia patients and normal control subjects. **The Journal of Pain: Official Journal of the American Pain Society**, v. 6, n. 5, p. 323–332, mai., 2005.

STAUD, R; et al. Mechanical and heat hyperalgesia highly predict clinical pain intensity in patients with chronic musculoskeletal pain syndromes. **The Journal of Pain: Official Journal of the American Pain Society**, v. 13, n. 8, p. 725–735, ago. 2012.

STEPHENSON, DT; ARNERIC, SP. Neuroimaging of pain: advances and future prospects. **J Pain**. Jul. 2008;9(7):567-579.

STIVAL, RSM; et al. Acupuntura na fibromialgia: um estudo randomizado controlado abordando a resposta imediata da dor. *Revista Brasileira de Reumatologia*, STOCKMAN, R. The causes, pathology, and treatment of chronic rheumatism. **Edinb Med J**. 1904;15:107–16, 2014.

SUMPTON, JE; MOULIN, DE. Fibromyalgia. In: **Handbook of Clinical Neurology**. Vol. 119, pp. 513-527. Elsevier, 2014.

TALOTTA, R; et al. One year in review 2017: fibromyalgia. **Clin Exp Rheumatol**, v. 35, n. Suppl 105, p. 6-12, 2017.

TAYLOR, CP. Mechanisms of analgesia by gabapentin and pregabalin - Calcium channel $\alpha_2\Delta$ [cav α_2 - Δ] ligands. **Pain**, 142, 13–16, 2009.

THORPE, J; et al. Combination pharmacotherapy for the treatment of fibromyalgia in adults. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 2, 2018.

TOBO, A; et al. Estudo do tratamento da lombalgia crônica por meio da Escola de Postura. **Acta Fisiátrica**, v. 17, n. 3, p. 112-116, 9 set. 2010.

TOFFERI, JK; JACKSON, JL; O'MALLEY, PG. Treatment of fibromyalgia with cyclobenzaprine: A meta-analysis. **Arthritis Care & Research**, v. 51, n. 1, p. 9-13, 2004.

TRAN, AN; KOO, JY. —Risk of systemic toxicity with topical lidocaine/prilocaine: a review. *Journal of drugs in dermatology*: JDD 13, no. 9: 1118-1122, 2014.

TREEDE, RD. The International Association for the Study of Pain definition of pain: as valid in 2018 as in 1979, but in need of regularly updated footnotes. **Pain reports**, 3(2), 2018.

TREEDE, RD; et al. A classification of chronic pain for ICD-11. **Pain**, v. 156, n. 6, p. 1003, 2015.

TREMONT-LUKATS, IW. et al. Systemic administration of local anesthetics to relieve neuropathic pain: a systematic review and meta-analysis. **Anesthesia & Analgesia**, v. 101, n. 6, p. 1738-1749, 2005.

TÜRKAN, H; AYDIN, A; SAYAL, A. Effect of Volatile Anesthetics on Oxidative Stress Due to Occupational Exposure. **World J. Surg**, 29, pp. 540-542. Cross Ref View Record in Scopus, 2005.

ÜÇEYLER, N; HÄUSER, W; SOMMER, C. Systematic review with meta-analysis: cytokines in fibromyalgia syndrome. **BMC Musculoskeletal Disorders**, v. 12, n. 1, p. 245, 2011.

VALKO, M; RHODES, CJ; MONCOL, J; IZAKOVIC, M; MAZUR, M. Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. **Chem Biol Interact**, 160(1):1–40, 2006.

VAN DER WAL, SEI; et al. The in vitro mechanisms and in vivo efficacy of intravenous lidocaine on the neuroinflammatory response in acute and chronic pain. **European Journal of Pain**, v. 20, n. 5, p. 655-674, 2016.

VAN WIJK, G; VELDHUIJZEN, DS. Perspective on diffuse noxious inhibitory controls as a model of endogenous pain modulation in clinical pain syndromes. **The Journal of Pain: Official Journal of the American Pain Society**, v. 11, n. 5, p. 408–419, mai. 2010.

VARGAS-ALARCON, G; et al. A SCN9A gene-encoded dorsal root ganglia sodium channel polymorphism associated with severe fibromyalgia. **BMC Musculoskeletal Disorders**, 13(1), 23, 2012.

VASE, L; et al. Cognitive-emotional sensitization contributes to wind-up-like pain in phantom limb pain patients. **Pain@**, v. 152, n. 1, p. 157-162, 2011.

VECCHIET, J; et al. Relationship between musculoskeletal symptoms and blood markers of oxidative stress in patients with chronic fatigue syndrome. **Neurosci Lett**, 335(3):151– 154. [PubMed: 12531455], 2003.

VERBUNT, JA; PERNOT, DH; SMEETS, RJ. Disability and quality of life in patients with fibromyalgia. **Health and Quality of Life Outcomes**, v. 6, n. 1, p. 8, 2008.

VLAINICH, R; ISSY, AM; SAKATA, RK. Effect of intravenous lidocaine associated with amitriptyline on pain relief and plasma serotonin, norepinephrine, and dopamine concentrations in fibromyalgia. **The Clinical Journal of Pain**, v. 27, n. 4, p. 285-288, 2011.

WALLACE, Mark S., et al. “Concentration–effect relationship of intravenous lidocaine on the allodynia of complex regional pain syndrome types I and II”. **Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists**. 92.1: 75-75, 2000.

WANG, ZQ; et al. A newly identified role for superoxide in inflammatory pain. **J Pharmacol Exp Ther**, 309(3):869–878 [PubMed: 14988418], 2004.

WANG, ZY; et al. Efficacy and safety of duloxetine on osteoarthritis knee pain: a metaanalysis of randomized controlled trials. **Pain Medicine**, v. 16, n. 7, p. 1373-1385, 2015.

WARE, MA; et al. The effects of nabilone on sleep in fibromyalgia: results of a randomized controlled trial. **Anesth Analg**. 110(2):604-10, 2010.

WEBER, J; et al. Tetrahydrocannabinol (Delta 9-THC) treatment in chronic central neuropathic pain and fibromyalgia patients: results of a multicenter survey. **Anesthesiol Res Pract**. 2009.

WEIBEL, S; et al. Efficacy and safety of intravenous lidocaine for postoperative analgesia and recovery after surgery: a systematic review with trial sequential analysis. **Br J Anaesth**. 116(6): 770–783, 2016.

WEIDEBACH, WFS. Fibromialgia: Evidências de um Substrato Neurofisiológico. **Revista da Associação Médica Brasileira**. 48 (4): 275 – 96, 2002.

WEIR, PT; et al. The incidence of fibromyalgia and its associated comorbidities: a population-based retrospective cohort study based on International Classification of Diseases, 9th Revision codes. **JCR: Journal of Clinical Rheumatology**, v. 12, n. 3, p. 124-128, 2006.

WERDEHAUSEN, R; et al. Lidocaine Metabolites Inhibit Glycine Transporter 1A Novel Mechanism for the Analgesic Action of Systemic Lidocaine? **Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists**, v. 116, n. 1, p. 147-158, 2012.

WERDEHAUSEN, R; et al. The lidocaine metabolite N-ethylglycine has antinociceptive effects in experimental inflammatory and neuropathic pain. **Pain**. 156: 1647-1659, 2015.

WILLIAMSON, A; HOGGART, B. Pain: a review of three commonly used pain rating scales. **Journal of Clinical Nursing**, v. 14, n. 7, p. 798-804, 2005.

WODEHOUSE, T; et al. A pilot study investigating whether quantitative sensory testing alters after treatment in patients with fibromyalgia. **British Journal of Pain**, p. 2049463718776336, 2018.

WOLFE, F. Post-traumatic fibromyalgia: a case report narrated by the patient. **Arthritis Care and Research**. 7 (3): 161-165, 1994.

WOLFE, F. The relation between tender points and fibromyalgia symptom variables: evidence that fibromyalgia is not a discrete disorder in the clinic. **Ann Rheum Dis**, 56:26871, 1997.

WOLFE, F; et al. Fibromyalgia criteria and severity scales for clinical and epidemiological studies: a modification of the ACR Preliminary Diagnostic Criteria for Fibromyalgia. **The Journal of Rheumatology**, p. jrheum. 100594, 2011.

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

WOLFE, F; et al. **J Rheumatol**. 2018 15 de julho. Doi: 10.3899 / jrheum.180083.

WOLFE, F; et al. Revisions to the 2010/2011 fibromyalgia diagnostic criteria. **Seminars in Arthritis and Rheumatism**, v. 46, n. 3, p. 319-329, dez. 2016.

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

WOLFE, F; et al. The American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity. **Arthritis Care & Research**, v. 62, n. 5, p. 600-610, 2010.

WONG, E; CUERVO, AM. Autophagy gone awry in neurodegenerative diseases. **Nature Neuroscience**, v. 13, n. 7, p. 805, 2010.

WOODHAMS, SG; et al. The cannabinoid system and pain. **Neuropharmacology**, 124, 105120, 2017.

WOOLF, CJ. Central sensitization: implications for the diagnosis and treatment of pain. **Pain**, 152(3), S2-S15, 2011.

WOOLF, CJ. Central sensitization: Implications for the diagnosis and treatment of pain. **Pain**, 152(3 Suppl):S2–15, 2011.

WORLD HEALTH ORGANIZATION – WHO. **International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision**. 2015. Available at www.who.int/classifications/icd/en.

WU, Y-L; et al. Sleep disturbances in fibromyalgia: A meta-analysis of case-control studies. **Journal of Psychosomatic Research**, v. 96, p. 89–97, mai. 2017.

XIAO, WH; BENNETT, GJ. C-fiber spontaneous discharge evoked by chronic inflammation is suppressed by a long-term infusion of lidocaine yielding nanogram per milliliter plasma levels. **Pain**. 137:218-228 20-29, 2008.

XIONG, Z; et al. Non-destructive prediction of thiobarbituric acid reactive substances (TBARS) value for freshness evaluation of chicken meat using hyperspectral imaging. **Food Chemistry**, v. 179, p. 175-181, 2015.

YEO, HK; WRIGHT, A. Hypoalgesic effect of a passive accessory mobilization technique in patients with lateral ankle pain. **Man Ther**. 16(4):373-7, 2011.

YILDIRIM, T; ALP, R. The role of oxidative stress in the relation between fibromyalgia and obstructive sleep apnea syndrome. **Eur Rev Med Pharmacol Sci**, 21(1), 2017.

YOUSEFSHAHI, F; PREDESCU, O; FRANCISCO, JA. The Efficacy of Systemic Lidocaine in the Management of Chronic Pain: A Literature Review. **Anesthesiology and Pain Medicine**, v. 7, n. 3, p. e44732-e44732, 2017.

YUNUS, M; et al. Primary fibromyalgia (fibrositis): clinical study of 50 patients with matched normal controls. In: **Seminars in Arthritis and Rheumatism**. WB Saunders, 1981.

YUNUS, MB. Gender differences in fibromyalgia and other related syndromes. **J Gen Specif Med**. Mar-Apr;5(2):42-7, 2002.

YUNUS, MB. Psychological aspects of fibromyalgia syndrome: a component of the dysfunctional spectrum syndrome. **Baillieres Clin Rheumatol**. 1994.

ZENGIN, SU; et al. The effects of preoperative oral pregabalin and perioperative intravenous lidocaine infusion on postoperative morphine requirement in patients undergoing laparotomy. **Pain Research and Management**, 20(4), 179-182, 2015.

ZHAO, F; et al. fMRI investigation of the effect of local and systemic lidocaine on noxious electrical stimulation-induced activation in spinal cord. **Pain**. 145: 110-119, 2009.

ANEXOS

ANEXO A



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE
DOUTORADO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

Nome: _____ SCF: _____

Prontuário: _____

Farmacêutico (a): _____ SUS: _____ HU/UFS: _____

Data da consulta: ____/____/____ Codinome: _____

QUESTIONÁRIO DE IMPACTO DA FIBROMIALGIA (Fibromyalgia Impact Questionnaire)

Para os itens de 1 a 10, circule a resposta que melhor descreve como você se sentiu nos últimos 7 dias. Se não for algo que faça normalmente, simplesmente não responda à pergunta.

Índice de dor generalizada (IDG)

Com que frequência você consegue:	sempre	quase sempre	de vez em quando	nunca
1 --- Fazer compras	<u>0</u>	<u>1</u>	<u>2</u>	<u>3</u>
2 --- Lavar roupa	<u>0</u>	<u>1</u>	<u>2</u>	<u>3</u>
3 --- Cozinhar	<u>0</u>	<u>1</u>	<u>2</u>	<u>3</u>
4 --- Lavar louça	<u>0</u>	<u>1</u>	<u>2</u>	<u>3</u>
5 --- Limpar a casa (varrer, passar pano etc.)	<u>0</u>	<u>1</u>	<u>2</u>	<u>3</u>
6 --- Arrumar a cama	<u>0</u>	<u>1</u>	<u>2</u>	<u>3</u>
7 --- Andar vários quarteirões	<u>0</u>	<u>1</u>	<u>2</u>	<u>3</u>
8 --- Visitar parentes ou amigos	<u>0</u>	<u>1</u>	<u>2</u>	<u>3</u>
9 --- Cuidar do quintal ou jardim	<u>0</u>	<u>1</u>	<u>2</u>	<u>3</u>
10 --- Dirigir carro ou andar de ônibus	<u>0</u>	<u>1</u>	<u>2</u>	<u>3</u>
SOMA TOTAL DAS RESPOSTAS	/ 10 = _____ x 3,33			

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

0 1 2 3 4 5 6 7

Escore (invertido): _____ x 1,43 = _____

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

0 1 2 3 4 5 6 7

Escore: _____ x 1,43 = _____

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

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Não interferiu Atrapalhou muito

14 --- Quanta dor você sentiu?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Nenhuma Muita dor

15 --- Você sentiu cansaço?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Não Sim, muito

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

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Desc.(a) Muito cansado(a)

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

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Desc.(a) Muito cansado(a)

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

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Não Sim, muito

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

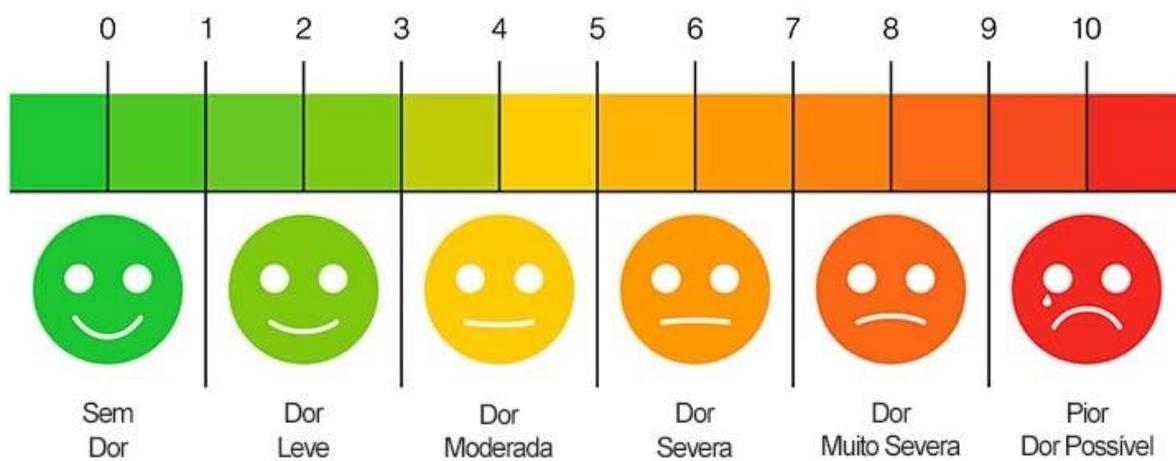
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Não Sim, muito

ANEXO B



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE
DOUTORADO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

EVA – ESCALA VISUAL ANALÓGICA



ANEXO C



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE
DOUTORADO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

QUESTIONÁRIO PARA DIAGNÓSTICO DA DOR NEUROPÁTICA – DN4

Paciente:

Prontuário:

Data: / /

QUESTIONÁRIO DO DOENTE

Questão 1 – A dor apresenta uma, ou mais, das características seguintes?

	Sim	Não
1- Queimadura	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2- Sensação de frio doloroso	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3- Choques Eléctricos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Questão 2 – Na mesma região da dor, sente também um ou mais das seguintes sintomas?

	Sim	Não
4- Formigueiro	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5- Picadas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6- Dormência	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7- Comichão	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

EXAME DO DOENTE

Questão 3 – A dor está localizada numa zona onde o exame físico evidência:

	Sim	Não
8- Hipoestesia ao tacto	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9- Hipoestesia à picada	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Questão 4 – A dor está é provocada ou aumentada por:

	Sim	Não
10 – Fricção leve (“brushing”)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Adaptado de Azevedo et al., (2007). Tradução, Adaptação Cultural e Estudo Multicentro de Validação de Instrumentos para Rastreamento e Avaliação do Impacto da Dor. Versão Portuguesa do Neuropathic Pain Questionnaire (DN4) do French Neuropathic Pain Group. Tradução, adaptação cultural e validação da responsabilidade da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto com a autorização do autor Didier Boubassira, PhD

Pesquisador: _____ Data: / /

Aracaju/SE

ANEXO D



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE
DOUTORADO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

ATENDIMENTO FARMACÊUTICO

Nome: _____ SCF: _____
 Prontuário: _____
 Farmacêutico (a): _____ SUS: _____ HU/UFS: _____
 Data da consulta: ____/____/____ Codinome: _____

Endereço:				
Cidade/estado:			Telefone/turno:	
Naturalidade:			Data de nascimento:	
Ocupação:			Renda:	
Gênero: (1) Feminino (2) Masculino				
Cor: (1) Amarelo (2) Branco (3) Índio (4) Negro (5) Pardo				
Estado Civil: (1) Casado (2) Divorciado (3) Solteiro (4) Viúvo (5) Outro				
Escolaridade : (1) Analfabeto (2) Fund. Incompleto (3) Fund. Completo (4) Médio Incompleto (5) Médio Completo (6) Superior Incompleto (7) Superior Completo				
Peso: _____ (Kg) Altura: _____ (cm)				
Álcool	Tabaco	Dieta	Café	
(1) Não faz uso (2) Histórico anterior de uso (3) Diariamente (4) Semanalmente (5) Raramente (6) Socialmente Tipo de bebida: _____	(1) Não faz uso (2) Histórico anterior de uso (3) Tentativa de parar (4) Uso atual: _____ unidades/dia	() Não () Hipossódica () Hipocalórica () Hipolipêmica () Outra: _____	(1) Não faz uso (2) Histórico anterior de uso (3) Tentativa de parar (4) Uso atual: _____ xícaras/dia	
Atividade Física: (1) Não (2) Caminhada (3) Musculação (4) Hidroginástica () Outro: _____				

APÊNDICE

APÊNDICE 1



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE

DOUTORADO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Você está sendo convidado (a) para participar, como voluntário, em uma pesquisa. O projeto intitulado **“EFEITO DA ADMINISTRAÇÃO INTRAVENOSA REPETIDA DE LIDOCAÍNA ASSOCIADA A PREGABALINA EM PACIENTES FIBROMIÁLGICAS: EVIDÊNCIAS SOBRE O ESTRESSE OXIDATIVO”**, em sessões com o pesquisador e/ou equipe, em sala localizada a Rua Cláudio Batista, 505, Centro de Pesquisas Biomédicas e Centro Cirúrgico, Bairro Palestina, Aracaju-SE.

Em seguida, fui esclarecido(a) sobre todos os objetivos da pesquisa que será principalmente avaliar o benefício da lidocaína intravenosa no controle da dor musculoesquelética nas pacientes fibromiálgicas, antes e após o tratamento com a lidocaína intravenosa ou com o soro fisiológico.

Após a leitura, foram compreendidas e esclarecidas inclusive de que a pesquisa apresentará dois grupos, sendo um que receberá 250ml de soro fisiológico a 0,9% e outro que receberá a lidocaína na dose de 3mg/kg, diluída em 250ml de soro fisiológico 0,9% através de bomba de infusão no decorrer de 1h.

Serei consultado(a) na clínica da dor do HU-UFS para avaliação inicial que será constituída por preenchimento de questionários referentes aos meus dados pessoais, uma ficha de atendimento farmacêutico ao paciente com Síndrome Fibromiálgica, o Questionário de Impacto da Fibromialgia e a Escala Visual Analógica (EVA). Além disso, será necessária a apresentação dos exames de bioquímica e o eletrocardiograma para adentrar nos critérios de inclusão. Também nesse momento receberei informações relacionadas ao medicamento lidocaína, ou seja, indicações, contraindicações, principais efeitos colaterais e riscos que poderei apresentar.

Serei internada em modalidade ambulatorial, no intervalo semanal por cinco (5) semanas, em dia e hora marcada, com jejum de no mínimo 4h e presença de acompanhante responsável. Em seguida, serei encaminhada imediatamente ao centro cirúrgico e recepcionada pela equipe responsável no sentido iniciar verificação de sinais vitais, monitorização não invasiva, submetida a acesso venoso periférico, em seguida é realizada a coleta de 10 ml de sangue nos seguintes momentos: antes do início da primeira infusão e no último dia de bloqueio, após o término da infusão. Receberei durante 1h/semanal, a solução correspondente ao grupo que fui selecionada, com a presença de uma anestesiológica, e em seguida receberei alta hospitalar de acordo com os critérios submetidos.

Serei novamente consultada na clínica da dor do HU-UFS, na semana seguinte ao último bloqueio, pela equipe de dor e pelo pesquisador, para avaliação continuada da síndrome fibromiálgica, sendo submetida, em segundo tempo, ao preenchimento dos Questionários de Impacto da Fibromialgia e a Escala Visual Analógica (EVA) e ao uso de analgésicos adicionais de acordo com a EVA.

Fui devidamente informado(a) sobre os eventuais riscos, como inflamação e hematomas na região do acesso venoso, assim como sintomas de tontura, boca amarga e agitação, que serão tratados adequadamente pela equipe assistencial.

Fui devidamente informado(a) de que continuarei a ser assistida pela equipe anterior, não substituindo o acompanhamento.

Os benefícios que poderei receber, ao participar como voluntária, dessa pesquisa será a possibilidade de redução da dor e a melhoria na minha qualidade de vida.

Concordo também com a possibilidade de que o pesquisador e/ou equipe, façam consultas ao meu prontuário, arquivado nas Unidades de Atendimento (UA) ou do próprio poder. Fui esclarecido(a) que tenho liberdade de me recusar a participar ou de retirar meu consentimento, em qualquer etapa da pesquisa, sem penalização alguma e sem qualquer prejuízo.

Autorizo a utilização destes dados como fonte para elaboração da tese de doutorado e sua posterior publicação, em forma de livro e/ou artigo. Ressalto que não deverá haver identificação dos meus dados pessoais, pois todas as informações são confidenciais e serão unicamente de uso do pesquisador, para os fins supracitados.

Firmo o presente,

Assinatura do paciente:

Assinatura do pesquisador:

Aracaju, ____/____/2018.

Pesquisador responsável: **José Barreto Cruz Nogueira**

Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade Federal de Sergipe

Endereço: Hospital Universitário, Rua Cláudio Batista, 505, Bairro Palestina, Aracaju/SE, CEP. 49060-025.

Contato: (79) 99979-7401

APÊNDICE 2



MINISTÉRIO DA SAÚDE - Conselho Nacional de Saúde - Comissão Nacional de Ética em Pesquisa – CONEP

FOLHA DE ROSTO PARA PESQUISA ENVOLVENDO SERES HUMANOS

1. Projeto de Pesquisa: BENEFÍCIOS DAS INFUSÕES REPETIDAS DE LIDOCAÍNA INTRAVENOSA EM PACIENTES COM SÍNDROME FIBROMIÁLGICA E RELAÇÃO COM BIOMARCADORES INFLAMATÓRIOS: UM PROCEDIMENTO A SEGUIR?			
2. Número de Participantes da Pesquisa: 50			
3. Área Temática:			
4. Área do Conhecimento: Grande Área 4. Ciências da Saúde			
PESQUISADOR RESPONSÁVEL			
5. Nome: José Barreto Cruz Nogueira			
6. CPF: 603.453.064-49	7. Endereço (Rua, n.º): POETA JOSE SALLES DE CAMPOS, 75 COROA DO MEIO casa ARACAJU SERGIPE 49035650		
8. Nacionalidade: BRASILEIRO	9. Telefone: (79) 9979-7401	10. Outro Telefone:	11. Email: jbcnogueira@hotmail.com
Termo de Compromisso: Declaro que conheço e cumprirei os requisitos da Resolução CNS 466/12 e suas complementares. Comprometo-me a utilizar os materiais e dados coletados exclusivamente para os fins previstos no protocolo e a publicar os resultados sejam eles favoráveis ou não. Aceito as responsabilidades pela condução científica do projeto acima. Tenho ciência que essa folha será anexada ao projeto devidamente assinada por todos os responsáveis e fará parte integrante da documentação do mesmo.			
Data: <u>09</u> / <u>03</u> / <u>2018</u>		_____ Assinatura	
INSTITUIÇÃO PROPONENTE			
12. Nome: FUNDAÇÃO UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE		13. CNPJ: 13.031.547/0002-87	14. Unidade/Órgão:
15. Telefone: (79) 2105-1805		16. Outro Telefone:	
Termo de Compromisso (do responsável pela instituição): Declaro que conheço e cumprirei os requisitos da Resolução CNS 466/12 e suas Complementares e como esta instituição tem condições para o desenvolvimento deste projeto, autorizo sua execução.			
Responsável: <u>Prof. Dr. Walderi Monteiro da Silva Jr.</u> <small>Chefe do Setor de Gestão da Pesquisa e Inovação Tecnológica</small> CREFITO - 18270 - F HU - UFS/EBSERH		CPF: <u>259579064-68</u>	
Cargo/Função: _____		_____ Assinatura	
Data: ____ / ____ / ____			
PATROCINADOR PRINCIPAL			
Não se aplica.			

APÊNDICE 3

UFS - UNIVERSIDADE
FEDERAL DE SERGIPE



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: BENEFÍCIOS DAS INFUSÕES REPETIDAS DE LIDOCAÍNA INTRAVENOSA EM PACIENTES COM SÍNDROME FIBROMIÁLGICA E RELAÇÃO COM BIOMARCADORES INFLAMATÓRIOS: UM PROCEDIMENTO A SEGUIR?

Pesquisador: José Barreto Cruz

Nogueira **Área Temática:**

Versão: 2

CAAE: 85503418.2.0000.5546

Instituição Proponente: FUNDAÇÃO UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.637.928

Apresentação do Projeto:

O projeto se constituirá numa tese de doutorado do PPG da UFS em Ciências da Saúde e pretende estudar a hipótese de que a lidocaína intravenosa diminui o desconforto doloroso em pacientes com Síndrome Fibromiálgica.

Objetivo da Pesquisa:

Avaliar o benefício da lidocaína intravenosa no controle da dor musculoesquelética em pacientes com Síndrome Fibromiálgica.

Objetivo Secundário:

- Avaliar a eficácia analgésica da lidocaína intravenosa nos pacientes fibromiálgicos. -Analisar a relação entre as dosagens das interleucinas e o efeito analgésico da lidocaína intravenosa no decorrer do tratamento;
- Delinear a efetividade do tratamento nos pacientes em tratamento da síndrome fibromiálgica;
- Caracterizar mulheres com fibromialgia quanto os aspectos físico, funcionais e emocionais (depressão, trabalho, bem-estar geral, desempenho funcional dos membros inferiores).
- Mensurar o valor dos biomarcadores (proteína C reativa ultrasensível, TNF-alfa e interleucina -10 nos pacientes com diagnóstico de SF; antes e após o tratamento com lidocaína intravenosa;
- Avaliar a segurança e eficácia da lidocaína intravenosa na SF.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os eventuais riscos, como inflamação e hematomas na região do acesso venoso, assim como sintomas de tontura, boca amarga e agitação, serão tratados adequadamente pela equipe assistencial.

Os benefícios em participar da pesquisa serão a possibilidade de redução da dor e a melhoria na minha qualidade de vida dos portadores de Fibromialgia.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A pesquisa envolverá quarenta e dois pacientes com SF de ambos os sexos, entre 37 a 62 anos, conforme as recomendações da Sociedade Brasileira de Reumatologia.

Serão submetidos à coleta sanguínea para avaliação da relação entre interleucinas, PCR, TNF-, lidocaína intravenosa e intensidade subjetiva da dor, bem como o funcionamento da dor em pacientes com fibromialgia (SF) em uso de uma terapia de dor multidisciplinar em 4 semanas.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Os Termos obrigatórios estão devidamente apresentados, no entanto, o TCLE ainda mantém juntos os dois tipos de formato em carta convite e me declaração. Isto é: Em seguida, fui esclarecido(a); Serei consultado(a) na clínica.. ; Serei internada em modalidade..

Recomendamos ao pesquisador que antes de entregar o TCLE aos participantes da pesquisa troque essas frases por esta: O(A) Sr.(a) está sendo esclarecido(a); O(A) Sr.(a) será consultado(a); O(A) Sr.(a) será internado(a) na clínica. Observando que no final do texto do TCLE pode ficar uma pequena declaração de que concorda com o explicado conforme orientação das Resoluções 466 e 510 da CONEP.

Recomendações:

Recomendamos ao pesquisador que antes de entregar o TCLE aos participantes da pesquisa troque essas frases por esta: O(A) Sr.(a) está sendo esclarecido(a); O(A) Sr.(a) será consultado(a); O(A) Sr.(a) será internado(a) na clínica. Observando que no final do texto do TCLE pode ficar uma pequena declaração de que concorda com o explicado conforme orientação das Resoluções 466 e 510 da CONEP.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não se aplicam.

Considerações Finais a critério do CEP:**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1089978.pdf	23/04/2018 19:40:59		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TERMODECOMPROMISSO E CONSENTIMENTO final.doc	23/04/2018 19:40:16	José Barreto Cruz Nogueira	Aceito
Folha de Rosto	Folha.pdf	15/03/2018 21:14:51	José Barreto Cruz Nogueira	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	SINDROME.pdf	12/03/2018 10:50:13	José Barreto Cruz Nogueira	Aceito

Situação do Parecer: Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP: Não

ARACAJU, 07 de Maio de 2018

Assinado por:
Anita Hermínia Oliveira Souza
(Coordenador)