

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
CURSO DE GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA**

CRISTIELE LUNKES

**FIBROMIALGIA E TRANSTORNO DE ESTRESSE PÓS-TRAUMÁTICO: UMA
ASSOCIAÇÃO UNI- OU BIDIRECIONAL?**

**Florianópolis
2018**

CRISTIELE LUNKES

**FIBROMIALGIA E TRANSTORNO DE ESTRESSE PÓS-TRAUMÁTICO: UMA
ASSOCIAÇÃO UNI- OU BIDIRECIONAL?**

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao curso de graduação em Farmácia, na Universidade Federal de Santa Catarina como parte dos requisitos necessários para obter o título de Bacharel em Farmácia.

Orientadora: Thereza C. M. de Lima

Florianópolis

2018

Este trabalho é dedicado aos meus queridos pais!

AGRADECIMENTOS

Agradeço aos meus pais por me ensinarem a lutar e a batalhar na vida, por viver com um sorriso no rosto e ajudar o próximo sempre. Vocês são fundamentais para que eu me torne uma pessoa melhor todos os dias!

A toda minha família que me acompanhou ao longo da graduação e mandou energias positivas mesmo de longe, em especial ao meu irmão Douglas, parceiro desses cinco anos, sempre tivemos um ao outro, algo fundamental!

Ao meu namorado Rômulo, companheiro e parceiro de todas as horas, meu apoio psicológico em todos os momentos e das risadas mais extravagantes!

A todos os professores da minha caminhada, em especial a minha orientadora Thereza, que me aconselhou e orientou, sendo acima de tudo uma amiga.

Ao Núcleo de Humanização Arte e Saúde (NUHAs) pelo maravilhoso projeto desenvolvido, por me tornar uma profissional mais humanizada, influenciando diretamente na escolha deste tema, e no futuro da minha carreira.

A todos os meus amigos, joias preciosas que guardo com muito amor! Obrigada por me suportarem entre tantos momentos difíceis.

E a todas as pessoas que encontrei ao longo dessa jornada que deixaram um pouquinho de si e levaram um pouquinho de mim, vocês fazem o mundo mais colorido!

Agradeço aos meus companheiros de profissão, e tantos outros que se dedicam à prática da saúde, pois sem tratar minha enxaqueca diária eu tenho certeza que não teria chegado até aqui, meu muito obrigada! Vocês são minha inspiração!

E, por último, e não menos importante, agradeço à Universidade Federal de Santa Catarina por tudo que ela me proporcionou. Eu não poderia ter escolhido lugar melhor!

RESUMO

A fibromialgia (FM) é uma doença crônica caracterizada por dor generalizada, baixa tolerância à dor, hiperalgesia e alodinia, além de outras sintomatologias associadas. Já o transtorno de estresse pós-traumático (TEPT) é um transtorno relacionado ao trauma e ao estresse, apresentando sintomatologia característica de reexperimentação, sintomas de evitação, alterações de humor e cognição e também sinais de hiperexcitação. Ambos são mais prevalentes em mulheres e, frequentemente, apresentam um evento traumático antecedendo o seu desenvolvimento subsequente. Uma sobreposição de diversos mecanismos fisiopatológicos das doenças foi observada, o que nos levou a acreditar na possível existência de uma associação entre FM e TEPT. No presente trabalho, foi realizada uma revisão de escopo avaliando a associação entre FM e TEPT, realizada nas bases de dados *Pubmed*, *Scopus*, *Scielo* e *Lilacs*. Observamos que a prevalência de TEPT e de FM aumentou consideravelmente quando ambos se encontravam em associação (FM-TEPT), com valores muito superiores aos encontrados quando a FM ou o TEPT estavam isolados, em relação à população em geral. A depressão e ansiedade, por exemplo, mostrou taxas mais altas nesses indivíduos. Uma menor taxa de emprego ocorreu na associação FM-TEPT e na FM. Os indivíduos com FM apresentaram mais sintomatologia de TEPT, e os indivíduos com TEPT apresentaram mais dor, com uma maior sensibilidade e um pior funcionamento físico. Assim, podemos concluir que a associação entre fibromialgia e TEPT pode ser confirmada, sendo bidirecional.

Palavras-chave: Fibromialgia. Transtorno de estresse pós-traumático. Associação.

ABSTRACT

Fibromyalgia (FM) is a chronic disease characterized by generalized pain, low tolerance to pain, hyperalgesia and allodynia, as well as other associated symptoms. Post-traumatic stress disorder (PTSD) is a disorder related to trauma and stress, that presents symptoms characteristic of re-experimentation, avoidance, mood and cognition alterations besides signs of hyperexcitation, either more prevalent in women, and often presenting a traumatic event preceding their subsequent development. An overlapping of several pathophysiological mechanisms of the diseases was observed, which led us to believe in the putative existence of an association between FM and PTSD. In the present study our focus was to present a scope review evaluating the association between FM and PTSD, and this review was carried out in *Pubmed*, *Scopus*, *Scielo* and *Lilacs* databases. We observed that the prevalence of PTSD and FM increased considerably when both pathologies are in association (FM-PTSD), with values much higher than those found when FM or PTSD were isolated, in relation to the population in general. Depression and anxiety showed higher rates in these subjects. A lower employment rate was also observed in the FM-PTSD association and FM. Individuals with FM present more PTSD symptoms, whereas individuals with PTSD have more pain symptoms, more tenderness and a worse physical functioning. Thus, we here concluded that the association between fibromyalgia and PTSD can be confirmed, being bidirectional.

Keywords: Fibromyalgia. Post-Traumatic Stress Disorder. Association.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Localização dos <i>tender points</i> para os critérios de classificação diagnóstico (1990)	11
Figura 2 - Sobreposição dos sintomas FM e TEPT	20
Figura 3 - Nível de sensibilidade em indivíduos com FM-TEPT	31

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Comparação das características entre FM e TEPT _____	21
Quadro 2 - Características demográficas em pacientes com FM-TEPT _____	26
Quadro 3 - Prevalência de FM-TEPT, relação com depressão e ansiedade, critérios diagnósticos e eventos traumáticos relatados _____	28
Quadro 4 - Tratamento em indivíduos que possuem FM com e sem TEPT _____	33

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACR - *American College of Rheumatology*

AR - Artrite

BDNF - Fator neurotrófico derivado do cérebro (*brain-derived neurothrophic factor*)

COMT - Catecol-O-metil transferase

CWP - Dor generalizada crônica (*chronic widespread pain*)

DHEA - Dehidroepiandrosterona

DSM - Manual Estatístico e Diagnóstico (*Diagnostic and Therapeutic Manual*) da Associação Americana de Psiquiatria (APA – *American Psychiatry Association*)

DSM-5 - Manual Estatístico e Diagnósticoda Associação Americana de Psiquiatria - Quinta edição

EFIBRIO - Estudos epidemiológicos da fibromialgia no Brasil

EGS - Escala de gravidade dos sintomas (*spinal segmental sensitization - SSS*)

EUA - Estados Unidos da América

FD - Dispepsia funcional

FM - Fibromialgia

FM-TEPT - Fibromialgia e transtorno de estresse pós-traumático como comorbidades

GABA - Ácido γ -aminobutírico (*gamma aminobutyric acid*)

HPA - Eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (*hypothalamus–pituitatry-adrenal axis*)

IDG - Índice de dor generalizada (*widespread pain index – WPI*)

LCR - Líquido cefalorraquidiano

MOR - Receptor μ -opioide

NGF - Fator de crescimento do nervo (*nerve growth factor*)

NMDA - N-metil D-Aspartato

NPY - Neuropeptídeo Y

PONTOS DOLOROSOS - *Tender points*

SNC - Sistema nervoso central

TEPT - Transtorno de estresse pós-traumático

VS - *Versus*

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	11
1.1	Fisiopatologia da Fibromialgia	16
1.2	Fisiopatologia TEPT.....	18
1.3	Associação FM-TEPT	19
2	JUSTIFICATIVA	22
3	OBJETIVOS	23
3.1	OBJETIVO GERAL.....	23
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	23
4	MÉTODOS.....	24
5	RESULTADOS	26
6	DISCUSSÃO	37
7	CONCLUSÃO	42
8	REFERÊNCIAS	44

1 INTRODUÇÃO

A fibromialgia (FM) é caracterizada por dor generalizada crônica, onde os pacientes apresentam uma baixa tolerância à dor, hiperalgesia (aumento da sensibilidade à dor) e alodinia (dor resultante de um estímulo inócuo), além de apresentarem sintomas associados como fadiga, transtornos de humor e de sono, rigidez e *fibrofog*, expressão que descreve o declínio da função cognitiva, de memória e sintomas de alerta mental envolvida na FM (CHOY, 2015; WOLFE et al., 1990). A presença da sintomatologia de outras síndromes somáticas funcionais, como cefaleias do tipo tensional e enxaqueca, síndrome do intestino irritável e cistite, estão frequentemente presentes na FM (WOLFE et al., 2016).

Os primeiros critérios para o diagnóstico da FM foram publicados pelo *American College of Rheumatology* (ACR), após um estudo multicêntrico realizado por WOLFE et al. (1990), e incluíam dor generalizada e sensibilidade à palpação de 11 dos 18 pontos dolorosos (*tender points*), como mostrado na Figura 1. Os mesmos autores também dividiam a FM em primária e secundária, ocorrendo a ausência de outras condições médicas e alguma doença de base, respectivamente. Entretanto, via-se que os critérios não atendiam às necessidades do diagnóstico clínico na atenção primária, pois a contagem dos pontos dolorosos normalmente não ocorria ou, quando realizado, ocorria muitas vezes de maneira não adequada. Portanto, em 2010, a ACR publicou os novos critérios diagnósticos provisórios, ocorrendo o reconhecimento dos sintomas somáticos e cognitivos, anteriormente não considerados na classificação de 1990 (WOLFE et al., 2010). Logo em seguida, em 2011, houve a inclusão do autorrelato dos pacientes sobre a gravidade de seus sintomas (WOLFE et al., 2011).



FIGURA 1 - Localização dos pontos sensíveis para os critérios de classificação diagnóstico 1990 (WOLFE et al., 1990).

Em 2016 ocorreu uma revisão dos critérios diagnósticos, minimizando as classificações errôneas que vinham ocorrendo até então, ficando definido como Índice de Dor Generalizada (IDG ou WPI) ≥ 7 e Escala de Gravidade dos Sintomas (EGS ou SSS) ≥ 5 ou WPI de 4-6 e escore SSS ≥ 9 , presença de dor generalizada em, pelo menos, 4 das 5 regiões e sintomas presentes há três meses, como pode ser visualizado no anexo A. Atualmente, o diagnóstico da FM é válido independentemente da presença de outras doenças, mas possuir FM não exclui a presença de outra doença clinicamente importante (WOLFE et al., 2016).

A FM é uma doença com alta prevalência, afetando em média 2,7 % da população mundial. A sua prevalência é aumentada na meia idade (30 - 50 anos), e em pessoas com mais de 50 anos residentes em áreas rurais, com baixo nível de escolaridade e níveis econômicos mais baixos (QUEIROZ, 2013).

Segundo SENNA et al. (2004), no Brasil, a prevalência permanece em 2,5%, corroborando dados internacionais. Entre os distúrbios musculoesqueléticos é menos prevalente apenas que a osteoartrite, e acomete mais o sexo feminino. A obesidade parece comumente ocorrer junto com a FM, tornando-se um fator agravante (URSINI; NATY; GREMBIALE, 2011). O tabagismo encontra-se aumentado em pessoas com dor musculoesquelética crônica (MITCHELL et al., 2011). Angústia psicológica, distúrbios de sono, suscetibilidade genética e mecanismos anormais de processamento da dor também são fatores de risco para a FM (MCBETH; MULVEY, 2012).

O estudo epidemiológico da fibromialgia no Brasil (EFIBRIO) demonstrou que a maioria dos pacientes associa o surgimento da FM a condições de trabalho e/ou distúrbios psicológicos, principalmente depressão e ansiedade. Uma demora de anos entre a procura médica e a efetivação do diagnóstico foi verificada, sendo uma das causas para tal a falta de conhecimento do paciente sobre a doença, o que implica em diminuição de sua qualidade de vida (REZENDE et al., 2013). Uma redução significativa da qualidade de vida semelhante à artrite reumatoide (AR) ocorre na FM (MARTINEZ; FERRAZ; SATO, 1995).

Altos custos são gerados na FM, devido a um maior número de consultas médicas, exames e terapias farmacológicas associadas à doença. Entretanto, mais de 65% dos custos estão relacionados à redução da jornada de trabalho e ao pagamento de benefícios por incapacitação gerados pela doença (RIVERA et al.,

2009). HEDMAN-LAGERLÖF et al. (2018) verificaram em seu estudo que os pacientes respondentes ao tratamento farmacológico tiveram uma diminuição desses custos associados; entretanto, os pacientes que não obtiveram resposta tiveram custos totais mais elevados após o tratamento.

Não existe um fator etiológico definido. Acredita-se que a FM é desencadeada por substratos multifatoriais, incluindo o estresse crônico, que parece ter efeitos importantes para seu desenvolvimento (GUPTA; SILMAN, 2004). Alguns tipos de estresse sofrido na infância podem ser preditores para o surgimento de FM na idade adulta (VARINEN et al., 2017). Na vida adulta, os eventos traumáticos de natureza física e psicológica são relacionados com o surgimento da FM (YAVNE et al., 2018). Alguns eventos traumáticos físicos são os procedimentos cirúrgicos, os acidentes automobilísticos, o abuso sexual e as doenças médicas agravantes, que podem contribuir para o desenvolvimento da FM. Agentes infecciosos do trato respiratório também estão relacionados com o surgimento da FM, sendo eles os vírus Epstein-Barr, *Borrelia burgdorferi*, *Varicella zoster*, além de outros organismos infecciosos (JIAO et al., 2015).

Outro aspecto a ser comentado é sobre o sistema nervoso simpático e o eixo HPA, que são as principais respostas neuroendócrinas ao estresse no organismo, sendo a resposta do primeiro mais rápida, e a do eixo HPA mediada pelos glicocorticoides, sendo o cortisol o principal. O eixo possui um *feedback* negativo para restaurar a atividade basal do eixo. Entretanto, em estresses crônicos pode ocorrer uma sobrecarga nesses mecanismos e o desenvolvimento de doenças. Assim, na FM pode se observar que o eixo HPA encontra-se alterado, onde se observa principalmente níveis diminuídos de cortisol basal; no entanto, concentrações mais altas também foram relatadas (BORCHERS; GERSHWIN, 2015; HEIM; EHLERT; HELLHAMMER, 2000). Dessa forma, se observa uma grande semelhança no mecanismo da FM com o transtorno de estresse pós-traumático (TEPT), onde também se observa níveis diminuídos de cortisol basal, contradizendo as teorias iniciais de que ele seria um distúrbio de estresse crônico (DASKALAKIS; LEHRNER; YEHUDA, 2013).

Por outro lado, transtornos psiquiátricos são muito comuns em pacientes com FM, sendo os transtornos de humor, como a depressão maior, os mais comuns, podendo acometer entre 20-86% dos pacientes. Os transtornos de ansiedade, por

sua vez, apresentam uma incidência de 27-60% ao longo da vida em pacientes com FM, sendo o transtorno de estresse pós-traumático (TEPT), atualmente classificado como um transtorno relacionado ao trauma e ao estresse (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2013), um dos transtornos mais importantes em pacientes com FM (BORCHERS; GERSHWIN, 2015).

O desenvolvimento de TEPT ocorre com aparecimento de sintomas característicos após a exposição a um evento traumático que persiste por mais de quatro semanas. Indivíduos com TEPT mostram que o funcionamento social, ocupacional e de outras áreas importantes da sua vida estão significativamente afetados. Ocorre uma ameaça à integridade física, a indução de medo intenso, desamparo e horror. Considera-se o TEPT um transtorno mental com causa conhecida desde a terceira edição do Manual Estatístico e Diagnóstico da Associação Americana de Psiquiatria (DSM) (PICHOT, 1986).

A quinta edição do DSM (DSM-5) definiu os eventos traumáticos potenciais para o diagnóstico de TEPT como a exposição anterior à morte de forma real ou ameaçadora, ferimentos graves ou violência sexual, testemunho presencial da ocorrência de eventos traumáticos a outras pessoas, e exposição repetitiva a locais aversivos. A sintomatologia está definida em quatro grupos como sintomas de reexperimentação, sintomas de evitação, alterações de humor e cognição e também sinais de hiperexcitação (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2013).

É demonstrado que homens e mulheres diferem no risco de exposição ao trauma e no desenvolvimento de TEPT. Um estudo de exposição ao trauma nos Estados Unidos da América (EUA) mostrou que 60% da população já foi exposta a eventos traumáticos. No entanto, apenas uma pequena porção destes (em torno de 4% dos homens e 10% das mulheres) desenvolveram TEPT, indicando uma maior susceptibilidade das mulheres ao desenvolvimento do transtorno. É possível perceber que pessoas expostas a situações traumáticas importantes possuem maiores índices de TEPT, enquanto a prevalência da população geral ao longo da vida é de 7,8 % (KESSLER et al., 1995).

Em populações de risco, como soldados, a incidência é aumentada. O estupro é considerado o fator de maior risco para desenvolvimento de TEPT, e um estudo com vítimas de estupro indicou que 94% dessas mulheres desenvolveram o transtorno de estresse agudo e 50% o TEPT. (JAVIDI; YADOLLAHIE, 2012). Menores taxas de TEPT são encontradas em eventos imprevisíveis, como

catástrofes naturais ou acidentes (KESSLER et al., 1995), demonstrando que traumas resultantes da interação humana apresentam maiores prevalências do que traumas de natureza não pessoal (PICHOT, 1986).

Uma maior ocorrência de TEPT foi observada entre 41 e 45 anos (BRESLAU et al., 1998). No estudo de KESSLER et al. (1995) uma maior prevalência de TEPT foi observada em indivíduos divorciados e separados, em relação aos atualmente casados, quando controlada a idade.

O TEPT está relacionado a altos custos por perda de produtividade nos EUA, somando 3 bilhões de dólares anuais, enquanto na Alemanha os custos totais relacionados a traumas ultrapassam 11 bilhões de euros anuais (FROMMBERGER; ANGENENDT; BERGER, 2014).

Um estudo epidemiológico realizado em São Paulo mostrou uma maior prevalência de transtornos de ansiedade e humor em mulheres, determinando a prevalência de TEPT ao longo da vida em 3,2% em toda população em média, sendo 4,6% em mulheres e 1,6% em homens (VIANA; ANDRADE, 2012). O TEPT apresentou ainda o maior número de notificações entre os transtornos mentais relacionados a trabalhadores, em um estudo descritivo realizado na Bahia (MARIA SANTOS CARNEIRO E CORDEIRO et al., 2016).

O desenvolvimento de TEPT ocorre em populações vulneráveis, expostas a eventos traumáticos definidos pela DSM-5. Esses mesmos eventos traumáticos também são muito relatados em estudos realizados com pacientes com FM, destacando-se a morte súbita e inesperada de um ente querido como principal fator de risco entre os eventos traumáticos, seguido do abuso sexual na infância, os mesmos fatores prevalentes em indivíduos com TEPT (BRESLAU et al., 1998; HÄUSER et al., 2013).

O primeiro caso de TEPT com FM foi relatado por CULCLASURE; ENZENUER e WEST (1993), em um prisioneiro de guerra. Com poucos trabalhos sendo publicados na década de 90, destaca-se o trabalho de AMIR et al. (1997). Um aumento de trabalhos relatando a associação FM-TEPT surgiu nos últimos seis anos. O trabalho de ABLIN et al. (2010) observou um aumento da prevalência de FM e também de TEPT em sobreviventes da 2ª Guerra Mundial, 60 anos após a mesma, destacando que uma experiência estressante na vida do indivíduo pode ter efeitos a longo no desenvolvimento de FM, o que condiz com as observações de HÄUSER;

ABLIN; WALITT (2015), onde experiências traumáticas mais graves precedem o desenvolvimento de FM, em média de dez a quinze anos após o evento traumático.

1.1 Fisiopatologia da fibromialgia

Existem evidências através de estudos de neuroimagem da presença de anormalidades na estrutura e na função do cérebro de indivíduos com FM, indicando uma perda ou a atrofia da substância cinzenta. A neurotransmissão cerebral encontra-se alterada, o cérebro apresenta respostas aumentadas a estímulos de dor e a conectividade funcional está alterada, mesmo quando em repouso. Há, portanto, indicações de que a rede inibitória da dor no cérebro está modificada (JENSEN et al., 2012).

Os neurotransmissores excitatórios, como o glutamato, a substância P, além do fator de crescimento do nervo (NGF) e do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF), encontram-se elevados no líquido cefalorraquidiano (LCR) de indivíduos com FM (BORCHERS; GERSHWIN, 2015). O glutamato também parece participar da fisiopatologia da FM, pois a administração de cetamina, um antagonista do receptor N-metil D-Aspartato (NMDA), reduz significativamente a hipersensibilidade e a dor clínica em indivíduos com FM, algo também observado em outras dores crônicas (GRAVEN-NIELSEN et al., 2000).

São observadas alterações em todo o sistema autônomo, assim como níveis menores de catecolaminas (adrenalina e dopamina, sendo que a noradrenalina permanece sem alterações), além da frequência cardíaca normalmente ser mais alta nesses indivíduos (RIVA et al., 2012). A desregulação dos opioides endógena foi demonstrada pelos níveis diminuídos do receptor μ -opioide (MOR) (SCHREPF et al., 2016). O ácido γ -aminobutírico (GABA) está reduzido; tendo função importante na inibição da transmissão da dor (SLUKA; CLAUW, 2016). Ademais, as citocinas pró-inflamatórias IL-6 e IL-8 encontram-se elevadas sistemicamente (MENDIETA et al., 2016).

Uma associação familiar é encontrada na FM, sugerindo a existência da predisposição genética (ARNOLD et al., 2004). E vários genes vêm sendo estudados como candidatos ao desenvolvimento da FM, alguns implicados na predisposição à hipersensibilidade à dor, como polimorfismos na catecol-O-metiltransferase (COMT), no receptor μ_1 opioide, e na GTP ciclohidrolase (GCH1). Polimorfismos no

metabolismo da serotonina e catecolaminas também estão associados a um risco direto aumentado de desenvolver FM. No entanto, nenhum gene candidato foi realmente associado à FM, indicando que a contribuição genética provavelmente é heterogênea (BORCHERS; GERSHWIN, 2015).

A sensibilização central, observada na FM, ocorre após a exposição a um estímulo intenso ou repetitivo em um nociceptor na periferia, o que leva a um aumento na excitabilidade e na eficácia sináptica (LÓPEZ-SOLÀ et al., 2017). As manifestações típicas são alodinia, hiperalgesia e diminuição do limiar da dor, além de um desconforto aumentado à estimulação sensorial não dolorosa (visual, auditiva, olfativa) e ao toque. Verifica-se que na sensibilização da FM ocorre uma contribuição central, e sugere-se uma contribuição periférica, onde ocorre uma nocicepção de tecidos profundos, como nos músculos, pois estes quando acionados têm seus estímulos amplificados a fibras não nociceptivas ou fibras nociceptivas não estimuladas (WOOLF, 2011).

Os relatos de dor e fadiga muscular são queixas muito frequentes entre os pacientes de FM. Por isso, o músculo esquelético vem sendo alvo de muitos estudos. Várias alterações inespecíficas foram identificadas; no entanto, não há sinais de degeneração, regeneração ou inflamação muscular (LE GOFF, 2006). Acredita-se que ocorra uma anormalidade na membrana muscular, fazendo com que ocorra despolarização e hiperexcitabilidade de longa duração. Dessa forma, os sinais de fadiga não são percebidos, o que colabora com que os estímulos nociceptivos periféricos, provocando alterações no sistema nervoso central (SNC), dando indícios de que a fadiga muscular possa ser de origem central (BANDAK et al., 2013 ; KLAVER-KRÓL et al., 2012).

Distúrbios de sono são comumente relatados por pacientes com FM e é demonstrado que déficits de sono favorecem o desenvolvimento e a manutenção da dor crônica. Os indivíduos com FM apresentam uma diminuição do sono de ondas lentas e uma sugestão de vigília durante o sono não REM, assim como um padrão mais cíclico dos estágios de sono. Uma noite de sono perturbado pode estar associada a um pior funcionamento físico e aos distúrbios de humor (CHOY, 2015). Sugere-se a ocorrência de anomalia neural no hipocampo e um menor volume hipocampal também é observado (MCCRAE et al., 2015). O hipocampo participa em vários processos como na percepção da dor, na regulação do sono, na modulação

da resposta ao estresse e também na memória e na cognição, alterações muito observadas na FM. Portanto, acredita-se que ele possa ter um papel fundamental na sua fisiopatologia (BORCHERS; GERSHWIN, 2015).

1.2 Fisiopatologia do TEPT

No TEPT se observa uma alteração crônica da estrutura cerebral, podendo ser observados circuitos cerebrais anormais, ocorrendo uma hiperresponsividade da amígdala e do córtex cingulado anterior dorsal, hiporresponsividade do córtex pré-frontal e uma diminuição do volume hipocampal. Essas alterações são consideradas responsáveis pela resposta exagerada de medo e pela persistência de memórias traumáticas, de déficits na extinção da memória do medo e pela desregulação neuroendócrina, respectivamente (SHIN; LIBERZON, 2010).

O TEPT é caracterizado por um estado incontrolável de medo e uma incapacidade de inibir ou extinguir esse medo após a ocasião estressante. Dessa forma, acredita-se que esse transtorno se desenvolve devido a uma facilitação nos processos de formação e manutenção de memórias do medo. Essas alterações ocorrem por uma alteração na consolidação da memória do medo, quando ocorre uma ligação de um estímulo neutro a um estímulo específico do trauma (PITMAN et al., 2012). Também são observados problemas na extinção dessa memória, processo onde se expõe o indivíduo ao estímulo neutro na ausência do estímulo aversivo, gerando um novo aprendizado, e tal pista não desencadeia mais a resposta de medo (MYERS; DAVIS, 2007).

Distúrbios do sono são muito observados em pacientes com TEPT, com mais sono no estágio 1 e menos sono de ondas lentas, indicando um sono mais superficial, juntamente com a presença de sonhos mais vívidos, observando-se um aumento do sono REM (KOBAYASHI; BOARTS; DELAHANTY, 2007). A reatividade autonômica é um dos indícios mais relatados em portadores de TEPT, sendo evidenciada pelo aumento da frequência cardíaca e na condutância da pele em resposta a sinais traumáticos. Uma sensibilização do sistema nervoso central também é observada, evidenciada por uma hiperexcitabilidade persistente (PITMAN et al., 2012; YEHUDA et al., 2015).

Vários neurotransmissores e fatores neuroendócrinológicos interagem entre si para influenciar o risco ao TEPT. Uma redução na ligação do receptor GABA A foi

observada em todo córtex, hipocampo e tálamo, sugerindo que a função inibitória está globalmente diminuída, havendo um desequilíbrio entre GABA e glutamato no hipocampo, o que promove morte neural após estresse (GAO et al., 2014; GEUZE et al., 2008). É mostrada uma diminuição da ligação do transportador de serotonina na amígdala. O NPY, a dehidroepiandrosterona (DHEA) e o BDNF parecem promover resiliência, ou seja, promovem proteção contra o estresse (PITMAN et al., 2012). Alterações nos receptores opioides também foram observadas, especialmente nos receptores do tipo k-opioides (PIETRZAK et al., 2014). Níveis elevados de catecolaminas também são observados (DASKALAKIS; LEHRNER; YEHUDA, 2013).

Estudos demonstram que o TEPT ocorre frequentemente em distúrbios de dor crônica, com prevalências diferentes entre os diversos distúrbios (FISHBAIN et al., 2016). Além disso, uma inflamação crônica de baixo grau pode ser observada no TEPT, evidenciada pelo aumento dos níveis de interleucina 6, interleucina 1 β , TNF α e interferon γ (PASSOS et al., 2015).

Um estudo com gêmeos mostrou que o risco para TEPT é, em parte, hereditário (AFIFI et al., 2010), e a influência genética pode fazer os indivíduos adotarem comportamentos de maior risco para o desenvolvimento de TEPT. Além disso, foi observado um polimorfismo no gene relacionado ao estresse, FKBP5, que está associado a um risco aumentado de desenvolver TEPT, além de outros transtornos psiquiátricos, em crianças abusadas na infância (BINDER et al., 2008).

A influência no TEPT provavelmente é poligênica, pois já foram identificados 17 variantes genéticas associados ao TEPT, ligados aos sistemas dopaminérgico e serotoninérgico, além de alterações na regulação do eixo HPA, e no sistema noradrenérgico no *locus coeruleus*, e também naqueles que codificam neurotrofinas. Entretanto, nenhum gene candidato único foi ainda determinado (PITMAN et al., 2012).

1.3 Associação entre FM e TEPT

Fica clara a similaridade entre os distúrbios das duas patologias; dessa forma, acredita-se que a FM e o TEPT sejam comorbidades, pelas diversas características fisiopatológicas compartilhadas (COHEN et al., 2002 ; D'AOUST et al., 2017), e

devido ao desenvolvimento de ambas as condições estar amplamente relacionado à exposição a experiências traumáticas antecedentes (NILOOFAR AFARI, SANDRA M. AHUMADA, 2014).

No quadro 1, e na figura 2 a seguir, é possível visualizar que o TEPT e a FM compartilham muitas características, sendo os mesmos elaborados com o intuito de facilitar comparação das características de FM e TEPT, fornecendo fortes evidências de que esses distúrbios são muito similares e precisam ser melhor investigados. A sobreposição de algumas características fisiopatológicas da associação FM-TEPT também foi demonstrada pelos autores COHEN et al. (2002), HAUSER et al (2013) e HÄUSER; ABLIN; WALITT (2015).

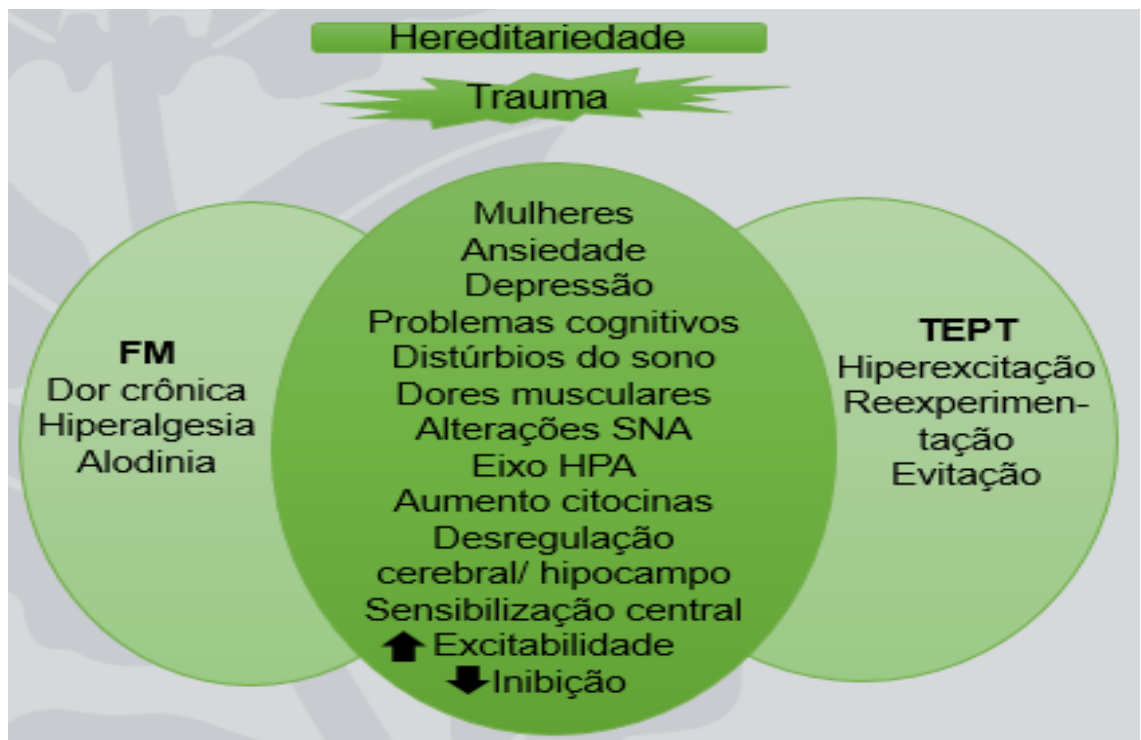


FIGURA 2 - Sobreposição dos sintomas FM e TEPT

Quadro 1. Comparação das características entre FM e TEPT

Fibromialgia	Transtorno de estresse pós-traumático
Dor generalizada, baixa tolerância à dor, hiperalgesia e alodinia, além de sono não restaurador, fadiga, rigidez matinal, e problemas cognitivos (CHOY, 2015; WOLFE et al., 1990).	Ocorre reexperimentação dos sintomas, sintomas de evitação, alterações de humor e cognição e sinais de hiperexcitação (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2013)
Mais prevalente em mulheres (QUEIROZ, 2013).	Mais prevalente em mulheres (KESSLER et al., 1995).
Taxas elevadas de transtornos de humor e ansiedade, o TEPT também é comum (BORCHERS; GERSHWIN, 2015).	O transtorno depressivo tem altas taxas, além dos transtornos de ansiedade (FLORY; YEHUDA, 2015 e RYTWINSKI et al., 2013).
Distúrbio do sono, que se torna mais leve, fragmentado e com diminuição da eficácia (CHOY, 2015).	Ocorre distúrbio do sono, onde ele se torna mais superficial, e em maior tempo em estado de alerta (KOBAYASHI; BOARTS; DELAHANTY, 2007).
Alvo de dores musculares e fadiga (LE GOFF, 2006).	TEPT é frequente nas dores crônicas (FISHBAIN et al., 2016).
Alterações no sistema nervoso autônomo, observado pela diminuição das catecolaminas (norepinefrina permanece normal) e pelo aumento da frequência cardíaca (RIVA et al., 2012).	Reatividade autonômica observada pelo aumento da frequência cardíaca e da condutância da pele em resposta a sinais traumáticos. Os níveis das catecolaminas estão anormais, observado por uma hiper-reatividade noradrenérgica (PITMAN et al., 2012; YEHUDA et al., 2015).
Níveis basais menores de cortisol na maioria dos estudos; entretanto, valores maiores também foram relatados (BORCHERS; GERSHWIN, 2015).	Baixos níveis de cortisol basal (DASKALAKIS; LEHRNER; YEHUDA, 2013).
Citocinas IL-6 e IL-8 encontram-se elevadas (MENDIETA et al., 2016).	Inflamação crônica de baixo grau, evidenciado pelo aumento dos níveis de interleucina 6, interleucina 1 β , TNF α e interferon γ (PASSOS et al., 2015).
Sensibilização central devido à entrada nociceptiva intensa ou prolongada. Nocicepção de tecidos profundos, pois o músculo também auxilia a sensibilização (LÓPEZ-SOLÁ et al., 2017; WOOLF, 2011).	A hiperexcitabilidade observada, devido à hiperatividade noradrenérgica pode refletir uma sensibilização geral do sistema nervoso (PITMAN et al., 2012; YEHUDA et al., 2015).
Neurotransmissão alterada, diminuição da massa cinzenta, alteração na conectividade funcional, resposta aumentada a estímulos dolorosos (JENSEN et al., 2012).	Alteração na consolidação das memórias do medo, e dificuldade na extinção dessas memórias (PITMAN et al., 2012; MYERS; DAVIS, 2007).
Alterações na estrutura e função do cérebro, principalmente na área de processamento da dor (JENSEN et al., 2012).	São observados circuitos cerebrais anormais, ocorrendo uma hiperresponsividade da amígdala e do córtex cingulado anterior dorsal, hiporresponsividade do córtex pré frontal e uma diminuição do volume hipocampal (SHIN; LIBERZON, 2010).
Menor volume hipocampal, desregulação em muitos processos importantes como percepção da dor, regulação do sono, na modulação da resposta ao estresse e também na memória e na cognição (BORCHERS; GERSHWIN, 2015).	Desregulação do hipocampo, com déficits no desempenho da memória e no processamento da informação, extinção do medo e facilitação da resposta neuroendócrina ao estresse (SHIN; LIBERZON, 2010).
Aumento da excitação cerebral, observado pelo aumento de glutamato, substância P, NGF, BDNF, diminuição da função inibitória, observada pela diminuição de GABA, serotonina e dopamina, receptor μ -opioide, norepinefrina permanece normal (BORCHERS; GERSHWIN, 2015; SCHREPF et al., 2016; SLUKA; CLAUW, 2016; RIVA et al., 2012).	Elevação nos níveis de Glutamato, redução receptor GABA A, diminuição da função inibitória, diminuição da serotonina na amígdala, alterações do receptor k opioide (GAO et al., 2014; GEUZE et al., 2008; PIETRZAK et al., 2014).
Agregação familiar, genes envolvidos principalmente nas vias serotoninérgica, adrenérgica e dopaminérgica, além de alguns metabolismos envolvidos na predisposição à hipersensibilidade à dor. A contribuição é heterogênea (BORCHERS; GERSHWIN, 2015).	Envolve múltiplos alelos, cada um com pequenos efeitos, sendo muitos ligados ao sistema dopaminérgico e serotoninérgico, à regulação do eixo HPA, e ao sistema <i>locus ceruleus</i> -noradrenérgico e à codificação das neurotrofinas (PITMAN et al., 2012).

2JUSTIFICATIVA

Existem poucos estudos que avaliem a relação FM-TEPT em toda literatura internacional. Além disso, no Brasil, nenhum trabalho é encontrado e, dentre os trabalhos publicados, alguns apresentam resultados conflitantes ou inconclusivos, além de outros apresentarem um viés de seleção dos dados. Assim, este trabalho se justifica por auxiliar na conexão de dados dos artigos mais relevantes, contribuindo para o conhecimento científico na área específica.

Desta forma, o presente trabalho busca aumentar a base de dados que temos sobre a associação entre a FM e o TEPT. De posse desses dados, será possível fundamentar estudos futuros sobre esses transtornos e sua relação, que podem vir a focar no entendimento e/ou tratamento dessas condições que afetam uma parcela significativa da população mundial, causando prejuízo social, emocional e econômico a incontáveis pessoas.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

O objetivo do presente trabalho é realizar uma revisão de escopo investigando a associação entre a FM e o TEPT.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Buscar mecanismos fisiopatológicos envolvidos tanto na FM quanto no TEPT.
- Verificar se associação da FM e TEPT é uni- ou bidirecional.
- Averiguar os critérios diagnósticos e o número de participantes dos estudos utilizados.
- Investigar se ocorre a associação de FM e TEPT com depressão e ansiedade.
- Analisar as características demográficas na associação FM-TEPT.

4 MÉTODOS

Trata-se de uma revisão bibliográfica de escopo, uma técnica que consiste em cinco etapas: identificação das questões da pesquisa, identificação dos estudos relevantes, seleção dos estudos, mapeamento de dados e o relato de resultados (COLQUHOUN et al., 2014).

Uma busca eletrônica nas bases de dados *PUBMED*, *Scopus*, *Scielo* e *Lilacs*, foi realizada de junho a agosto de 2018. Foi utilizada a combinação das seguintes palavras-chaves: “fibromialgia” e “transtorno de estresse pós-traumático”, “*fibromyalgia*”, “*post-traumatic stress disorder*”.

Uma triagem primária de títulos e resumos foi realizada e, conforme a relevância no estudo, os resultados duplicados foram retirados. Os artigos irrelevantes (que não avaliavam a associação) e demais variantes abordadas pelo trabalho, foram excluídos, assim como os textos incompletos. As bibliografias dos artigos identificados foram consultadas, objetivando detectar estudos relevantes adicionais.

Critérios de inclusão e exclusão

Foi realizada a inclusão de estudos transversais, caso-controle, coorte, revisões sistemáticas, estudos multicêntricos, e multiculturais que avaliem a associação de TEPT e FM. Estudos em português, inglês e alemão foram consultados.

Estudos realizados antes de 1990 foram excluídos, bem como estudos em amostras inferiores a 20 participantes foram desconsiderados, assim como resenhas e editoriais. Estudos que avaliavam somente trauma psicológico, sem relacionar com o subsequente desenvolvimento de TEPT foram excluídos. Estudos que avaliavam TEPT e FM em uma mesma amostra, mas não realizaram a correlação dos dados, foram excluídos.

Foram encontrados 218 artigos nas bases de dados usadas. Destes, 36 foram separados para a completa leitura, dos quais 20 foram incluídos no trabalho. As referências dos trabalhos incluídos foram consultadas, onde dois trabalhos foram separados para completa leitura, mas não foram incluídos na versão final deste documento.

Os dados coletados foram agrupados, comparados e discutidos em relação aos resultados obtidos, tamanho da amostra, critérios de classificação diagnóstica, dados demográficos, porcentagem de associação FM-TEPT, e à verificação de sintomas de FM-TEPT, como depressão e ansiedade.

5 RESULTADOS

Os dados a seguir são referentes à coleta de dados, encontrando-se em seguida a apresentação dos mesmos.

Quadro 2 - Características demográficas em pacientes com associação fibromialgia- transtorno de estresse pós-traumático (FM-TEPT).

Autor	Pais	Idade (média)	Sexo(Fem)	Estado civil	Escolaridade(média)	Emprego
(AMIR et al., 1997)	Israel	TEPT: 34,4 Controle: 36,2	TEPT: 62 % (Fem) 38% (Masc) Controle 65% (Fem) - 35% (Masc)	Casados: TEPT: 62% Controle:78%	12 anos (= grupos)	-
(SHERMAN; TURK; OKIFUJI, 2000)	EUA	TEPT +: 47 TEPT -: 45	TEPT +: 96% TEPT -:97%	Casados: TEPT +: 54% TEPT -: 62% Solteiro:TEPT +:12 % TEPT -: 5%	Colegial: TEPT +: 84% TEPT -: 97%	-
(COHEN et al., 2002)	Israel	FM-TEPT: 46,8 FM sem TEPT:45,3	FM-TEPT: 40,9% FM sem TEPT: 57,6% Masculino	Casados: FM-TEPT : 93,2% FM sem TEPT: 84,8%	FM-TEPT: 11,7 FM sem TEPT:13,1	Empregado: FM-TEPT:59,1% FM sem TEPT:81,8%
(DOBIE et al., 2004)	EUA	TEPT +: 42 TEPT -: 47	100% Feminino	Casado:TEPT +: 42% TEPT -: 52% Divorciados: TEPT +:42% TEPT -:31%	Graduado: TEPT +:34% TEPT -:37%	-
(ROY- BYRNE et al., 2004)	EUA	42 (Toda amostra)	81,26 % Feminino	Casados: 49%	14,7 anos estudo	Empregado: 46 %
(SENG et al., 2005)	EUA	TEPT:Crianças:4,83 Controle 3,38 Adolescentes 12,8 Controles 13,4	100% Feminino	-	-	-
(AMITAL et al., 2006)	Israel	TEPT: 49,7 TDM :46,2 Controle:47,2	100 % Masculino	-	-	-
(ARGUELLE S et al., 2006)	EUA	33 (Toda amostra)	61% Feminino	Casados: 33%	62% educação superior	-
(SENG et al., 2006)	EUA	TEPT: 31 / 30 controle e Menopausa TEPT 62 /72 controle (Anos)	100% Feminino	-	-	-
(JAMIL et al., 2006)	EUA	-	100% Masculino	-	-	-

Continua

Autor	Pais	Idade (média)	Sexo(Fem)	Estado civil	Escolaridade(média)	Emprego
(ABLIN et al., 2008)	Israel	FM-TEPT: 46,8 FM sem TEPT:45,3	FM: 59% FM sem TEPT:42.4 % Feminino	Casado: FM: 93% FM sem TEPT: 85 %	FM: 11,7 FM sem TEPT:13,1 anos estudo	Empregado: FM: 59% FM sem TEPT: 82%
(GALEK et al., 2013)	Alemanha	FM: 52,3	93.9% Feminino	FM: Casado/familia:79.3%	14.9 anos estudo	Empregado: 33%
(HÄUSER et al., 2013)	Alemanha	FM-TEPT: 52,7 FM sem TEPT:51,9	FM-TEPT:95,5% FM sem TEPT: 92,6% Feminino	Casado/familia: FM-TEPT: 79,5% FM sem TEPT:79,2% Sozinho: FM-TEPT: 20,5% FM sem TEPT: 20,8%	Universidade: FM-TEPT :19,5% FM sem TEPT:11,0% Colegial: FM-TEPT:12,1% FM sem TEPT:7,2%	Empregado sem licença: FM-TEPT:28,4% FM sem TEPT: 38,0% Com licença: FM-TEPT:30,8% FM semTEPT 17,1%.
(HÄUSER et al., 2015)	EUA e Alemanha	FM: EUA: 51,9 Alemanha: 50,0	EUA: 95,8% Alemanha:95,8% Feminino	Casado/Familia: EUA: 98,6% Alemanha: 77,5%	Universidade: EUA: 83,8% Alemanha: 16,9%	Empregada: EUA: 50,8% Alemanha: 36,2%
(RUSSEK et al., 2015),	EUA	FM: 40-49	97,6% Feminino	-	-	Empregado integral:35,3% Parcial 11,5% (FM).
(TOUSSAINT; WHIPPLE; VINCENT, 2017)	EUA	FM: 47,0 Controles: 41.1	-	-	-	-
(D'AOUST et al., 2017)	EUA	46,04	100% Feminino	Casados: 38.67% Divorciados: 33.33% Solteiro: 17.33%	Universidade: 48.68%	Empregada integral: 51,43% Parcial:7.14%
(HELLOU et al., 2017)	Israel	FM: 46,6% AR: 59,1 %	FM: 86,7% AR: 87% Feminino	Casado: FM: 41,9% AR: 69,6%	Universidade: FM: 57,3% AR: 26,1%	Empregado integral: FM: 30,7% -AR 21,7%, Parcial FM: 29,3%- AR 13,0%.
(COPPENS et al., 2017)	Bélgica	Acalasia: 53,8% FM: 42,5% FD: 41,9 %	Acalasia: 53% FM: 100% FD:77% Feminino	-	-	Empregado: Acalasia: 55,6% FM: 31,2% FD: 50,9%
(YAVNE et al., 2018)	-	-	-	-	-	-

Quadro 3 - Prevalência de associação fibromialgia- transtorno de estresse pós-traumático (FM-TEPT), sua relação com a depressão e a ansiedade, critérios diagnósticos e eventos traumáticos relatados.

Autor	N	Critério diagnóstico	% sintomas	Depressão/ Ansiedade
(AMIR et al., 1997)	29 pacientes TEPT 37 controles saudáveis	ACR 1990 e DSM-IV	21% tiveram FM no grupo TEPT vs 0% no grupo controle (P:0,005)	Depressão: FM-TEPT 3.1 TEPT sem FM: 1.9 (P:0,02) Ansiedade: FM-TEPT 3.3 TEPT sem FM: 2.0 (P:0,013)
(SHERMAN; TURK; OKIFUJI, 2000)	93 pacientes com FM	ACR 1990 e CR-PTSD	56% dos pacientes com FM tiveram TEPT	Depressão: TEPT +: 69% TEPT -: 51% (NS)
(COHEN et al., 2002)	40 mulheres 37 homens com FM	ACR 1990 e SCID (DSM-IV)	57% dos pacientes com FM tiveram TEPT	Ansiedade: FM-TEPT: 31,3 % FM sem TEPT:20,1% (P<0,0001) Depressão: FM-TEPT: 29,1 % FM sem TEPT: 18,8%(P<0,0001)
(DOBIE et al., 2004)	1935 selecionadas 1259 completou estudo 266 positivas TEPT	Autorelato Diag FM e PCL-C (DSM-IV)	FM no grupo TEPT +: 19.2% vs TEPT -: 8%. (OR:3,00, IC 95%: 1,98-	Depressão: TEPT+: 62.4% TEPT -: 7.8% (OR: 18.9, IC 95%: 13,4-
(ROY-BYRNE et al., 2004)	571 pacientes 34 com FM 325fadiga crônica (FC) 134 FM+ FC	ACR 1990 e DIS (DSM-III)	20% tiveram TEPT no total (OR: 2,8, IC 95 %: 1,6-4,8, P < 0,01)	42% depressão (total) (OR: 1,3, IC 95%: 0,5 a 3,2)
(SENG et al., 2005)	6137 crianças: 647 com TEPT 22 com FM 5013 adolescentes: 1025 com TEPT 112 com FM	CID-9	No TEPT 0,9% crianças tiveram FM (OR: 3,2, IC 95%: 1,3-8,2), já em adolescentes 3,9%, (OR: 2,2, IC 95%: 1,5-3,3)	Depressão: 16.4% em crianças (OR: 26,0, IC 95%: 18,0-37,7) 49.5% em adolescentes (OR: 16,5, IC 95%: 13,8-19,8) Ansiedade: 3.2 % crianças (OR:15,3, IC 95%: 7,5-31,3) e 10% adolescentes (OR: 11,0, IC 95%: 7,6-16,0) com TEPT.
(AMITAL et al., 2006)	55 pacientes TEPT 20 depressão maior 49 controles saudáveis	ACR 1990 e CAPS (DSM-IV)	FM no TEPT: 49% ,com Depressão: 5% e controles: 0% (positivos FM) (P<0,001)	-
(ARGUELLES et al., 2006)	1042 pares de gêmeos monozigóticos 828 dizigóticos	Autorelato com base no London Fibromyalgia Epidemiology Study Screening Questionnaire e IES (DSM-IV)	-	Depressão autoreferida 20% (P <0,01)
(SENG et al., 2006)	2133 TEPT 14948 controles	Diagnóstico CID-9	OR ajustado:1,9 para FM em pacientes com TEPT	Depressão:TEPT 61.7% (P:<.001) Ansiedade:TEPT 30,1% (P:<.001)
(JAMIL et al., 2006)	32 veteranos 19 refugiados iraquianos com TEPT 13 sem TEPT	Questionário departamneto de assuntos veteranos para FM e (PCL-H)	FM com TEPT: 21.1% FM sem TEPT: 15,4% (P:0,163)	-

Continua

Autor	N	Critério diagnóstico	% sintomas	Depressão/ Ansiedade
(ABLIN et al., 2008)	77 participantes: 40 mulheres 37 homens (com FM) 48 controles saudáveis	ACR 1990 e CAPS (DSM III) e questionário (DSM-IV)	57% tiveram FM-TEPT Supressão [F = 5,7, (P <0,02)]	-
(GALEK et al., 2013)	538 pacientes vistos 396 com FM (8 centros de estudo)	Médico do estudo eram livres sobre critério (Dig de FM) e DSM-IV	45,5% apresentaram FM-TEPT (P:0,07)	Depressão: 65,7% (P:0,008) Ansiedade: 67,9% (P: 0,98) (FM)
(HÄUSER et al., 2013)	529 pacientes 329 analisados com FM 395 controles aleatórios	ACR 1990, 2010 ou critério da ASS. Med e científica da Alemanha e DSM-IV	TEPT nos indivíduos com FM:45,3% Controles: 3,0% , não diferindo entre os centro de estudo (P< 0,001)	Potencial depressão: FM-TEPT:77,1% FM-SEM TEPT: 56,0% (P < 0,001)
(HÄUSER et al., 2015)	71 Americanos 71 Alemãs (com FM)	ACR 1990 / 2010 e DSM-IV	24 alemãs e 24 americanos tiveram FM-TEPT	Depressão: EUA 43.9% Alemãs 56.1% (P:0,06) Ansiedade: EUA: 42.2% Alemãs: 57.6% (P:0,06)
(RUSSEK et al., 2015),	1363 responderam, 1125 pessoas tiveram FM	Pesquisa pela internet, FIQR e PC-PTSD	TEPT presente em 60,4% dos entrevistados com FM (P <0,0005)	-
(TOUSSAINT ; WHIPPLE; VINCENT, 2017)	30 pacientes com FM 30 controles	FIQ-R e (PCL-C) baseado no DSM-IV.	FM: Reexperimentação: 7.0 (F: 4.10) Evitação: 10.52 (F: 6,20) Excitação:11.30 [F: 61,88 (P< . 001.)]	Depressão (FM):14.45 -4.20 [F:31.16 (P<.001)] Ansiedade: FM: 5.36 Controle: 1,63 [F:13,06 (P<.001)]
(D'AOUST et al., 2017)	76 militares aposentadas	LFESSQ-6 e PCL-M	56,6% FM positivo e desses 26,32% tiveram TEPT; [F (1,73): 11,5, p <0,001] e [F(1,73):16,48, p <0,0001].	Provável depressão: 65% , associação FM com Depressão (P<0,0001)
(HELLOU et al., 2017)	75 pacientes com FM 23 com AR	Avaliação gravidade (WPI),(SSS) e FIQ; Aceitos ACR 1990, 2010 e 2011; e DSM-IV.	TEPT em 37,3% pacientes com FM, comparado com 8,7% AR (P = 0,009) (OR: 6,3, IC 95%: 1,4 a 28,7)	Depressão: FM:58.7% AR:21.6% (P: 0,008) (OR: 4.0, IC 95%: 1,4-11,3) Ansiedade: FM:78. 7% AR: 52.2% (P: 0,02) (OR:3.4 IC 95%: 1,3-9,1)
(COPPENS et al., 2017)	154 mulheres com FM- CWP 83 com FD 53 com acalasia.	ACR-1990, consulta clínica, CWP; e PTSD-ZIL.	TEPT: 26,0% na FM/CWP 4,9% em FD 12,2% na acalasia (P<0,001).	-
(YAVNE et al., 2018)	-	-	-	-

DSM-IV - Quarta Edição; CR-PTSD - Escala de TEPT relacionada ao crime; SCID - Entrevista Clínica Estruturada para o DSM-IV; DIS - Versão III-A é uma entrevista altamente estruturada que utiliza um algoritmo de computador baseada no DSM-3 para TEPT e depressão; CAPS - Entrevista estruturada aplicada pelo médico, mede a frequência e intensidade do TEPT; PCL-C - Checklist para TEPT aplicado para traumas; PCL-M - específico para experiências militares; CID 9 - Classificação internacional de doenças, 9ª edição; FIQR - Questionário de impacto de fibromialgia revisado; LFESSQ-6 - Questionário que avalia dor e fadiga; WPI - Índice de dor generalizada; SSS - Pontuação da Gravidade de sintomas; TEPT+: TEPT positivo, TEPT- :TEPT negativo, FD: dispepsia funcional,AR: Artrite Reumatóide.

AMIR et al. (1997) verificaram as diferenças no grupo TEPT em relação a pacientes com e sem FM. Desta forma, 21% dos pacientes apresentaram uma associação significativa de FM-TEPT *versus* (vs) 0% no grupo controle saudável. Na associação FM-TEPT ocorre um aumento significativo dos sintomas como rigidez matinal, fadiga, distúrbios do sono, dor de cabeça e parestesias, todos com ($P < 0,0001$), além de edema articular ($P < 0,01$), em relação ao grupo controle, sendo apenas não significativo para a sintomatologia de dor. Uma menor qualidade de vida também pode ser observada entre os participantes com a associação FM-TEPT ($P < 0,0001$), e um maior comprometimento físico. Uma maior sensibilidade também pode ser observada na associação FM-TEPT em relação ao TEPT sem FM, ($P < 0,002$). A depressão foi significativamente superior no grupo com FM-TEPT (51.6%) vs o grupo com somente TEPT (8,26%; $P < 0.02$), algo também observado na ansiedade, respectivamente (55 %) *versus* (8,69 %; $P < 0.013$). Um aumento significativo foi observado na fobia ($P < 0,001$), entretanto, a evitação, a somatização e a instrução permaneceram inalteradas em indivíduos com FM-TEPT vs TEPT sem FM. Os grupo TEPT, no entanto, apresentou diferença significativa, tendo valor inferior apenas na porcentagem de indivíduos casados.

COHEN et al. (2002) avaliaram a prevalência de TEPT em pacientes com FM, onde 57% dos pacientes com FM apresentaram TEPT. Na associação FM-TEPT foram encontrados níveis significativos maiores de depressão e ansiedade ($P < 0,0001$), além de evitação, hiperexcitabilidade, reexperimentação, em relação a FM sem TEPT. Os eventos traumáticos mais relatados foram morte súbita inesperada de um amigo próximo ou parente (35%), diagnóstico de uma doença que ameaça a vida (12%) e violência familiar (9%). Apenas a porcentagem de emprego foi significativamente menor no grupo FM-TEPT vs FM sem TEMP ($P < 0,031$), o funcionamento físico também se mostrou significativamente inferior no grupo FM-TEPT ($P < 0,011$). Em relação ao sexo, a única diferença significativa em indivíduos com FM-TEPT foi um aumento do número de eventos traumáticos no passado em mulheres, em relação aos homens.

DOBIE et al. (2004) verificaram o auto relato de problemas em mulheres com triagem para TEPT do Departamento para Assuntos de Veteranos (EUA), das participantes dos estudos, onde 21% foram positivas para TEPT. O aumento de FM pode ser observado em 19,2% dos indivíduos com TEPT, enquanto nos indivíduos sem TEPT a FM ficou em 8%. O aumento de depressão foi observado em indivíduos

com TEPT (62,4%) em relação aos sem TEPT (7,8%), além da associação do TEPT a outros problemas psiquiátricos e problemas físicos. As mulheres com TEPT eram mais jovens e mais suscetíveis a ser divorciados que as mulheres sem TEPT

AMITAL et al. (2006) estudaram a comorbidade FM-TEPT em homens, após um evento traumático inicial definido, verificando que 49% dos pacientes com TEPT também apresentaram FM, 5% tinham depressão e nenhum dos controles teve FM (Figura 3). Pode-se verificar que indivíduos com TEPT tiveram um aumento da sensibilidade à dor, apresentando desde uma sensibilidade leve até uma extrema, enquanto os controles e pacientes com depressão apresentaram apenas baixa sensibilidade. Mais distúrbios de sono foram observados nos pacientes com TEPT e também nos com FM, além de uma pior qualidade de sono. Pode-se observar também na associação FM-TEPT sintomas pós traumáticos mais graves, atribuídos principalmente à reexperimentação ($P < 0,05$) e o combate foi o pior evento traumático relatado entre os pacientes. Um pior funcionamento profissional foi notado em pacientes com TEPT, e a diferença média de pontuação na escala profissional entre pacientes com TEPT e controles foi de 9,6% e com pacientes com depressão foi de 1,9%; ($P < 0,001$ e $P < 0,001$, respectivamente), como pode visualizado na Figura 3.

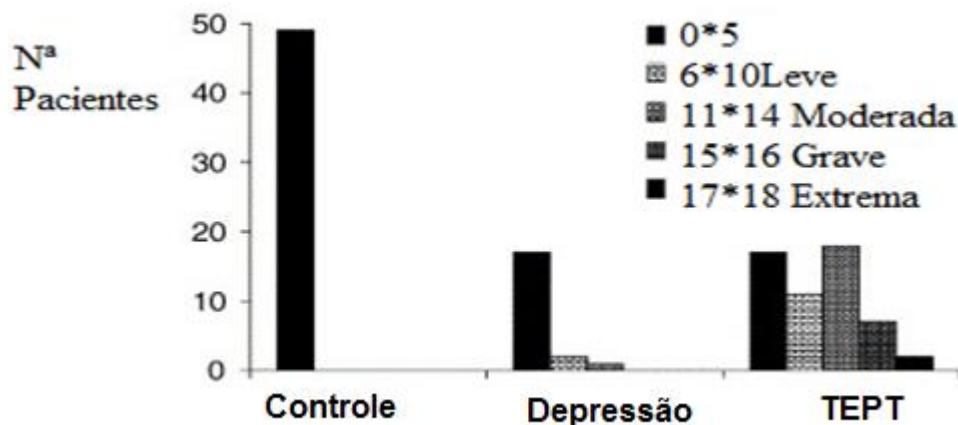


Figura 3 - Nível de sensibilidade em indivíduos com FM-TEPT -- Distribuição de *tender points* (TP) entre os diferentes grupos: Os padrões de agregação foram definidos da seguinte forma: 0 a 5: limite de TP, 6 a 10: sensibilidade leve, 11 a 14: sensibilidade moderada, 15 a 16: sensibilidade grave, 17 a 18: sensibilidade extrema. Indivíduos com FM apresentam uma maior sensibilidade à dor, em comparação com os controles e com a depressão (AMITAL et al., 2006).

ARGUELLES et al. (2006) investigaram a participação de fatores familiares / genéticos na associação FM-TEPT, utilizando gêmeos monozigóticos e dizigóticos. Encontrou-se uma forte associação de TEPT com a presença de dor crônica generalizada; entretanto, a associação entre TEPT e FM não pode ser confirmada por influências genéticas.

HÄUSER et al. (2013), estudaram a associação entre TEPT e FM em 8 centros de estudos, demonstrando que experiências traumáticas antecedem a dor crônica generalizada em 66,5% dos pacientes. Em 29,5% dos pacientes a sintomatologia de TEPT ocorreu após a FM e, em 4% dos casos, FM e TEPT ocorreram no mesmo ano, indicando que pacientes com FM são mais suscetíveis a sofrerem eventos traumáticos na vida, em relação aos controles. A prevalência de TEPT em pacientes com FM foi de 45,3% vs 3,0% no grupo controle, não ocorrendo diferença na prevalência de TEPT entre os diferentes centros de estudo utilizados no estudo. Indivíduos com FM-TEPT tiveram um aumento significativo de transtorno depressivo potencial (77,1%), em relação a indivíduos com FM sem TEPT (56,0%); ($P < 0,001$). Pacientes com associação FM-TEPT relataram mais locais de dor, maior sofrimento somático e psicológico e maior incapacidade, além de serem frequentemente desempregados ou em licença médica.

ROY-BYRNE et al. (2004) avaliaram a FM e a fadiga persistente, juntamente com uma avaliação mental, verificando a existência de TEPT. A prevalência de associação FM-TEPT foi de 20% (OR: 2,8, IC 95%: 1,6-4,8, $P < 0,01$) ao ajustar para depressão como comorbidade (OR: 1,3, IC de 95% 0,5-3,2).

SHERMAN, TURK e OKIFUJI (2000) avaliaram os sintomas de TEPT em pacientes com FM, demonstrando uma associação FM-TEPT de 56%. Pacientes com FM-TEPT apresentaram níveis mais altos de dor, interferência na vida funcional, incapacidade e desconforto emocional. Uma maior sintomatologia depressiva foi notada em pacientes com TEPT (69%) vs sem TEPT (51%), mas a diferença não foi significativa entre os grupos. Os indivíduos com TEPT, por outro lado, apresentavam menor nível educacional. No estudo foi demonstrado que, apesar das diferenças existentes em portadores de FM com e sem TEPT, não houve diferenças significativas no tratamento desses indivíduos, como pode ser verificado no quadro 4.

Quadro 4– Tratamento em indivíduos que possuem fibromialgia (FM) com e sem transtorno de estresse pós-traumático (TEPT)

Variável	TEPT – (%)	TEPT + (%)	Valor <i>p</i>
Sedativos/hipnóticos	26	33	NS
Antidepressivos	53	48	NS
Relaxantes musculares	11	20	NS
Opioides	13	23	NS
Medicamentos para dor OTC	79	73	NS
Quiropraxia	33	46	NS
TENS	32	46	NS
Bloqueio do nervo	19	22	NS
Psicoterapia	22	36	NS
Fisioterapia	67	64	NS

NS = não significativo; OTC = *over the counter* (sem receita); TENS = *transcutaneous electrical nerve stimulation* (estimulação transcutânea elétrica do nervo)

Comparação do histórico de tratamento entre os grupos TEPT+ e TEPT-. Apesar dos grupos diferirem nas variáveis clínicas, eles não receberam um tratamento diferente ou adicional em relação aos indivíduos com TEPT - (SHERMAN; TURK; OKIFUJI, 2000).

RUSSEK et al. (2015) avaliaram as fontes de medo relacionados ao movimento em pacientes com FM, observando-se cinesiofobia, vertigem, medo de cair e uma alta prevalência de TEPT na população com FM (60.4%). Usando dados do *National Health Survey*, a população estudada foi comparada com a população em geral, e se observou limitações funcionais típicas de pessoas com mais de 75 anos de idade nos indivíduos do estudo.

D'AOUST et al. (2017) realizaram um trabalho com mulheres militares aposentadas participantes da Guerra do Golfo, encontrando uma relação causal entre TEPT e FM. A prevalência dos participantes do estudo ficou em 56% para FM, e, desses, 26,32% tiveram TEPT. Apenas 14.42% dos participantes realmente foram para a Guerra do Golfo, sugerindo que um gatilho ou fator de risco diferente da participação na guerra possa ser o responsável pelos sintomas de FM e na saúde mental como um todo. Dentre estes, o assédio moral na vida militar ficou em 70% e a agressão sexual no exército em 32.9%. Uma associação significativa entre FM com depressão foi também observada ($P < 0,0001$). Também houve associação significativa entre a dificuldade para dormir no grupo FM e a qualidade de vida. Mais

da metade das mulheres com trauma sexual militar tiveram um rastreamento positivo para FM mais tarde. Assim, o trauma sexual pode ser considerado um fator de risco para a FM (HÄUSER et al., 2011).

SENG et al. (2005) realizaram um estudo com crianças (0-8 anos) e adolescentes (9-17 anos) diagnosticados com TEPT, avaliando comorbidades físicas destas. O TEPT está associado ao aumento de chance de uma série de condições adversas à saúde em ambas as faixas etárias, incluindo a associação FM-TEPT, sendo esta de 0.9% para crianças e 3.9% para adolescentes, estando significativamente associada somente ao TEPT complexo (TEPT complicado por um transtorno dissociativo, ou diagnóstico de transtorno de personalidade limítrofe). Já a depressão estava associada ao TEPT (16.4%) vs controles (0,7%) em crianças e nos adolescentes com TEPT (49.5%) vs controles (5,6%). Já a ansiedade mostrou prevalência maior no TEPT (3.2 %) vs controles (0.2%) em crianças e no TEPT (10%) vs controles (1.0%) em adolescentes. As crianças com TEPT eram um pouco mais velhas que os controles (4,83 *versus* 3,38 anos), já os adolescentes com TEPT eram mais novos (12,8 *versus* 13,4 anos) que os controles. Os eventos mais traumáticos relatados pelas crianças e adolescentes foram estupro, ferimento infligido, agressão sexual, e diagnóstico de câncer.

HELLOU et al. (2017) avaliaram a associação entre maus tratos na infância e adversidades em pacientes com FM e artrite reumatoide (AR), uma doença reumática crônica, que aparece mais tarde na vida. O TEPT foi significativamente mais comum em pacientes com FM (37,3%), em comparação com AR (8,7%; $P < 0,009$). Os indivíduos com FM apresentaram um índice de incapacidade de dor superior aos pacientes com artrite reumatoide ($P < 0,003$) e uma maior quantidade de problemas psicológicos ($P < 0,005$), assim como níveis significativamente maiores de depressão e ansiedade. Maus tratos na infância como negligência e abuso emocional foram relatados com maior frequência na FM em relação à artrite reumatoide. O nível de escolaridade foi significativamente superior entre os indivíduos com FM, em relação aos com artrite reumatoide.

COPPENS et al. (2017) investigaram a prevalência de TEPT e as adversidades na infância em pacientes com FM e dor generalizada crônica (CWP), comparando-os aos pacientes com dispepsia funcional e acalasia (considerado o grupo controle). Indivíduos com FM/CWP, que sofreram adversidades na infância relataram maiores taxas de TEPT (34%) vs (17.9%) os que tiveram FM-TEPT sem

adversidade, além de maior gravidade. A prevalência média do TEPT foi de 26,0% em FM/CWP, 4,9% em dispepsia funcional e 12,2% em acalasia ($P < 0,001$). Apenas o TEPT, não as adversidades na infância, foi relacionado com a intensidade da dor na FM. Eventos traumáticos como abuso físico, sexual e emocional, e negligência física e emocional foram observados. Pacientes com FM apresentavam significativamente menores taxas de emprego (31,2%), em relação à dispepsia funcional (50,9%) e à acalasia (55,6%; $P < 0,001$). Uma diferença significativa pode ser observada na variável idade ($P < 0,001$) para FM e FD em relação à acalasia.

HÄUSER et al. (2015) realizaram um estudo transcultural, verificando a associação entre FM, maus tratos na infância e traumas psicológicos ao longo da vida. Não houve diferenças significativas entre americanos e alemães no desenvolvimento de provável depressão, ansiedade e TEPT. O relato de eventos traumáticos não diferiu entre os grupos quanto à violência física severa, estupro, abuso sexual na infância, testemunho de um evento grave, ou de outro evento severo na vida. A diferença significativa pôde ser observada no aumento do número de acidentes severos em pacientes dos EUA. O nível educacional diferiu entre os grupos, nos EUA 83,8% frequentaram a Universidade vs 16,9% dos alemães com FM. Os participantes dos EUA eram mais propensos a ter um parceiro ou viver em família (98,6%), trabalhar (50,8%) ou receber pensão por incapacidade (32,4%) do que os alemães (77,5%, 36,2% e 18,3%, respectivamente).

SENG et al. (2006) avaliaram os padrões de comorbidade física em pacientes com TEPT em relação a controles selecionados aleatoriamente sem diagnóstico de TEPT. Destes, a OR foi de 1.9 para FM em pacientes com TEPT. Pacientes com TEPT apresentaram depressão (61.7%) vs (9.4%) no grupo controle, e ansiedade no grupo TEPT (30,1%) vs (4,7%) o grupo controle, ambos estatisticamente significativos. Quanto à idade, as mulheres com TEPT na menopausa eram em média 10 anos mais novas que os controles (62 anos *versus* 72 anos, respectivamente), já as mulheres na idade reprodutiva diferiram apenas em apenas um ano (31 anos no TEPT *versus* 30 anos no controle), ambos resultados estatisticamente significativos ($P < 0,001$).

JAMIL et al. (2006) avaliaram o estado de saúde de veteranos da Guerra do Iraque, realizado em 32 participantes masculinos, onde 19 participantes apresentaram TEPT vs 13 que não apresentaram, e destes 21.1% vs 15.4%,

respectivamente, também apresentaram FM, não apresentando diferença significativa entre os grupos ($P < 0,163$). Entretanto, foi possível notar, de uma maneira geral, que o grupo TEPT apresentava níveis mais elevados de dor em comparação ao grupo não TEPT.

ABLIN et al. (2008) avaliaram os estilos de enfrentamento em pacientes com FM com e sem TEPT, e 57% mostraram associação FM-TEPT. Apenas a taxa de emprego mostrou ser significativamente inferior na comorbidade FM-TEPT (59%) vs FM sem TEPT (82%; $P < 0,031$). Um pior funcionamento físico foi encontrado na associação FM-TEPT, em relação à FM sem TEPT ($P < 0,011$). Apesar de não significativo, pode-se observar que indivíduos com FM-TEPT apresentavam uma maior tendência a serem casados, e apresentarem menos anos de educação.

GALEK et al. (2013) avaliaram a presença de TEPT e outros distúrbios mentais na FM em 8 centros de estudo da Alemanha. A associação FM-TEPT estava presente em 45% dos participantes, a depressão em 65,7% e a ansiedade em 67,9%. Não houve diferença significativa no sexo e idade entre os grupos. Menos da metade dos pacientes com FM ainda estavam empregados. O trauma foi relatado em, pelo menos, 67% dos pacientes.

TOUSSAINT, WHIPPLE e VINCENT (2017) estudaram a sintomatologia de TEPT em pacientes com FM. Um aumento de sintomas de TEPT foram encontrados em indivíduos com FM, apresentando significativamente maior evitação na FM (11.30) vs (6.27) nos controles ($P < 0,001$), não diferindo quanto à evitação e à reexperimentação, em relação aos controles saudáveis. Também se observou um aumento significativo na depressão nos indivíduos com FM, em relação aos controles.

YAVNE et al. (2018) fizeram uma revisão sistemática referente à antecipação de traumas físicos e psicológicos no desenvolvimento da FM, demonstrando que, na maioria dos estudos, os eventos fisicamente traumáticos foram significativos para o desenvolvimento da FM, além de mostrar um efeito mediador do TEPT.

Quanto ao país onde os estudos foram realizados, a maioria ocorreu nos Estados Unidos (55%), um deles em conjunto com a Alemanha, onde também mais 3 estudos foram realizados, totalizando 15%, em Israel 5 estudos foram realizados (25%), e na Bélgica apenas um estudo foi realizado, representando 5% do total.

6 DISCUSSÃO

Em relação à associação FM-TEPT, AMIR et al. (1997) e DOBIE et al. (2004) estudaram indivíduos com TEPT e o conseqüente desenvolvimento de FM; foram encontradas taxas semelhantes de FM próximas a 20% no grupo TEPT. Entretanto, JAMIL et al. (2006) apesar de encontrarem taxas parecidas, não encontraram diferenças significativas, provavelmente devido ao baixo número de participantes do estudo. Já AMITAL et al. (2006) e SENG et al. (2006) encontraram valores muito superiores, quase o dobro dos estudos anteriores, podendo-se notar que em AMITAL et al. (2006) todos os participantes foram submetidos a um evento traumático intenso definido, em um estudo realizado com ex-combatentes do exército.

O estresse crônico pode alterar vários hormônios e neurotransmissores, causar mudanças endócrinas, ou outros mecanismos presentes na FM, manifestando a sintomatologia da FM (GUPTA; SILMAN, 2004). Desta forma, acredita-se que um estresse mais intenso possa ter um efeito mais exacerbado para o desenvolvimento da FM, aumentando conseqüentemente sua prevalência. O estudo de ABLIN et al. (2010) mostra que, mesmo seis décadas após o fim da Segunda Guerra Mundial, houve um aumento tanto no TEPT quanto na FM em ex-combatentes, mostrando que o estresse pode ter um efeito importante nessas doenças.

A prevalência de TEPT na população com FM apresentou bastante variação, RUSSEK et al. (2015) relataram taxas em 60%; já COHEN et al. (2002), ABLIN et al. (2008) e SHERMAN, TURK e OKIFUJI (2000) relataram valores próximos a 57%. No entanto, HÄUSER et al. (2013) e GALEK et al. (2013) mostraram prevalências iguais na faixa de 45%; e HELLOU et al. (2017) encontraram uma prevalência de 37,3%, enquanto COPPENS et al. (2017), assim como D'AOUST et al. (2017), apresentaram uma prevalência na faixa de 26%. No entanto, ROY-BYRNE et al. (2004) mostraram prevalência na faixa dos 20%. Observou-se que o tipo de critério diagnóstico utilizado pode ter contribuído para a diferença nos resultados, pois os autores com prevalências mais altas utilizaram a ACR 1990, ou critérios de sensibilidade e especificidade similares para diagnosticar a FM, enquanto os demais

autores utilizaram outros critérios além do diagnóstico da ACR 1990, com exceção de ROY-BYRNE et al. (2004), podendo assim termos uma subnotificação de FM.

Dessa forma, pode-se verificar que a associação é bidirecional, pois pode se verificar em indivíduos que primariamente apresentaram TEPT desenvolveram FM subsequentemente, e o mesmo ocorreu com a FM, onde os indivíduos primeiro desenvolveram FM e então TEPT.

Pode-se verificar que as adversidades na infância contribuíram para o desenvolvimento subsequente da associação FM-TEPT, como verificado nos estudos de COPPENS et al. (2017), HELLOU et al. (2017) e HÄUSER et al. (2015). No entanto, não se pode deixar de considerar que os participantes podem ter sofrido mais eventos traumáticos ao longo da vida, pois todos eram maiores de 18 anos quando da realização das pesquisas e eventos posteriores na vida também poderiam ter contribuído para a ocorrência dessas doenças. Já SENG et al. (2005) verificaram que a associação FM-TEPT também ocorre em crianças e adolescentes.

Alguns autores encontraram uma associação significativa entre FM-TEPT e depressão, em relação aos indivíduos com FM sem TEPT (HÄUSER et al., 2013; COHEN et al., 2002), enquanto outros como AMIR et al. (1997) encontraram uma associação com depressão, em relação a indivíduos com TEPT sem FM. Outros autores também encontraram uma associação com ansiedade e, curiosamente, esses foram os únicos autores que realmente avaliaram a relação FM-TEPT e depressão (AMIR et al., 1997; COHEN et al., 2002). Os demais autores avaliaram a relação somente com FM ou TEPT. Entretanto, observamos que, em certa porcentagem, o TEPT ou FM sempre estavam associados, mesmo quando os dados foram relatados como só TEPT ou FM.

Já outros autores encontraram uma correlação entre TEPT e depressão, demonstrando que esse distúrbio é comum em comorbidade com o TEPT (DOBIE et al., 2004; SENG et al., 2006; SENG et al., 2005; SHERMAN; TURK; OKIFUJI, 2000), assim como já demonstrado em outros estudos (FLORY; YEHUDA, 2015 e RYTWINSKI et al., 2013). A este respeito, HELLOU et al. (2017) verificaram que os seus grupos de FM apresentavam-se significativamente mais depressivos e ansiosos, algo também observado por TOUSSAINT; WHIPPLE; VINCENT (2017), GALEK et al., (2013) e D'AOUST et al. (2017), que não avaliaram ansiedade. No entanto, pode-se verificar em outros estudos que indivíduos com FM apresentam

uma maior tendência de serem depressivos e ansiosos (BERNIK; SAMPAIO; GANDARELA, 2013; CHANG et al., 2011; LUCIANO et al., 2014).

O TEPT compartilha correlações genéticas com a depressão (SMOLLER, 2016), assim como a FM já foi correlacionada com a depressão (MALETIC; RAISON, 2009), ocorrendo uma certa sobreposição destas síndromes. ARGUELLES et al., (2006) verificaram que a associação genética entre FM e TEPT não pode ser confirmada, apesar da sobreposição de diferentes variantes genéticas entre FM e TEPT ocorrer, assim como visto por outros autores (PITMAN et al., 2012; BORCHERS; GERSHWIN, 2015). Assim, é provável que variações multifatoriais sejam as responsáveis pelo desencadeamento da associação FM-TEPT, com interferência de fatores ambientais e individuais e sociais.

Indivíduos com FM tiveram maiores níveis de evitação, hiperexcitabilidade e reexperimentação (COHEN et al., 2002), sintomatologias características do TEPT, já AMITAL et al. (2006) somente notaram o aumento da reexperimentação, enquanto outros autores verificaram apenas um aumento na evitação (AMIR et al., 1997; TOUSSAINT; WHIPPLE; VINCENT, 2017). Já indivíduos com TEPT apresentaram um maior comprometimento físico quando o TEPT estava associado a FM (COHEN et al., 2002; ABLIN et al., 2008; AMIR et al., 1997), uma maior sensibilidade (AMITAL et al., 2006; AMIR et al., 1997), e mais dor (JAMIL et al., 2006; COPPENS et al., 2017; HELLOU et al., 2017; HÄUSER et al., 2013; ARGUELLES et al., 2006; AMIR et al., 1997). Segundo SHARP & HARVEY (2001), a dor crônica e o TEPT seriam um ciclo mútuo, onde a dor crônica serviria como um estímulo para o evento traumático, e o TEPT pioraria a dor.

Uma menor qualidade de vida foi relatada por alguns pesquisadores (AMIR et al., 1997; D'AOUST et al., 2017) em pacientes com TEPT e na associação FM-TEPT, respectivamente (CARTA et al., 2018). Problemas de sono também foram relatados no TEPT, na FM e na associação FM-TEPT (AMITAL et al., 2006; D'AOUST et al., 2017; AMIR et al., 1997), respectivamente, demonstrando que nesses distúrbios é comum a associação com problemas de sono, como já verificado por outros autores na FM (CHOY, 2015) e no TEPT (KOBAYASHI; BOARTS; DELAHANTY, 2007).

Os indivíduos dos EUA parecem ser mais suscetíveis a acidentes, em relação aos alemães, não diferindo nos demais traumas (HÄUSER et al., 2015). E os

eventos traumáticos mais relatados no trabalho foram o abuso sexual, abuso emocional, a negligência física e emocional, combate, diagnóstico de uma doença que ameace a vida e a morte súbita de alguém próximo.

Os únicos autores que observaram os dados demográficos na associação FM-TEPT foram COHEN et al. (2002), ABLIN et al. (2008), e HÄUSER et al. (2013), onde uma maior tendência à associação FM-TEPT foi notada no sexo feminino, algo também observado nos demais trabalhos. Este dado é, de certa forma, esperado, pois a FM e o TEPT são doenças características por se manifestarem com maior prevalência no sexo feminino (WHITE et al., 1999; KESSLER et al., 1995).

Segundo alguns autores, menores taxas de emprego em pacientes com FM-TEPT são encontradas (COHEN et al., 2002; ABLIN et al., 2008; HÄUSER et al., 2013). Outros pesquisadores também observaram o mesmo em pacientes com FM (COPPENS et al., 2017; HELLOU et al., 2017; RUSSEK et al., 2015, HÄUSER et al., 2015; GALEK et al., 2013), resultado já mostrado em outros estudos com FM (PALSTAM; MANNERKORPI, 2017). Em um estudo realizado no Brasil em indivíduos com FM foi possível observar que a taxa de emprego encontrava-se na faixa de 31% (REZENDE et al., 2013) e que no período de 2006 a 2015 mais de 95 mil benefícios por invalidez foram concedidos a trabalhadores brasileiros por essa razão (GOMIDES et al., 2018). Assim, pôde-se verificar que as taxas de emprego são ainda mais inferiores quando ocorre a associação FM-TEPT, em relação a FM sem TEPT, gerando, conseqüentemente, mais custos assistenciais e mais benefícios por invalidez.

Está descrito na literatura que a FM atinge preferencialmente populações da meia idade (QUEIROZ, 2013), verificando-se, neste estudo, que a média de todos os grupos permanece entre 40-52 anos de idade, exceção encontrada em três estudos que permaneceram na faixa de 30 anos em grupos TEPT (AMIR et al., 1997; SENG et al., 2006; ARGUELLES et al., 2006), além do estudo de SENG et al. (2005) realizado com crianças e adolescentes. A escolaridade diferiu principalmente em aspectos transculturais (HÄUSER et al., 2015), onde se verificou grandes diferenças entre a Alemanha e os EUA, onde os indivíduos com FM tinham maior nível de graduação que os pacientes com artrite reumatoide (HELLOU et al., 2017).

Em relação ao tratamento de FM e TEPT, estes são muito similares na prática clínica, consistindo na indicação de inibidores seletivos de recaptção de serotonina, inibidores de recaptção de serotonina e noradrenalina, inibidores da

monoaminoxidase, antidepressivos tricíclicos, e anticonvulsivantes como a pregabalina, entre outros fármacos, além de terapias associadas como a terapia cognitivo comportamental, assim como a prática de exercícios físicos para auxiliar no tratamento. Entretanto, a parcela de pacientes que responde a esses tratamentos são limitados, necessitando um tratamento muitas vezes individualizado para melhor atender às necessidades do paciente, obtendo-se assim uma resposta parcial dos sintomas (FROMMBERGER; ANGENENDT; BERGER, 2014; BORCHERS; GERSHWIN, 2015; ARNISON et al., 2007), o que auxilia a justificar porque RUSSEK et al (2015) não encontraram diferenças significativas no tratamento, como pode ser observado no quadro 4.

Pode-se verificar que esse último estudo apresenta algumas limitações, primariamente por apresentar dados referentes a somente cinco países, com EUA e Israel correspondendo a mais de 75% da população estudada. Como Israel é um país caracterizado por fortes características culturais, étnicas e religiosas, COHEN e KIRCHMEYER (1994) chamam a atenção que isto pode influenciar na validade transcultural dos resultados. Por outro lado, os EUA, uma das lideranças em estudos com TEPT, e um país mais liberal em termos de costumes, lidera com mais de 50% dos estudos na área. Assim, verifica-se que os estudos em nível mundial são bastante limitados, sendo que no Brasil nenhum trabalho foi publicado à respeito. Além disso, alguns diagnósticos utilizados nos estudos podem ter influenciado os resultados dos estudos em particular.

Entretanto, HÄUSER et al. (2015) não encontraram diferenças significativas no desenvolvimento de provável depressão, de ansiedade e de TEPT entre americanos e alemães, mostrando uma prevalência similar, podendo desta forma existir uma validade transcultural nos resultados encontrados pelos diferentes pesquisadores nos diferentes países. Entretanto, quando se compara esses países com o Brasil, percebe-se uma grande diferença social, cultural e econômica. Isso mostra que estudos a esse respeito precisam ser realizados no Brasil, levando em consideração os altos índices de criminalidade e violência urbana que aqui se encontram, podendo ocasionar um aumento da prevalência dessas doenças, como já mostrado para o TEPT (ANDREOLLI et al., 2009; BRESSAN et al., 2009; MARI et al., 2008; RIBEIRO et al., 2009; SILVA-MANOEL et al., 2013).

7 CONCLUSÃO

Uma sobreposição de várias características fisiopatológicas entre a FM e o TEPT pôde ser observada na presente revisão da literatura. Entretanto, cada doença apresenta suas particularidades, embora apresentem muita similaridade. Dessa forma, fica claro que mais estudos são necessários para um melhor entendimento desses mecanismos fisiopatológicos compartilhados.

Concluimos que a associação entre FM-TEPT pôde ser verificada. A associação FM-TEPT ocorreu tanto em indivíduos que primariamente apresentaram FM, quanto em indivíduos que primariamente apresentaram TEPT, onde os diferentes grupos apresentarem valores significativos na sua prevalência. Os indivíduos com FM apresentaram maior sintomatologia de TEPT, já com indivíduos com TEPT apresentaram mais dor, sensibilidade e um pior funcionamento físico. Assim, acreditamos que a FM é um fator de risco para o TEPT e o TEPT um fator de risco para FM, mostrando, portanto, uma associação bidirecional, como sugerido por HAUSER et al. (2013).

Os dados demográficos para estabelecer relações realmente confiáveis quanto à associação FM-TEPT, no entanto, foram muito limitados, mas servem como embasamento para futuras pesquisas, pois muitos autores coletaram os dados demográficos em grupos com FM sozinha ou só com TEPT e é muito provável que no meio desses grupos houvessem indivíduos que apresentavam a associação, porém, os dados não foram considerados como tal. Desta forma, o grupo FM-TEPT permaneceu com pouquíssimos trabalhos, impossibilitando estabelecer relações com maior nível de confiabilidade. Por isso, recomendamos um melhor desenho de trabalhos futuros, para que possa haver uma melhor perspectiva epidemiológica da associação FM-TEPT.

A menor taxa de emprego observada na associação FM-TEPT e na FM sozinha pode representar mais pagamentos por incapacidade, gerando mais custos governamentais. A associação FM-TEPT também apresentou uma maior demanda por auxílio e/ou suporte familiar. Além disso, observou-se mais problemas de sono e uma pior qualidade de vida na associação FM-TEPT, e a depressão encontrou taxas mais altas nesses indivíduos.

Acreditamos que melhores estratégias clínicas para lidar com o trauma e/ou estresse evitariam, em parte, a progressão destes para a associação FM-TEPT, reduzindo assim a sua prevalência, prevenindo dessa forma vários problemas

associados. No entanto, como já colocamos anteriormente, mais estudos precisam ser realizados para que se possa ter melhores estratégias terapêuticas para essas doenças.

8 REFERÊNCIAS

ABLIN, J. N. et al. Coping styles in fibromyalgia: effect of comorbid posttraumatic stress disorder. **Rheumatology International**, v. 28, n. 7, p. 649–656, 6 maio 2008.

ABLIN, J. N. et al. Holocaust survivors: the pain behind the agony. Increased prevalence of fibromyalgia among Holocaust survivors. **Clinical and Experimental Rheumatology**, v. 28, n. 6 Suppl 63, p. S51-6, 2010.

AFIFI, T. O. et al. The role of genes and environment on trauma exposure and posttraumatic stress disorder symptoms: A review of twin studies. **Clinical Psychology Review**, v. 30, n. 1, p. 101–112, 1 fev. 2010.

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. In: **Fifth Edition**, 2013.

AMIR, M. et al. Posttraumatic stress disorder, tenderness and fibromyalgia. **Journal of Psychosomatic Research**, v. 42, n. 6, p. 607–613, 1 jun. 1997.

AMITAL, D. et al. Posttraumatic stress disorder, tenderness, and fibromyalgia syndrome: are they different entities? **Journal of Psychosomatic Research**, v. 61, n. 5, p. 663–669, 1 nov. 2006.

ANDREOLLI, et al. Violence and post-traumatic stress disorder in Sao Paulo and Rio de Janeiro, Brazil: the protocol for an epidemiological and genetic survey. **BMC Psychiatry**. v. 9, n 34, p. 1-9, 2009. doi: 10.1186/1471-244X-9-34.

ARGUELLES, L. M. et al. A twin study of posttraumatic stress disorder symptoms and chronic widespread pain. **Pain**, v. 124, n. 1–2, p. 150–157, 1 set. 2006.

ARNOLD, L. M. et al. Family study of fibromyalgia. **Arthritis and Rheumatism**, v. 50, n. 3, p. 944–952, 1 mar. 2004.

ARNSON, Y. et al. Physical activity protects male patients with post-traumatic stress disorder from developing severe fibromyalgia. **Clinical and Experimental Rheumatology**, v. 25, n. 4, p. 529–33, 2007.

BANDAK, E. et al. Muscle fatigue in fibromyalgia is in the brain, not in the muscles: a case–control study of perceived versus objective muscle fatigue. **Annals of the Rheumatic Diseases**, v. 72, n. 6, p. 963–966, jun. 2013.

BERNIK, M.; SAMPAIO, T. P. A.; GANDARELA, L. Fibromyalgia comorbid with anxiety disorders and depression: combined medical and psychological treatment. **Current Pain and Headache Reports**, v. 17, n. 9, p. 358, 1 set. 2013.

BINDER, E. B. et al. Association of FKBP5 polymorphisms and childhood abuse with risk of posttraumatic stress disorder symptoms in adults. **JAMA**, v. 299, n. 11, p. 1291, 19 mar. 2008.

BORCHERS, A. T.; GERSHWIN, M. E. Fibromyalgia: A critical and comprehensive

review. **Clinical Reviews in Allergy & Immunology**, v. 49, n. 2, p. 100–151, 7 out. 2015.

BRESSAN, R. A. et al. The posttraumatic stress disorder project in Brazil: neuropsychological, structural and molecular neuroimaging studies in victims of urban violence. **BMC Psychiatry**, v.9, n.30, p. 1-12, 2009 doi.org/10.1186/1471-244X-9-30.

BRESLAU, N. et al. Trauma and posttraumatic stress disorder in the community. **Archives of General Psychiatry**, v. 55, n. 7, p. 626, 1 jul. 1998.

CARTA, M. G. et al. The impact of fibromyalgia syndrome and the role of comorbidity with mood and post-traumatic stress disorder in worsening the quality of life. **International Journal of Social Psychiatry**, v. 64, n. 7, p. 647–655, 27 ago. 2018.

CHANG, M.-H. et al. Bidirectional association between depression and fibromyalgia syndrome: a nationwide longitudinal study. **The Journal of Pain**, v. 16, n. 9, p. 895–902, set. 2015.

CHOY, E. H. S. The role of sleep in pain and fibromyalgia. **Nature Reviews Rheumatology**, v. 11, n. 9, p. 513–520, 28 set. 2015.

COHEN, A.; KIRCHMEYER, C. Unions and ethnic diversity: the Israeli case of east european immigrants. **The Journal of Applied Behavioral Science**, v. 30, n. 2, p. 141–158, 26 jun. 1994.

COHEN, H. et al. Prevalence of post-traumatic stress disorder in fibromyalgia patients: Overlapping syndromes or post-traumatic fibromyalgia syndrome? **Seminars in Arthritis and Rheumatism**, v. 32, n. 1, p. 38–50, 1 ago. 2002a.

COHEN, H. et al. Prevalence of post-traumatic stress disorder in fibromyalgia patients: Overlapping syndromes or post-traumatic fibromyalgia syndrome? **Seminars in Arthritis and Rheumatism**, v. 32, n. 1, p. 38–50, 1 ago. 2002b.

COLQUHOUN, H. L. et al. Scoping reviews: time for clarity in definition, methods, and reporting. **Journal of Clinical Epidemiology**, v. 67, n. 12, p. 1291–1294, 1 dez. 2014.

COPPENS, E. et al. Prevalence and impact of childhood adversities and post-traumatic stress disorder in women with fibromyalgia and chronic widespread pain. **European Journal of Pain**, v. 21, n. 9, p. 1582–1590, 1 out. 2017.

CULCLASURE, T. F.; ENZENAUER, R. J.; WEST, S. G. Post-traumatic stress disorder presenting as fibromyalgia. **The American Journal of Medicine**, v. 94, n. 5, p. 548–549, 1 maio 1993.

D'AOUST, R. F. et al. Women veterans, a population at risk for fibromyalgia: the associations between fibromyalgia, symptoms, and quality of life. **Military Medicine**,

v. 182, n. 7, p. e1828–e1835, jul. 2017a.

DASKALAKIS, N. P.; LEHRNER, A.; YEHUDA, R. Endocrine aspects of post-traumatic stress disorder and implications for diagnosis and treatment. **Endocrinology and Metabolism Clinics of North America**, v. 42, n. 3, p. 503–513, 1 set. 2013.

DOBIE, D. J. et al. Posttraumatic stress disorder in female veterans. **Archives of Internal Medicine**, v. 164, n. 4, p. 394, 23 fev. 2004.

FISHBAIN, D. A. et al. Chronic pain types Differ in their reported prevalence of post-traumatic stress disorder (PTSD) and there is consistent evidence that chronic pain is associated with PTSD: An evidence-based structured systematic review. **Pain Medicine**, v. 18, n. 4, 065, 17 maio 2016.

FLORY, J. D.; YEHUDA, R. Comorbidity between post-traumatic stress disorder and major depressive disorder: alternative explanations and treatment considerations. **Dialogues in Clinical Neuroscience**, v. 17, n. 2, p. 141–50, jun. 2015.

GALEK, A. et al. Psychische Störungen beim Fibromyalgiesyndrom. **Der Schmerz**, v. 27, n. 3, p. 296–304, 19 jun. 2013.

GAO, J. et al. Glutamate and GABA imbalance promotes neuronal apoptosis in hippocampus after stress. **Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research**, v. 20, p. 499–512, 27 mar. 2014.

GEUZE, E. et al. Reduced GABAA benzodiazepine receptor binding in veterans with post-traumatic stress disorder. **Molecular Psychiatry**, v. 13, n. 1, p. 74–83, 31 jan. 2008.

GOMIDES, A. P. M. et al. Work disability in fibromyalgia and other soft tissue disorders: analysis of preventive benefits in Brazil from 2006 to 2015. **Advances in Rheumatology**, v. 58, n. 1, p. 13, 11 dez. 2018.

GRAVEN-NIELSEN, T. et al. Ketamine reduces muscle pain, temporal summation, and referred pain in fibromyalgia patients. **Pain**, v. 85, n. 3, p. 483–91, abr. 2000.

GUPTA, A.; SILMAN, A. J. Psychological stress and fibromyalgia: a review of the evidence suggesting a neuroendocrine link. **Arthritis Research and Therapy**, v. 6, n. 3, p. 98–106, 2004.

HÄUSER, W. et al. Emotional, physical, and sexual abuse in fibromyalgia syndrome: A systematic review with meta-analysis. **Arthritis Care and Research**, v. 63, n. 6, p. 808–820, 1 jun. 2011.

HÄUSER, W. et al. Posttraumatic stress disorder in fibromyalgia syndrome: Prevalence, temporal relationship between posttraumatic stress and fibromyalgia symptoms, and impact on clinical outcome. **Pain**, v. 154, n. 8, p. 1216–1223, 1 ago. 2013.

HÄUSER, W. et al. Self-reported childhood maltreatment, lifelong traumatic events and mental disorders in fibromyalgia syndrome: a comparison of EUA and German outpatients. **Clinical and Experimental Rheumatology**, v. 33, n. 1 Suppl 88, p. S86-92, 2015.

HÄUSER, W.; ABLIN, J.; WALITT, B. PTSD and fibromyalgia syndrome: focus on prevalence, mechanisms, and impact. In: **Comprehensive Guide to Post-Traumatic Stress Disorder**. Cham: Springer International Publishing, 2015. p. 1–13.

HEIM, C.; EHLERT, U.; HELLHAMMER, D. H. The potential role of hypocortisolism in the pathophysiology of stress-related bodily disorders. **Psychoneuroendocrinology**, v. 25, n. 1, p. 1–35, 1 jan. 2000.

HELLOU, R. et al. Self-reported childhood maltreatment and traumatic events among israeli patients suffering from fibromyalgia and rheumatoid arthritis. **Pain Research and Management**, v. 2017, p. 3865249, 2017.

HEDMAN-LAGERLÖF, M. et al. Cost-effectiveness and cost-utility of internet-delivered exposure therapy for fibromyalgia: Results from a randomized, controlled trial. **The Journal of Pain**, 11 ago. 2018.

JAMIL, H. et al. Iraqi gulf war veteran refugees in the EUA. **Social Work in Health Care**, v. 43, n. 4, p. 85–98, 24 out. 2006.

JAVIDI, H.; YADOLLAHIE, M. Post-traumatic stress disorder. **The International Journal of Occupation and Environmental Medicine**, v. 3, n. 1, p. 2–9, jan. 2012.

JENSEN, K. B. et al. Patients with fibromyalgia display less functional connectivity in the brain's pain inhibitory network. **Molecular pain**, v. 8, p. 32, 26 abr. 2012.

JIAO, J. et al. Physical trauma and infection as precipitating factors in patients with fibromyalgia. **American Journal of Physical Medicine and Rehabilitation**, v. 94, n. 12, p. 1075–1082, dez. 2015.

KESSLER, R. C. et al. Posttraumatic stress disorder in the national comorbidity survey. **Archives of General Psychiatry**, v. 52, n. 12, p. 1048, 1 dez. 1995.

KLAVER-KRÓL, E. G. et al. Muscle fiber velocity and electromyographic signs of fatigue in fibromyalgia. **Muscle and Nerve**, v. 46, n. 5, p. 738–745, nov. 2012.

KOBAYASHI, I.; BOARTS, J. M.; DELAHANTY, D. L. Polysomnographically measured sleep abnormalities in PTSD: A meta-analytic review. **Psychophysiology**, v. 44, n. 4, p. 660–669, jul. 2007.

LE GOFF, P. Is fibromyalgia a muscle disorder? **Joint Bone Spine**, v. 73, n. 3, p. 239–242, maio 2006.

LÓPEZ-SOLÀ, M. et al. Towards a neurophysiological signature for fibromyalgia. **Pain**, v. 158, n. 1, p. 34–47, jan. 2017.

- LUCIANO, J. V. et al. Bifactor analysis and construct validity of the HADS: A cross-sectional and longitudinal study in fibromyalgia patients. **Psychological Assessment**, v. 26, n. 2, p. 395–406, jun. 2014.
- MALETIC, V.; RAISON, C. L. Neurobiology of depression, fibromyalgia and neuropathic pain. **Frontiers in Bioscience**, v. 14, p. 5291–338, 1 jun. 2009.
- MARI, J. J. et al. The impact of urban violence on mental health, **Revista Brasileira de Psiquiatria**. v. 30, n. 3, p. 183-184, 2008.
- MARIA SANTOS CARNEIRO E CORDEIRO, T. et al. Notificações de transtornos mentais relacionados ao trabalho entre trabalhadores na Bahia: estudo descritivo, 2007-2012. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 25, n. 2, p. 1–2, jun. 2016.
- MARTINEZ, J. E.; FERRAZ, M. B.; SATO, E. I. Chronic musculoskeletal pain and fibromyalgia: from mechanism to clinical approach. **Article in The Journal of Rheumatology**, 1995.
- MCBETH, J.; MULVEY, M. R. Fibromyalgia: mechanisms and potential impact of the ACR 2010 classification criteria. **Nature Reviews Rheumatology**, v. 8, n. 2, p. 108–116, 24 fev. 2012.
- MCCRAE, C. et al. Fibromyalgia patients have reduced hippocampal volume compared with healthy controls. **Journal of Pain Research**, v. 8, p. 47, jan. 2015.
- MENDIETA, D. et al. IL-8 and IL-6 primarily mediate the inflammatory response in fibromyalgia patients. **Journal of Neuroimmunology**, v. 290, p. 22–25, 15 jan. 2016.
- MITCHELL, M. D. et al. Association of smoking and chronic pain syndromes in Kentucky women. **The Journal of Pain**, v. 12, n. 8, p. 892–9, 1 ago. 2011.
- MYERS, K. M.; DAVIS, M. Mechanisms of fear extinction. **Molecular Psychiatry**, v. 12, n. 2, p. 120–150, 12 fev. 2007.
- NILOOFAR AFARI, SANDRA M. AHUMADA, L. J. W. ET AL. Psychological trauma and functional somatic syndromes: A systematic review and meta-analysis. **Psychosomatic Medicine**, v. 76, n. 1, p. 2–11, 1 jan. 2014.
- PALSTAM, A.; MANNERKORPI, K. Work ability in fibromyalgia: An update in the 21st century. **Current Rheumatology Reviews**, v. 13, n. 3, p. 180–187, 2017.
- PASSOS, I. C. et al. Inflammatory markers in post-traumatic stress disorder: A systematic review, meta-analysis, and meta-regression. **The Lancet Psychiatry**, v. 2, n. 11, p. 1002–1012, 1 nov. 2015.
- PICHOT, P. DSM-III: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders from the American Psychiatric Association. 3rd ed. **Revue neurologique**, v. 142, n. 5, p. 489–99, 1986.
- PIETRZAK, R. H. et al. Association of In vivo κ -opioid receptor availability and the

transdiagnostic dimensional expression of trauma-related psychopathology. **JAMA Psychiatry**, v. 71, n. 11, p. 1262, 1 nov. 2014.

PITMAN, R. K. et al. Biological studies of post-traumatic stress disorder. **Nature Reviews Neuroscience**, v. 13, n. 11, p. 769–787, 10 nov. 2012.

QUEIROZ, L. P. Worldwide epidemiology of fibromyalgia. **Current Pain and Headache Reports**, v. 17, n. 8, p. 356, 26 ago. 2013.

REZENDE, M. C. et al. EpiFibro – um banco de dados nacional sobre a síndrome da fibromialgia – análise inicial de 500 mulheres. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 53, n. 5, p. 382–387, 1 set. 2013.

RIBEIRO, W.S. et al. Exposure to violence and mental health problems in low and middle-income countries: A literature review. **Revista Brasileira de Psiquiatria**. v. 31(Suppl II), S 49-57, 2009.

RIVA, R. et al. Catecholamines and heart rate in female fibromyalgia patients. **Journal of Psychosomatic Research**, v. 72, n. 1, p. 51–57, 1 jan. 2012.

RIVERA, J. et al. Resource utilisation and health care costs in patients diagnosed with fibromyalgia in Spain Health Promotion in General Medicine View project a biopsyo-social existential approach to care View project. **Clinical and Experimental Rheumatology**, v. 27, p. 39–45, 2009.

ROY-BYRNE, P. et al. Post-traumatic stress disorder among patients with chronic pain and chronic fatigue. **Psychological Medicine**, v. 34, n. 2, p. 363–368, 2004.

RUSSEK, L. et al. A cross-sectional survey assessing sources of movement-related fear among people with fibromyalgia syndrome. **Clinical Rheumatology**, v. 34, n. 6, p. 1109–1119, jun. 2015.

RYTWINSKI, N. K. et al. The co-occurrence of major depressive disorder among individuals with posttraumatic stress disorder: A meta-analysis. **Journal of Traumatic Stress**, v. 26, n. 3, p. 299–309, jun. 2013.

SCHREPF, A. et al. Endogenous opioidergic dysregulation of pain in fibromyalgia. **Pain**, v. 157, n. 10, p. 2217–2225, out. 2016.

SENG, J. S. et al. Posttraumatic stress disorder and physical comorbidity among female children and adolescents: results from service-use data. **Pediatrics**, v. 116, n. 6, p. e767-76, 1 dez. 2005.

SENG, J. S. et al. PTSD and physical comorbidity among women receiving Medicaid: Results from service-use data. **Journal of Traumatic Stress**, v. 19, n. 1, p. 45–56, 1 fev. 2006.

SENN, E. R. et al. Prevalence of rheumatic diseases in Brazil: a study using the COPCORD approach. **The Journal of Rheumatology**, v. 31, n. 3, p. 594–7, mar. 2004.

SHARP, T. J.; HARVEY, A. G. Chronic pain and posttraumatic stress disorder: mutual maintenance? **Clinical Psychology Review**, v. 21, n. 6, p. 857–877, 1 ago. 2001.

SHERMAN, J. J.; TURK, D. C.; OKIFUJI, A. Prevalence and impact of posttraumatic stress disorder-like symptoms on patients with fibromyalgia syndrome. **The Clinical Journal of Pain**, v. 16, n. 2, p. 127–134, 1 jun. 2000.

SHIN, L. M.; LIBERZON, I. The neurocircuitry of fear, stress, and anxiety disorders. **Neuropsychopharmacology**, v. 35, n. 1, p. 169–91, jan. 2010.

SILVA-MANNEL, J. et al. Post-traumatic stress disorder and urban violence: An anthropological study. **International Journal of Environmental Research in Public Health**, v.10, p. 5333-5348, 2013.

SMOLLER, J. W. The genetics of stress-related disorders: PTSD, depression and anxiety disorders. **Neuropsychopharmacology**, v. 41, n. 1, p. 297–319, 2016.

TOUSSAINT, L. L.; WHIPPLE, M. O.; VINCENT, A. Post-traumatic stress disorder symptoms may explain poor mental health in patients with fibromyalgia. **Journal of Health Psychology**, v. 22, n. 6, p. 697–706, 20 maio 2017.

URSINI, F.; NATY, S.; GREMBIALE, R. D. Fibromyalgia and obesity: the hidden link. **Rheumatology International**, v. 31, n. 11, p. 1403–1408, 8 nov. 2011.

VARINEN, A. et al. The relationship between childhood adversities and fibromyalgia in the general population. **Journal of Psychosomatic Research**, v. 99, p. 137–142, 1 ago. 2017.

VIANA, M. C.; ANDRADE, L. H. Lifetime prevalence, age and gender distribution and Age-of-onset of psychiatric disorders in the São Paulo metropolitan area, Brazil: Results from the São Paulo megacity mental health survey. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 34, n. 3, p. 249–260, 2012.

WHITE, K. P. et al. The London fibromyalgia epidemiology study: the prevalence of fibromyalgia syndrome in London, Ontario. **The Journal of Rheumatology**, v. 26, n. 7, p. 1570–6, jul. 1999.

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, 1990.

WOLFE, F. et al. The American College of Rheumatology Preliminary Diagnostic Criteria for Fibromyalgia and Measurement of Symptom Severity. **Arthritis Care and Research**, v. 62, n. 5, p. 600–610, 23 fev. 2010.

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**, v. 38, n. 6, p. 1113–22, 1 jun. 2011.

WOLFE, F. et al. 2016 Revisions to the 2010/2011 Fibromyalgia diagnostic criteria.

Seminars in Arthritis and Rheumatism, v. 46, n. 3, p. 319–329, 1 dez. 2016.

WOOLF, C. J. Central sensitization: implications for the diagnosis and treatment of pain. **Pain**, v. 152, n. 3 Suppl, p. S2-15, mar. 2011.

YAVNE, Y. et al. A systematic review of precipitating physical and psychological traumatic events in the development of fibromyalgia. **Seminars in Arthritis and Rheumatism**, 10 jan. 2018.

YEHUDA, R. et al. Post-traumatic stress disorder. **Nature Reviews Disease Primers**, v. 1, p. 15057, 8 out. 2015.

ZOLADZ, P. R.; DIAMOND, D. M. Current status on behavioral and biological markers of PTSD: A search for clarity in a conflicting literature. **Neuroscience and Biobehavioral Reviews**, v. 37, n. 5, p. 860–895, 1 jun. 2013.

ANEXO A - Critérios diagnósticos para fibromialgia estabelecidos em 2016.

Regiões de dor do paciente na última semana (WPI – *widespread pain index* - a numeração varia de 0 a 19).

Região superior esquerda	Região superior direita	Região axial	Região inferior esquerda	Região inferior direita
mandíbula	mandíbula	pescoço	trocânter	trocânter
braço superior esquerdo	braço superior direito	parte superior das costas	nádega	nádega
braço inferior esquerdo	braço inferior direito	parte inferior das costas	perna esquerda	perna direita
cista do ombro esquerdo	cista do ombro direito	peito	perna superior direita	perna superior direita
		abdômen		

Fonte: (WOLFE et al., 2016)

Escala de gravidade dos sintomas (SSS - os sintomas avaliados são fadiga, despertar sem descanso e sintomas cognitivos). Indicar a gravidade conforma a numeração.

0:	sem problemas
1:	problemas leves ou intermitentes
2:	problemas moderados, frequentemente presentes
3:	grave, problemas são persistentes e perturbam a vida

Fonte: (WOLFE et al., 2016)

Escore dos sintomas SSS (é a soma da gravidade dos sintomas SSS - *spinal segmental sensitization*, mais a soma dos seguintes sintomas nos últimos seis meses, SSS + (0-3): a soma final permanece entre 0 e 12).

1	dores de cabeça
1	dor ou câibras no baixo ventre
1	depressão

Fonte: (WOLFE et al., 2016)