

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**

Luiza Cristina Lacerda Jacomini

**Pesquisa de disautonomia, dor evocada por adrenalina e
noradrenalina e efeito de beta-bloqueador na fibromialgia e no
lupus eritematoso sistêmico**

**Goiânia
2010**

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
GPT/BC/UFG**

Jacomini, Luiza Cristina Lacerda.

J179p Pesquisa de disautonomia, dor evocada por adrenalina e noradrenalina e efeito de beta-bloqueador na fibromialgia e no Lupus Eritematoso Sistêmico [manuscrito] / Luiza Cristina Lacerda Jacomini. - 2010.

169 f. : il.

Orientador: Prof. Dr. Nilzio Antonio da Silva.

Tese (Doutorado) – Universidade Federal de Goiás,
Ciências da Saúde, 2010.

Bibliografia.

1. Disautonomia. 2. Fibromialgia. 3. Lupus eritematoso sistêmico. 4. Beta bloqueadores adrenérgicos. I.Título

CDU: 616-006.327

Luiza Cristina Lacerda Jacomini

Pesquisa de disautonomia, dor evocada por adrenalina e noradrenalina e efeito de beta-bloqueador na fibromialgia e no lupus eritematoso sistêmico

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal de Goiás para obtenção do Título de Doutor em Ciências da Saúde.

Orientador: Prof. Dr. Nilzio Antonio da Silva

**Goiânia
2010**



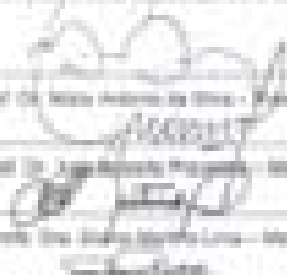
UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS
FACULDADE DE MEDICINA
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde
da Universidade Federal de Goiás

FOLHA DE APROVAÇÃO DE DEFESA DE TESE DE
DOUTORADO

**"PESQUISA DE DISAUTONOMIA, DOR EVOCADA
POR ADRENALINA E NORADRENALINA E
EFEITO DE BETA-BLOQUEADOR NA
FIBROMIALGIA E NO LUPUS ERITEMATOSO
SISTÊMICO"**

ELISA CRISTINA LACERDA JACOMINI

Tese defendida e aprovada pela Banca Examinadora constituída pelos professores



Prof. Dr. Sérgio Antônio de Sá - Presidente

Prof. Dr. João Roberto Pinheiro - Membro

Prof. Dra. Andréa Mendes Lima - Membro

Prof. Dra. Patrícia Regina Lima - Membro

Prof. Dr. João Paulo - Membro

Prof. Dr. Renato Francisco de Jesus - Suplente

Prof. Dra. Rosemaria Paiva Soares - Suplente

Goiania, 07 de agosto de 2010

Dedico este trabalho aos meus pais Manoel Dinimi Lacerda e Iraídes de Sousa Lacerda

AGRADECIMENTOS

- Profa. Dra. Ana Luiza Lima Souza
- Prof. Dr Celmo Celeno Porto
- Profa. Eleusa Fleury Taveira
- Prof. Dr. Élson Alves Costa
- Prof. Dr. Joaquim Tomé de Sousa
- Prof. Dr. Nilzio Antônio da Silva
- Prof. Dr. Paulo César Brandão Veiga Jardim
- Prof. Dr. Reginaldo Nassar Ferreira
- Profa. Dra. Renata Mazaro e Costa
- Prof. Roberto Carlos Mazie
- Profa. Tania Maria da Silva
- Profa. Vitalina de Souza Barbosa
- Sra. Marina Aparecida Hatchk Mupalo
- Sra. Mércia Pereira da Silva
- Sra. Valdecina Quirino
- acadêmico Maik Moura Borges
- professores, funcionários e amigos do Departamento de Ciências Fisiológicas
- professores, funcionários e amigos do Departamento de Clínica Médica – Serviço de Reumatologia
- professores, funcionários e amigos do Hospital das Clínicas da UFG
- professores, funcionários, colegas e amigos do Curso de Pós-graduação em Ciências da Saúde
- residentes da reumatologia: Vitor Alves Cruz
Yadine Alcolumbre Muniz
Carolina Nazeozeno Ribeiro
- **especialmente a todas as participantes do estudo**

SUMÁRIO

Sumário.....	V
Tabelas, figuras e anexos.....	VI
Símbolos, siglas e abreviaturas.....	VIII
Resumo.....	XI
Abstract.....	XIII
1. Introdução.....	14
2. Objetivos.....	19
3. Métodos.....	20
4. Publicações.....	29
4.1. Artigo 1.....	29
4.2. Artigo 2.....	55
4.3. Artigo 3.....	89
5. Considerações finais.....	122
Referências.....	126
Anexo 1 – Parecer do Comitê de Ética.....	128
Anexo 2 – TCLE.....	129
Anexo 3 – Normas de publicação do periódico.....	136
Anexo 4 – Trabalho: Disautonomia: um Conceito Emergente na Síndrome da Fibromialgia.....	141
Anexo 5 – Anexos específicos (apêndices).....	150

TABELAS, FIGURAS E ANEXOS

Artigo 1

Tabela I – Características das pacientes dos grupos FM (gFM), LES (gLES) e CTR (gCTR)..... 50

Tabela II - Medicamentos em uso pelas pacientes dos grupos FM (gFM), LES (gLES) e CTR (gCTR) durante o ensaio 51

Figura 1 – Frequência (%) (A) e escore de dor evocada (EAV) (B) por injeção de adrenalina (AD) e noradrenalina (NA) em pacientes dos grupos FM (gFM), LES (gLES) e CTR (gCTR).....52

Artigo 2

Tabela I – Características das pacientes dos grupos FM (gFM), LES (gLES) e CTR (gCTR).....79

Tabela II – Medicamentos em uso pelas pacientes dos grupos FM (gFM), LES (gLES) e CTR (gCTR) durante o ensaio..... 80

Tabela III – Número de pacientes que apresentaram os sintomas funcionais relacionados a manifestações autonômicas separadas em grupos FM (gFM), LES (gLES) e CTR (gCTR)..... 81

Tabela IV – Resultado da bateria de testes de Ewing em 21 pacientes, separadas em grupos FM (gFM), LES (gLES) e CTR (gCTR)..... 83

Tabela V – Resultado em escores dos testes de função autonômica e frequência de testes normais em 21 pacientes dos grupos FM (gFM), LES (gLES) e CTR (gCTR).....	85
--	----

Artigo 3

Tabela I – Características das pacientes dos grupos FM (gFM), LES (gLES) e CTR (gCTR).....	113
--	-----

Tabela II – Pressões arterial sistólica e diastólica e frequência cardíaca dos grupos FM (gFM), LES (gLES) e CTR (gCTR) antes e depois do uso de propranolol e de placebo.....	114
--	-----

Tabela III – Escores do SF-36 antes e depois do uso de propranolol e de placebo pelo grupo FM. 3.a domínios físicos e componente físico 3.b. domínios mentais e componente mental.....	115
--	-----

Figura 1- Escores iniciais do SF-36 para os grupos FM (gFM), LES (gLES e CTR (gCTR).....	118
--	-----

SÍMBOLOS, SIGLAS E ABREVIATURAS

AD	Adrenalina
AMPc	Adenosina monofosfato-cíclico
anti-DNA	Anticorpos anti-ácido desoxirribonucléico
AR	Artrite reumatóide
bpm	Batimentos por minuto
COMT	Catecol-O-metiltransferase
CTR	Controle
DSR	Distrofia simpático reflexa
EAV	Escala analógica visual
ECG	Eletrocardiograma
FC	Frequência cardíaca
FDA	Food and drug administration
FM	Fibromialgia
gCTR	Grupo controle
gFM	Grupo fibromialgia
gLES	Grupo lupus eritematoso sistêmico
h	Horas
HH	<i>High/alto</i>

ICC	Insuficiência cardíaca congestiva
IL	Interleucina
IMC	Índice de massa corporal
LES	Lupus eritematoso sistêmico
LH	<i>Low/high/intermediário</i>
LL	<i>Low/baixo</i>
min	Minutos
mL	Mililitros
µL	Microlitros
µg	Microgramas
mg	Miligramas
mmHg	Milímetros de mercúrio
NA	Noradrenalina
PA	Pressão arterial
PAM	Pressão arterial média
QIF	Questionário do impacto da fibromialgia
RBA	Receptores beta-adrenérgicos
SDCR	Síndrome da dor complexa regional
SF-36	<i>Medical Outcome Study Short Form -36</i>
SLEDAI	<i>Systemic lupus erythematosus disease activity index</i>
SLICC	<i>Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index for Systemic Lupus Erythematosus</i>

SNA	Sistema nervoso autônomo
SNC	Sistema nervoso central
Séc.	Século
TRH	Terapia de reposição hormonal
TNF- α	Fator de necrose tumoral alfa
VFC	Variabilidade da frequência cardíaca

RESUMO

Lacerda Jacomini, LC. Pesquisa de disautonomia, dor evocada por adrenalina e noradrenalina e efeito de beta-bloqueador na fibromialgia e no lupus eritematoso sistêmico. 2010, 169 p. Tese de doutorado - Universidade Federal de Goiás, Goiânia.

Disautonomia é uma condição na qual a função autonômica alterada afeta a saúde de modo adverso. Os objetivos do presente estudo foram: pesquisar a presença de dor evocada por adrenalina (AD) e por noradrenalina (NA), avaliar a função autonômica cardiovascular e o efeito do propranolol, em mulheres com fibromialgia (FM), lupus eritematoso sistêmico (LES) e controles (CTR). Para cada objetivo foi desenvolvida uma etapa de estudo, sendo incluído um ensaio clínico. A dor evocada por AD ou NA foi diagnosticada quando estas substâncias produziram dor maior que soro fisiológico quando injetadas (10 microgramas/ 0,1 mL de soro fisiológico), via subcutânea (n=7). A função autonômica foi testada usando-se a bateria de testes de Ewing (respostas da frequência cardíaca à manobra de Valsalva, respiração profunda e ao ortostatismo e respostas da pressão arterial ao ortostatismo e à preensão sustentada) (n=7). Foram pesquisados sintomas funcionais relacionados às manifestações autonômicas. No ensaio-clínico randomizado, duplo-cego, placebo controlado e cruzado em grupos de 6 mulheres com LES, FM e CTR, o propranolol (80 mg/dia, via oral/4 semanas) foi adicionado ao esquema terapêutico das pacientes e seu efeito avaliado segundo as variáveis: dor, fadiga, *tender points*, pressão arterial, frequência cardíaca, qualidade de vida e questionário do impacto da FM. A dor evocada por AD ocorreu nos grupos FM e LES comparada ao CTR e, por NA ocorreu no grupo FM. Os escores de dor evocada por AD e por NA, no grupo FM, tiveram uma tendência a serem maiores do que os do grupo CTR. Pacientes com FM e com LES apresentaram elevado número de sintomas funcionais relacionados a manifestações autonômicas. A função autonômica cardiovascular estava alterada no LES e na FM. No grupo LES, os testes de função parassimpática tiveram frequência maior de respostas anormais e no grupo FM estavam alterados tanto os da função parassimpática como da simpática. O propranolol reduziu o número de *tender points* e de sintomas funcionais relacionados a manifestações autonômicas no grupo FM. Quatro em 6 pacientes do grupo FM apresentaram melhora significativa na qualidade de vida avaliada pelo SF-36. Os resultados sugerem que a FM faz parte do grupo de doenças com dor simpaticamente mantida. O estudo demonstrou que as pacientes com LES e FM têm alterações da função autonômica cardiovascular detectáveis por metodologia simples, padronizada, não invasiva e de baixo custo e que o propranolol tem um benefício potencial no tratamento da FM.

Palavras-chave: lupus eritematoso sistêmico, fibromialgia, dor, adrenalina, noradrenalina, disautonomia, beta-bloqueadores adrenérgicos.

ABSTRACT

Lacerda Jacomini, LC. Investigation on dysautonomia, epinephrine and norepinephrine-evoked pain, and effect of beta-blocker in fibromyalgia and systemic lupus erythematosus. 2010, 169 p. Doctoral thesis - Universidade Federal de Goiás, Goiânia.

Dysautonomia is a condition in which an altered autonomic function affects the health in an adverse way. The present study aims: to search for the presence of epinephrine and norepinephrine-evoked pain; to evaluate the cardiovascular autonomic function and the effect of propranolol in women with fibromyalgia (FM), systemic lupus erythematosus (SLE) and controls (CTR). For each objective a separate research was developed, including a clinical trial. Epinephrine and norepinephrine-evoked pain were diagnosed when the subcutaneous injections containing these substances (10 micrograms/ 0.1 mL saline solution) induced greater pain than the saline solution did (n=7). Autonomic function was assessed through the standard Ewing tests battery, through heart rate responses to Valsalva maneuver, deep breathing, standing and blood pressure responses to ortostatism and to hand grip (n=7). Functional symptoms related to autonomic manifestations were checked. In a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover clinical trial with 6 women with FM, SLE and CTR, propranolol (80 mg/day po/4 weeks) was added to the usual schedule of prescribed medicines and its effect was examined regarding: pain, fatigue, *tender points*, blood pressure, heart rate, health related quality of life (SF-36) and fibromyalgia impact questionnaire. Epinephrine-evoked pain was diagnosed in SLE and FM groups and norepinephrine-evoked pain was diagnosed in FM group. Epinephrine and norepinephrine-evoked pain intensity has a trend to be greater in FM patients when compared to healthy CTR. FM and SLE patients had an elevated number of functional symptoms related to autonomic manifestations. Cardiovascular autonomic function was altered in FM and SLE groups. Parasympathetic cardiovascular autonomic function tests were mainly abnormal in SLE patients while in FM patients both, parasympathetic and sympathetic tests were abnormal. Propranolol reduced *tender points* count and the number of symptoms related to autonomic manifestations in FM group. Four in six patients presented significant improvement in health related quality of life evaluated by SF-36. These results suggest that FM belong to the group of sympathetically maintained pain syndromes. The study demonstrates that FM and SLE patients have cardiovascular autonomic function alterations which can be detected by simple, standardized, non-invasive and inexpensively methodology and that propranolol has a potential benefit in FM treatment.

Key words - systemic lupus erythematosus, fibromyalgia, pain, norepinephrine, epinephrine, dysautonomia, adrenergic beta-blockers.

1 INTRODUÇÃO

A fibromialgia (FM) é uma condição de dor crônica, generalizada e de difícil tratamento, com importante prevalência na população geral. A FM é mais do que um estado de dor musculoesquelética crônica porque a maioria destes pacientes também experimenta fadiga, distúrbios de sono, dor visceral, intolerância ao exercício e sintomas neurológicos. É uma síndrome caracterizada mais por sintomas, sofrimento e incapacidades do que por alterações orgânicas estruturais demonstráveis, podendo fazer parte do grupo de síndromes funcionais. ⁽¹⁾

Muitas tentativas para elucidar a patogenia orgânica da FM, como pesquisas em genética, aminas biogênicas, neurotransmissores, hormônios do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, estresse oxidativo, mecanismos de modulação da dor, sensibilização central e função autonômica na FM revelam várias anormalidades, indicando que múltiplos fatores e mecanismos podem estar envolvidos na patogênese desta síndrome. ⁽¹⁾

A disautonomia pode ter um importante papel na fisiopatologia da FM, embora não esteja claro se é causa ou efeito ou um componente deste mosaico. Pesquisas devem ser encorajadas no sentido de se avaliar o papel do sistema nervoso autônomo ou sua disfunção na complexa fisiopatologia da FM e a eficácia de intervenções terapêuticas por meio de ensaios controlados e randomizados. O desenvolvimento de terapias efetivas para a FM tem sido retardado pela falta de entendimento dos mecanismos fundamentais da etiologia da síndrome. Uma boa compreensão dos mecanismos é a base para o desenvolvimento e a comprovação de condutas terapêuticas adequadas. A revisão com os principais artigos da literatura que demonstram haver uma desregulação no sistema nervoso autônomo na FM com a discussão da disautonomia como um potencial mecanismo participante na gênese e

manutenção da sintomatologia e comorbidades da FM foi realizada e pode ser consultada em Jacomini e Silva ⁽¹⁾ (artigo em anexo).

O lupus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença autoimune que afeta múltiplos órgãos e sistemas. As manifestações do sistema nervoso periférico em comparação com as neuropsiquiátricas são, provavelmente, as manifestações menos estudadas e com relatos variáveis (6 a 93%) de frequências de sua ocorrência. ⁽²⁾

As primeiras observações de neuropatia autonômica foram feitas em pacientes com artrite reumatóide (AR) e posteriormente em outras doenças reumáticas como o LES. ⁽³⁾

As causas para as alterações autonômicas estruturais poderiam ser o fenômeno autoimune ou alterações inflamatórias dos nervos. Straub *et al.* ⁽⁴⁾ demonstraram que a taxa de prevalência de disautonomia (testada por meio do reflexo pupilar) era de 1/3 em pacientes portadores de LES e que a hiperreflexia se relacionava à inflamação sistêmica.

As fibras nervosas, tanto simpáticas quanto sensoriais estão severamente alteradas, no tecido inflamado, durante o curso de uma doença inflamatória autoimune. Particularmente as fibras simpáticas são perdidas gerando uma alteração do balanço entre fibras sensoriais e fibras simpáticas que nas condições normais é de 1:1 e na doença inflamatória crônica pode atingir uma proporção de 8:1. ⁽⁵⁾

Louthrenoo *et al.* ⁽⁶⁾ encontraram sintomas sugestivos de disautonomia em 19% dos 37 pacientes com LES estudados. O teste da resposta cardíaca à inspiração profunda estava significativamente diminuído embora nenhuma correlação tenha sido encontrada com a duração da doença, a atividade ou dosagem da medicação. Esses dados estão de acordo com aqueles encontrados em outros estudos, dentre eles o de Laversuch *et al.* ⁽⁷⁾ que relata uma prevalência de 22% de pacientes com LES com sintomas de disautonomia e com alteração na variabilidade cardíaca de 24 horas. Estes autores contribuem ainda com a constatação de que a avaliação da função autonômica feita por meio da bateria de testes proposta por Ewing tem boa correlação com

a avaliação da função autonômica feita pelo eletrocardiograma (ECG) de 24 horas (técnica matematicamente complexa que apresenta dificuldades para ser utilizada em hospitais gerais).

Um estudo recente, que compara a frequência de alterações autonômicas cardiovasculares entre pacientes com LES e AR, usou medidas da frequência cardíaca de repouso, resposta cardíaca e da pressão arterial ao ortostatismo, preensão sustentada e manobra de Valsalva, variabilidade da frequência cardíaca e sensibilidade do barorreflexo (testes tradicionais e testes recentes e sofisticados) relata uma frequência de anormalidade dos testes que variou de 61 a 75% e de 47 a 68% em pacientes com AR e LES, respectivamente. Todas as medidas utilizadas mostraram que a alteração da função autonômica dos grupos experimentais era maior que a do grupo controle embora a frequência maior ou menor nos grupos tenha variado com os métodos de avaliação tradicionais ou mais novos. Neste estudo não há relato de correlação entre a presença de disfunção autonômica e duração e atividade da doença. ⁽⁸⁾

As disfunções autonômicas, embora ocorram em pacientes com LES, não são usualmente evidentes a menos que se pesquisem tais alterações usando-se testes padronizados. A importância para tal afirmativa é que a cautela deve existir ao se prescrever drogas que afetem o sistema nervoso autônomo cardiovascular de pacientes com LES com possível disfunção autonômica. ⁽⁶⁾

As três condições associadas com função autonômica alterada que afetam adversamente a saúde são: a hipertensão essencial neurogênica, a doença cardíaca isquêmica psicogênica e a insuficiência cardíaca congestiva (ICC). Na ICC, o tônus simpático cardíaco é cronicamente elevado em resposta à redução do débito cardíaco. ⁽⁹⁾ Há concentração elevada de catecolaminas circulantes com efeitos tanto em curto como em longo prazo. Inicialmente, usando a via da adenil-ciclase, há aumento de AMPc com resultante elevação do cálcio intracelular, o que promove suporte para a manutenção do débito cardíaco. Cronicamente, essa estimulação simpática acarreta uma depleção de

catecolaminas nas terminações nervosas simpáticas, bem como a subsensibilidade e redução de receptores beta-adrenérgicos (RBA) nos miócitos e o desacoplamento com a adenilciclase. ⁽¹⁰⁾ O aumento da estimulação simpática é compensatório porque o transplante cardíaco normaliza a estimulação simpática local e sistêmica. ⁽¹¹⁾ Estes conceitos racionalizaram o tratamento da ICC com beta-bloqueadores ou com outras drogas que afetam a função simpática.

Inicialmente a ICC era tratada por agonistas beta-adrenérgicos e os bloqueadores, de fato, eram considerados contra-indicados. As evidências clínicas do benefício de beta-agonistas na ICC nunca foram demonstradas em desfechos clínicos. Pelo contrário, um número grande de ensaios-clínicos randomizados tem sido conduzido com uma variedade de beta-bloqueadores e, a eficácia e segurança, cada vez melhor demonstradas no tratamento da ICC. Esses ensaios foram revistos por Javel e Deedwania ⁽¹²⁾ que enumeram os benefícios cardioprotetores dos beta-bloqueadores. Dentre eles, chama-nos a atenção o fato de ser atribuída aos antagonistas de RBA a propriedade de restaurar a proporção de RBA tipo 1 e 2 (minimizando os efeitos da prévia hiperatividade simpática), bem como de restaurar o acoplamento receptor-adenilciclase e também a atividade parassimpática.

A compreensão da FM como uma doença que envolve alterações do SNA – disautonomia – é uma vertente plausível que busca, principalmente, encontrar subsídios científicos para o tratamento desta síndrome. Não se sabe se causa ou consequência, mas, parece evidente que as alterações do SNA podem orientar uma abordagem terapêutica que busque equilibrar o sistema simpático alterado. A proposta que emerge deste estudo, considera a hiperatividade simpática e a baixa reatividade a situações estressoras de qualquer natureza. Desta forma, propõe-se o uso de medicamentos que possam corrigir as consequências da hiperatividade simpática, ou seja, que possam corrigir a subsensibilidade e redução (*downregulation*) de beta receptores, que parece envolvida na gênese e/ou manutenção dos sintomas da FM.

Na premissa de trabalho, com pacientes com FM ou com LES, buscou-se comparar um grupo com possíveis alterações autonômicas funcionais (FM) com um grupo com possíveis alterações autonômicas anatômicas (LES). Este estudo propõe, num mesmo grupo de pacientes com LES ou com FM e controles, pesquisar a presença de dor evocada por adrenalina e por noradrenalina, proceder a avaliação da função autonômica cardiovascular, por meio da bateria de testes de Ewing assim como avaliar o efeito do propranolol em ambos os grupos de estudo, sempre em comparação com o grupo controle.

Os resultados do estudo realizado com o mesmo grupo de pacientes são propostos para publicação na forma de 3 artigos:

- **Dor evocada por adrenalina e por noradrenalina em pacientes com fibromialgia comparados a pacientes com lupus eritematoso sistêmico e controles**
- **Pesquisa de disautonomia em pacientes com fibromialgia comparados a pacientes com lupus eritematoso sistêmico e controles**
- **Efeitos do propranolol nos sintomas e na qualidade de vida de mulheres com fibromialgia ou lupus eritematoso sistêmico: um ensaio clínico, randomizado, cruzado, duplo-cego e placebo-controlado**

2 OBJETIVOS

Geral

* investigar a função autonômica em amostras de pacientes com FM e de pacientes com LES para justificar uma possível intervenção farmacológica no sistema nervoso autônomo.

Específicos

- * avaliar em pacientes com FM e pacientes com LES:
 - presença de dor evocada por adrenalina e por noradrenalina
 - reflexos cardiovasculares autonômicos
 - a eficácia de uma intervenção farmacológica com beta-bloqueadores adrenérgicos
- * contribuir para a elucidação de possível participação do sistema nervoso autônomo na etiopatogenia e/ou causas dos sintomas da FM

3 MATERIAL E MÉTODOS

Participantes

Participaram deste estudo 7 pacientes com FM, 7 pacientes com LES e 7 controles saudáveis. As pacientes foram selecionadas no ambulatório de Reumatologia do Hospital das Clínicas (HC) da Universidade Federal de Goiás (UFG). O grupo controle foi selecionado entre trabalhadores do HC ou funcionários da UFG ou parentes de pacientes. Todas as participantes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido. Este protocolo de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisas Médica, Humana e Animal do HC da Faculdade de Medicina da UFG em 26/04/07 sob o nº 065/07.

Os critérios de inclusão levaram em conta os critérios-diagnósticos do Colégio Americano de Reumatologia, a prevalência maior da FM e do LES em mulheres e o tempo de diagnóstico das doenças, pois a FM pode mascarar a instalação de outras doenças autoimunes. Os critérios de exclusão foram estabelecidos tendo-se em vista situações que pudessem influenciar na detecção da neuropatia autonômica ou no efeito das drogas usadas no protocolo da pesquisa. Buscou-se maior homogeneidade do grupo LES ao se excluir a presença de atividade e/ou de danos pela doença.

Critérios de inclusão

1) Mulheres com diagnóstico de FM ou LES de acordo com critérios do Colégio Americano de Reumatologia; 2) Idade maior que 18 anos e menor que 60 anos; 3) Tempo de diagnóstico da doença maior que 2 anos; 4) Para o grupo controle: ausência de doenças diagnosticadas.

Critérios de exclusão para todos os grupos

1) Neuropatias de outras etiologias (familiar, alcoólica, nutricional, urêmica e diabética); 2) transtornos psicóticos; 3) doenças crônicas sistêmicas: nefropatias (creatinina sérica > 1,4 g/dl), hepatopatias, cardiopatias ou outra doença reumática; 4) gravidez; 5) hipertensão arterial, definida como PA > 140/90 mmHg; 6) uso de medicamentos de ação anti-hipertensiva, mesmo que para outras finalidades; 7) dislipidemia grave (colesterol total > 300 mg/dl, triglicérides > 400 mg/dl ou uso de hipolipemiantes; 8) consumo médio superior a 30 mL de etanol por dia; 9) uso de drogas ilícitas; 10) índice de massa corporal (IMC) > 35kg/m² (obesidade II ou III); 11) manifestações neuropsiquiátricas do LES; 12) LES em atividade (SLEDAI > 0) ou presença de danos causados pelo LES (SLICC máximo = 1); 13) relato de reações de hipersensibilidade a drogas; 14) ritmo cardíaco < 50 bpm e/ou alterações do ECG; 15) contra-indicações conhecidas a drogas que agem em receptores adrenérgicos; 16) outras afecções dolorosas envolvendo o sistema musculoesquelético

Avaliações

As participantes foram avaliadas em suas características sócio-demográficas, história clínica e qualidade vida, sendo esta última avaliação realizada pela aplicação, sob a forma de entrevista, do BRASIL SF-36 (anexo), e do QIF – Questionário do Impacto da FM (pacientes com FM) (anexo), ambos validados em sua versão em português. Foi usada a escala analógica visual (EAV) horizontal de 0 a 10, com 10 significando a pior situação possível para avaliar dor e fadiga. Na avaliação física realizou-se a contagem de *tender points* e aferição da pressão arterial e frequência cardíaca.

As pacientes foram ainda submetidas a um interrogatório sintomático funcional relacionado a manifestações autonômicas traduzido de El Honsali *et al.* ⁽¹³⁾ O referido questionário foi aplicado na forma de entrevista quando se perguntou sobre a presença de cada sintoma, tendo como respostas possíveis o sim ou não sem que nenhuma graduação tenha sido feita. Alguns sintomas necessitaram esclarecimentos, como o caso de problemas visuais,

sistematicamente explicado como embaçamento ou escurecimento da visão. Os outros dois sintomas explicados foram problemas sexuais que foram descritos como: falta de desejo, falta de lubrificação e dor na relação sexual e, problemas geniturinários descritos como: dor, emergência e frequência. A resposta afirmativa para pelo menos um dos descritores tornava o sintoma positivo.

As pacientes com LES foram submetidas ao SLEDAI ⁽¹⁴⁾ para afastar presença de atividade da doença e ao SLICC/ACR *damage index* ⁽¹⁵⁾ para excluir pacientes com danos pela doença. Como o ensaio anti-DNA não estava sendo feito no serviço de Reumatologia, o resultado não foi considerado no escore do SLEDAI.

1. Estudo da dor evocada por adrenalina e por noradrenalina

O estudo da dor evocada por noradrenalina (NA) foi realizado sob um protocolo duplo cego no qual o paciente e o experimentador não sabiam o que estava sendo injetado. Usando-se seringas de insulina, agulha 29, injetou-se 10 µg de NA ⁽¹⁶⁾ diluídas em 0,1 mL de soro fisiológico ou 0,1 mL de soro fisiológico, via subcutânea na parte volar do antebraço. O antebraço contralateral recebeu a injeção da substância (soro fisiológico ou NA) que não foi injetada no outro antebraço. A primeira injeção era sempre feita no braço esquerdo e o sorteio, usando-se uma moeda, determinava se esta era uma injeção de soro fisiológico ou de noradrenalina.

Às participantes era solicitado graduar, numa escala analógica visual (EAV), a dor local evocada no momento da injeção e depois a cada minuto durante os 5 minutos pós-injeção. A dor evocada pela NA foi diagnosticada quando a injeção de NA produziu dor maior que a injeção de soro fisiológico. A intensidade da dor foi calculada como a diferença entre a média dos 5 escores medidos na EAV no antebraço injetado com NA e a média dos 5 escores obtidos no antebraço injetado com soro fisiológico. Não foram considerados os valores relacionados ao tempo 0 porque se considerou a interferência da dor da injeção.

As drogas analgésico-antiinflamatórias foram descontinuadas 48 horas antes do ensaio. Após um período de 4 semanas o mesmo procedimento foi repetido com a diferença da injeção de NA que foi substituída por adrenalina (AD) na mesma dose que NA.

Drogas e soluções

Foi usada solução de cloreto de sódio 0,9 % (HalexIstar®) para as injeções e para a diluição da AD e da NA. As soluções-mãe foram aquelas comercializadas em ampolas de 1 mL na concentração de 1 mg/mL de adrenalina (Adren® Hypolabor) e de 4 mL na concentração de 1 mg/mL de hemitartarato de noradrenalina (Hyponor® Hypolabor). No momento da injeção procedia-se a diluição das substâncias (1 mL AD ou NA: 10 mL solução).

2. Estudo da função autonômica cardiovascular

Material

Eletrocardiógrafo microprocessado com interface serial RS-232, Modelo Wincardio versão 5.0.0.136 fabricado por MICROMED Biotecnologia Ltda + Software Wincardio; monitor automático de pressão Marca Omron modelo 705IT + software para Omron IT; dinamômetro manual marca Raizamed - RZ 1001; manômetro de um aparelho de pressão aneróide adaptado a uma seringa descartável de 10 mL. Cronômetro.

Testes

As pacientes foram submetidas a 5 testes de avaliação da função autonômica cardiovascular, padronizados como bateria de testes de Ewing.⁽¹⁷⁾
⁽¹⁸⁾ ⁽¹⁹⁾ Os testes são baseados nas respostas da frequência cardíaca e da pressão arterial a uma variedade de estímulos. Os testes que avaliam a resposta da frequência cardíaca refletem a integridade do sistema parassimpático cardíaco, enquanto que aqueles que avaliam a resposta da pressão arterial oferecem resultados anormais quando há dano do sistema simpático.

As participantes foram orientadas a não tomar café ou fumar no dia da avaliação. Os testes ocorreram entre 08h00min e 12h00min horas, sempre no mesmo ambiente e foram aplicados por 2 investigadores sendo que as orientações para a paciente foram dadas sempre pelo mesmo pesquisador. Após cada teste, um período mínimo de 5 minutos foi incluído no sentido de evitar a interferência da manobra anterior no teste. Durante os testes de avaliação da variação da frequência cardíaca o eletrocardiograma foi gravado continuamente no canal do ritmo, usando-se para este fim a derivação DII. Para os testes que avaliam a variação de pressão arterial, esta foi aferida e registrada em intervalos de 1 minuto.

Testes que refletem dano parassimpático cardíaco:

- **variação da frequência cardíaca durante a respiração profunda:** o estudo da variação da frequência cardíaca à respiração profunda foi feito com a paciente sentada e calma, solicitando-lhe que fizesse 6 respirações profundas em 1 minuto, inspirando durante 5 segundos e expirando por outros 5 segundos. A frequência correta de 6 respirações por minuto foi controlada por instruções orais e visuais do investigador. Durante este período, o ritmo cardíaco foi registrado, marcando-se o início de cada inspiração e expiração. Nos registros feitos durante as respirações profundas, foi medido o menor intervalo R-R durante a inspiração e o maior intervalo R-R durante a expiração em cada ciclo e ambos foram transformados em batimentos por minuto (bpm). O resultado do teste foi a média das diferenças entre a frequência cardíaca máxima e mínima dos 6 ciclos. Limites: normal ≥ 15 bpm; limítrofe entre 11 e 15 bpm; anormal ≤ 10 bpm. ⁽¹⁷⁾

- **resposta da frequência cardíaca à manobra de Valsalva:** o teste se realizou com a paciente sentada, soprando em uma seringa, da qual se retirou o êmbolo, conectada a um manômetro de um aparelho de pressão aneróide que mostrava a pressão de 40 mmHg que devia ser mantida durante o período de 15 segundos de duração da manobra. O registro do ritmo cardíaco foi feito durante este tempo durante a manobra e por mais 15 segundos após a liberação do esforço. Este procedimento foi repetido por 3 vezes com intervalo

de 1 minuto entre o fim do registro pós-manobra e o início da outra manobra. Foi chamada taxa de Valsalva a razão entre a medida do maior intervalo R-R medido no registro após cada manobra e o menor intervalo R-R medido no registro feito durante cada manobra. O resultado foi a média das 3 razões, medidas em mm/segundo. Limites: normal $\geq 1,21$ mm/segundo; limítrofe entre 1,11 e 1,20 mm/segundo; anormal $\leq 1,10$.⁽¹⁷⁾

- **resposta imediata da frequência cardíaca ao ortostatismo:** (teste da razão 30:15) nesta avaliação a paciente ficava deitada e relaxada por 3 a 5 minutos e era orientada para se colocar de pé com esforço próprio. O registro do ritmo cardíaco foi feito continuamente desde a paciente ainda deitada até 1 minuto após ter colocado o pé no chão. A chamada razão 30:15 foi aquela entre a medida R-R entre o 30º e 31º batimentos e a medida R-R entre o 15º e 16º batimentos. A taxa cardíaca foi normal quando a razão era $\geq 1,04$; limítrofe entre 1,01 e 1,03; anormal $\leq 1,00$.⁽¹⁷⁾

Testes que refletem dano simpático cardíaco:

- **resposta da pressão arterial ao ortostatismo:** após 5 minutos na posição deitada a paciente foi orientada a se levantar e se colocar de pé. A resposta ao teste foi a diferença, em mmHg, da média de 3 medidas da pressão sistólica na posição deitada (após os 5 minutos) e a medida da pressão sistólica no primeiro minuto de ortostatismo. Limites: normal queda de pressão ≤ 10 mmHg; limítrofe entre 11 e 29 mmHg; anormal ≥ 30 mmHg.⁽¹⁷⁾

- **resposta da pressão arterial à preensão sustentada:** inicialmente a força máxima de preensão foi medida e depois de 5 minutos de repouso, a paciente foi orientada a manter um esforço de preensão igual a 30% do valor inicialmente medido, com o dinamômetro, por 5 minutos. A resposta à preensão foi a diferença da maior pressão diastólica obtida durante o esforço e a média de 3 aferições da pressão diastólica antes do esforço. Durante o esforço a pressão foi medida com intervalos de 1 minuto. Limites: normal: aumento de pressão ≥ 16 mmHg; limítrofe entre 11 e 15 mmHg; anormal ≤ 10 mmHg.⁽¹⁷⁾ O teste foi realizado com a paciente em posição supina.⁽²⁰⁾

Todos os cálculos foram feitos manualmente, medindo-se com régua os intervalos R-R, uma vez que não é sempre possível selecionar os intervalos R-R para que o software Wincardio faça a medida.

De acordo com os critérios de Ewing, as pacientes são categorizadas em 4 estágios distintos de severidade relacionados com a história natural da neuropatia diabética, mas, utilizou-se a proposta de Bellavere *et al.*:⁽²¹⁾ a) dando 0 para um resultado normal do teste, 1 para um resultado borderline e 2 para um resultado anormal; b) de acordo com a soma dos escores de cada teste, classifica-se a paciente em severamente afetada pela neuropatia quando tem escore ≥ 5 , como disfunção autonômica inicial quando a soma dos escores está entre 2 e 4. Paciente com escore igual a 1 não é classificada, pois mostra apenas um valor de teste na categoria *borderline*. Neste caso os autores sugerem a repetição dos testes.

3. Ensaio- clínico

Desenho do estudo

Ensaio-clínico randomizado, duplo cego, placebo-controlado e cruzado foi realizado com a adição de propranolol ou placebo ao regime terapêutico das pacientes. Cada participante fez uso, durante 4 semanas, de 2 cápsulas diárias (8:00 e 20:00 horas) contendo propranolol na dose de 40 mg (dose diária de 80 mg) ou placebo (metilcelulose). Após um período de uma semana com ingestão de 1 cápsula ao dia e 1 semana com seu uso em dias intercalados, as pacientes passavam por um período de 2 semanas de *washout* e voltavam à avaliação para iniciar o cruzamento do ensaio. Cada paciente possuía um *kit* contendo dois frascos numerados contendo num as cápsulas de droga ativa e no outro, as cápsulas de placebo para garantir que cada paciente passava por um ciclo com placebo e um ciclo com droga ativa e para garantir o cegamento do ensaio. O frasco a ser entregue à paciente era escolhido ao acaso. As participantes foram divididas em 3 grupos: grupo FM, grupo LES e grupo controle (CTR). Todas as participantes continuaram a medicação a elas prescrita por seu médico-cuidador antes da adesão ao estudo e foram

instruídas a notificar o investigador no caso de qualquer alteração de seu regime posológico. Foi certificado que a dosagem dos medicamentos em uso anterior pelas pacientes estivesse estável por no mínimo 6 semanas antes do estudo e que tais medicamentos não tivessem seu uso interrompido ou modificado até o final do ensaio.

Medicamento:

Foi obtido comercialmente o cloridrato de propranolol (Propranolol Ayerst®), comprimidos de 40 mg. O medicamento foi moído e acondicionado em cápsulas em farmácia de manipulação. As cápsulas de placebo eram em tudo semelhantes às do medicamento exceto que, continha apenas o excipiente, a metilcelulose. O farmacêutico foi responsável pela numeração dos frascos que seguiu uma tabela de randomização e pela entrega do material em *kits* contendo um frasco com o medicamento e outro com o placebo.

A abertura do cegamento ocorreu no Comitê de Ética em Pesquisas Médica, Humana e Animal do HC da Faculdade de Medicina da UFG.

Análise estatística

As variáveis numéricas foram inicialmente submetidas ao teste de Kolmogorov-Smirnov para verificar o tipo de distribuição dos dados. As variáveis que apresentavam distribuição normal foram analisadas pela Análise de Variância ou pelo Teste T de Student. As variáveis numéricas que não apresentavam distribuição normal foram analisadas pelos testes não paramétricos de Mann Whitney ou Kruskal-Wallis. As variáveis não numéricas foram analisadas pelo Teste Qui-Quadrado. Em todos os testes estatísticos o nível de significância considerado foi o valor de $p < 0,05$.

Para os cálculos referentes aos escores de dor evocada por AD e por NA, de dor e fadiga relatados pelo paciente, os valores se referem à média e ao desvio padrão considerando-se a presença de dor evocada e dor ou fadiga relatada. Os dados referentes à dor evocada por AD e por NA tiveram um valor de corte (*cutoff value*) igual a 0,11 para a AD e 0,16 para a NA. Estes valores

referem-se à média dos escores de dor causados pela injeção de salina em componentes do grupo controle em cada um dos experimentos.

4 PUBLICAÇÕES

Título:

DOR EVOCADA POR ADRENALINA E POR NORADRENALINA EM PACIENTES COM FIBROMIALGIA COMPARADOS A PACIENTES COM LUPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO E CONTROLES

Revista: Revista Brasileira de Reumatologia (submetido)

Autores:

Luiza Cristina Lacerda Jacomini - lunalacerda@uol.com.br

Professora Assistente de Farmacologia ICB/UFG – Mestre em Fisiologia (UFMG) – Doutoranda em Ciências da Saúde (UFG)

Maik Moura Borges - maikmborges@yahoo.com.br

Aluno do curso de Medicina UFG – bolsista PIBIC

Nilzio Antonio da Silva – nasilva@terra.com.br

Professor Titular de Reumatologia

Instituição: Serviço de Reumatologia – Departamento de Clínica Médica – Hospital das Clínicas – FM/UFG

Endereço para correspondência: Luiza Cristina Lacerda Jacomini

Rua 12 nº 703 - Setor Oeste

Goiânia - CEP 74140-040

Tel.: (62) 32515339

(62) 99759923

RESUMO

Introdução: a expressão de receptores adrenérgicos (alfa ou beta) pode estar alterada tanto na doença autoimune inflamatória como na fibromialgia (FM). O objetivo deste estudo foi pesquisar a presença de dor evocada por adrenalina (AD) e por noradrenalina (NA) em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico (LES) ou FM.

Método: estudo duplo cego, controlado em mulheres com LES (n=7), FM (n=7) e controles (CTR) (n=7). Injetou-se 10 µg/ 0,1 mL de soro fisiológico, via subcutânea, na parte volar do antebraço e comparou-se a dor evocada por estas substâncias com a dor evocada por 0,1 mL de soro fisiológico. A intensidade da dor foi avaliada por escala visual analógica a cada minuto durante 5 minutos. Dor evocada por AD ou NA foi diagnosticada quando estas substâncias produziram dor maior que soro fisiológico.

Resultados: dor evocada por AD ocorreu nos grupos FM (gFM = 85,7%) e LES (gLES = 85,7%) comparada ao grupo CTR (gCTR = 14,3%; p = 0,014) e por NA nos gFM (71,4%) e gLES (28,6%) e a frequência no gFM foi maior que gCTR (0%; p=0,010). Os escores de dor evocada por AD e por NA, no gFM, têm uma tendência a serem maiores do que os do gCTR (AD $1,94 \pm 1,89$; p=0,054 e NA $1,24 \pm 1,28$; p=0,096). O escore de dor evocada por AD do gLES ($0,79 \pm 1,04$; p=0,120) não foi diferente do gCTR.

Conclusão: pacientes FM e LES apresentam dor evocada por AD e por NA.

Palavras-chave: dor, adrenalina, noradrenalina, sistema nervoso autônomo, lúpus eritematoso sistêmico, fibromialgia

INTRODUÇÃO

Lupus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença autoimune que afeta múltiplos órgãos e sistemas. As manifestações do sistema nervoso periférico em comparação com as neuropsiquiátricas são, provavelmente, as manifestações menos estudadas e com relatos variáveis (6 a 93%) de frequências de sua ocorrência. ⁽¹⁾

As primeiras observações de neuropatia autonômica foram feitas em pacientes com artrite reumatóide (AR) e posteriormente em outras doenças reumáticas como o LES ⁽²⁾ e também na fibromialgia (FM). ⁽³⁾

As causas para as alterações autonômicas estruturais no LES poderiam ser o fenômeno autoimune ou alterações inflamatórias dos nervos. Foi demonstrado por Straub *et al.* ⁽⁴⁾ que a taxa de prevalência de disautonomia (testada por meio do reflexo pupilar) era de 1/3 em pacientes portadores de LES e que a hiperreflexia se relacionava à inflamação sistêmica.

As fibras nervosas, tanto simpáticas quanto sensoriais estão severamente alteradas, no tecido inflamado, durante o curso de uma doença inflamatória autoimune. Particularmente as fibras simpáticas são perdidas gerando uma alteração do balanço entre fibras sensoriais e fibras simpáticas que nas condições normais é de 1:1 e na doença inflamatória crônica pode atingir uma proporção de 8:1. ⁽⁵⁾

A FM é uma síndrome de dor crônica idiopática caracterizada por dor musculoesquelética não-articular e *tender points* generalizados, na ausência de anormalidades inflamatórias ou estruturais. A FM é mais do que uma síndrome dolorosa e se associa a sintomas que incluem fadiga, distúrbios de sono e de

humor, déficits cognitivos, distúrbios auditivos e visuais, mucosas secas, cistite intersticial, intestino irritável, intolerância ao frio ou ao calor. ⁽⁶⁾

Para explicar a dor difusa e a sensibilidade à palpação em pontos específicos, propõe-se o mecanismo conhecido como dor simpaticamente mantida, caracterizado por instalação após trauma, independência a dano tissular e presença de alodinia. A síndrome de dor simpaticamente mantida é fundamentada experimentalmente: estudos realizados em animais mostram que um trauma pode desencadear hiperatividade simpática constante e, em tal instância, os nervos transmissores de dor são alterados e anormalmente ativados pela noradrenalina. ⁽⁷⁾ Martinez-Lavin descreve pontos de coincidência entre as características clínicas da FM e da síndrome de dor regional complexa (SDRC) e sugere que a FM seja uma forma generalizada de distrofia simpático-reflexa sendo a dor mantida por hiperatividade simpática. O fato de a SDRC apresentar alterações localizadas facilitou o estudo da sua patogenia, enquanto, para a FM, são necessários estudos novos para esclarecer como a hiperatividade simpática levaria à dor crônica e à alodinia. Um argumento em favor da participação do sistema nervoso simpático na SDRC é a melhora da dor após o bloqueio simpático. O estudo de Bengtsson e Bengtsson ⁽⁸⁾ mostrou que a dor, na FM, melhora com manobras simpátolíticas. Tal resultado corrobora a hipótese de Martinez-Lavin que sugere o termo dor simpaticamente mantida para caracterizar essa dor.

Dor evocada por noradrenalina é o teste usado para definir as síndromes de dor simpaticamente mantida. Tem sido mostrado que diferentes tipos de dor neuropática, controladas por terapia simpátolítica, são reativadas pela aplicação

cutânea de noradrenalina. Ali *et al.* ⁽⁹⁾ descreveram 12 pacientes com SDRC, com teste positivo para dor simpaticamente mantida, nos quais a aplicação de noradrenalina, intradérmica, reativou a dor. A maioria dos pacientes com aumento de dor pela noradrenalina também teve redução da dor com a administração sistêmica de fentolamina indicando possível participação de mecanismos alfa adrenérgicos na dor simpaticamente mantida. Torebjork *et al.* ⁽¹⁰⁾ relataram que aplicação de noradrenalina pode agravar a dor e várias formas de hiperalgesia em alguns portadores de dor simpaticamente mantida e, que a reação anormal à noradrenalina pode se alterar no tempo quando pacientes que, inicialmente, apresentam dor simpaticamente mantida tornam-se não-responsivos à noradrenalina e passam a ser classificados como portadores de dor neuropática simpaticamente independente.

Na FM, a hiperatividade simpática persistente acarreta adaptações fisiológicas associadas à hiporresponsividade do sistema simpático quando o paciente é exposto ao estresse. Uma das hipóteses para explicar essa bioadaptação negativa do sistema nervoso simpático é a de que aumento crônico de adrenalina circulante (hiperatividade simpática) promove subsensibilidade e redução (*downregulation*) de receptores beta-adrenérgicos (RBA). Tais alterações são demonstradas por um deslocamento para a direita da curva dose-resposta da estimulação agonista dos receptores, significando a necessidade de quantidades maiores de agonista para eliciar respostas obtidas anteriormente à instalação da adaptação fisiológica. ^{(11) (12)}

A associação entre FM e dessensibilização adrenérgica é defendida por Maekawa *et al.*, ⁽¹³⁾ que consideram que a responsividade cardiovascular

reduzida, observada em pacientes com FM, poderia ser explicada por uma função diminuída dos receptores adrenérgicos. A explicação para a hipoperfusão muscular, consistentemente observada em pacientes com dor muscular crônica e na FM seria a da dessensibilização agonista-induzida de RBA. Corroboram essa hipótese os resultados preliminares deste grupo quando avaliou a função de RBA 2, em linfócitos de pacientes fibromiálgicas comparadas a controles, usando o fato de que a ativação desses receptores produz adenosina monofosfato-cíclico (AMPC). Os linfócitos foram estimulados com isoproterenol (agonista beta-adrenérgico) e as concentrações de AMPC aumentaram significativamente com a estimulação no grupo controle, mas não aumentaram no grupo com FM. Estes achados podem indicar que as pacientes têm dessensibilização beta2-adrenérgica. ⁽¹⁴⁾

Baseado na hipótese de que pode haver uma alteração na expressão de receptores adrenérgicos (alfa ou beta-adrenérgico) tanto na doença autoimune inflamatória como na FM se propõe a pesquisa da dor evocada por AD e NA em pacientes com LES e FM.

MÉTODO

Participaram deste estudo 7 pacientes com FM, 7 com LES e 7 controles saudáveis selecionadas no ambulatório de Reumatologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás (UFG) e entre trabalhadoras do Hospital das Clínicas (HC), funcionárias da UFG ou parentes de pacientes. Todas assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido e o protocolo de

pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisas Médica, Humana e Animal do HC da Faculdade de Medicina da UFG (26/04/07 sob o nº 065/07).

Foram selecionadas para participar do estudo mulheres com diagnóstico, há mais de 2 anos, de FM ou LES de acordo com os critérios do Colégio Americano de Reumatologia ⁽¹⁵⁾ ⁽¹⁶⁾ ⁽¹⁷⁾, na faixa etária de 18 a 60 anos e mulheres saudáveis da mesma faixa etária para o grupo controle. As mulheres que atendiam a estes critérios, mas, que eram portadoras de outra doença reumática, ou outras doenças crônicas, neuropatias, transtornos psicóticos, danos ou manifestações psiquiátricas, ou atividade relacionada ao LES, ou que estavam grávidas, foram excluídas da seleção. O uso de bebidas alcoólicas ou drogas ilícitas, anti-hipertensivos ou hipolipemiantes também impediu a participação no estudo. Não foram selecionadas aquelas pacientes com relato de reações de hipersensibilidade ou com contra-indicação a drogas com ação em receptores adrenérgicos.

Intervenções

As participantes foram avaliadas em suas características sócio-demográficas e história clínica. Foi usada a escala analógica visual (EAV) horizontal de 0 a 10 para avaliar dor e fadiga. Realizou-se a contagem de *tender points* e aferiu-se a pressão arterial (PA) e frequência cardíaca (FC) durante as avaliações.

O estudo da dor evocada por noradrenalina (NA) foi realizado sob um protocolo duplo cego. Usando-se seringas de insulina, agulha 29, injetou-se 10 µg de NA ⁽¹⁸⁾ diluídas em 0,1 mL de soro fisiológico ou 0,1 mL de soro

fisiológico, via subcutânea na parte volar do antebraço. A primeira injeção era sempre feita no braço esquerdo e o sorteio, usando-se uma moeda, determinava se esta era uma injeção de soro fisiológico ou NA.

A dor local foi avaliada (EAV) a cada minuto durante os 5 minutos pós-injeção. A dor evocada pela NA foi diagnosticada quando a injeção de NA produziu dor maior que a injeção de soro fisiológico. A intensidade da dor foi calculada como a diferença entre a média dos 5 escores medidos no antebraço injetado com NA e a média dos 5 escores obtidos no antebraço injetado com soro fisiológico.

As drogas analgésico-antiinflamatórias foram descontinuadas 48 horas antes do ensaio. Após um período de 4 semanas o mesmo procedimento foi repetido substituindo-se a NA por AD na mesma dose.

Drogas e soluções

Foi usada solução de cloreto de sódio 0,9 % para as injeções e para a diluição da AD e NA. As soluções-mãe foram aquelas comercializadas na concentração de 1 mg/mL de AD ou de NA. No momento da injeção procedia-se a diluição das substâncias.

Análise estatística

As variáveis numéricas foram inicialmente submetidas ao teste de Kolmogorov-Smirnov para verificar o tipo de distribuição dos dados. As variáveis que apresentavam distribuição normal foram analisadas pela Análise de Variância ou pelo Teste T de Student. As variáveis numéricas que não

apresentavam distribuição normal foram analisadas pelos testes não paramétricos de Mann Whitney ou Kruskal-Wallis. As variáveis não numéricas foram analisadas pelo Teste Qui-Quadrado. O nível de significância considerado foi o valor de $p < 0,05$.

Para os cálculos referentes aos escores de dor evocada por AD e por NA, de dor e fadiga relatados pelo paciente, os valores se referem à média e desvio padrão considerando-se a presença de dor evocada e dor ou fadiga relatada. Os dados referentes à dor evocada tiveram um valor de corte igual a 0,11 para a AD e 0,16 para a NA. Estes valores referem-se à média dos escores de dor causados pela injeção de soro fisiológico no grupo controle em cada um dos experimentos.

RESULTADOS

As características das 21 participantes do estudo, divididas em grupo LES (gLES), grupo FM (gFM) e grupo CTR (gCTR) estão mostradas na Tabela I.

Idade, índice de massa corporal (IMC), pressão arterial média (PAM), frequência cardíaca (FC) têm distribuição normal e nenhum destes parâmetros se diferencia entre os grupos. O grupo gFM quando comparado ao gCTR e ao gLES, teve maiores escores de dor ($p=0,013$), enquanto o gLES não diferiu do gCTR. Os escores de fadiga foram maiores para o gFM ($p < 0,029$) em comparação com o gCTR, mas não diferiram do gLES ($p < 0,088$), que não apresentou diferença em comparação com gCTR ($p < 0,355$).

A maioria das pacientes do gFM e do gLES estava em uso crônico de medicamentos e uma mulher do gCTR fazia uso intermitente de relaxante muscular. (Tabela II)

A dor evocada por injeção subcutânea de AD foi mais frequente (de acordo com o conceito definido neste trabalho) nas pacientes do gFM e do gLES (85,7%; $p=0,014$ para ambos os grupos) em comparação com o gCTR (14,3%). A dor evocada por injeção subcutânea de NA ocorreu em 71,4% das pacientes do gFM, em 28,6% do gLES e em nenhum elemento do gCTR. A frequência de dor evocada por NA foi maior no gFM do que no gCTR ($p=0,010$).

Os escores de dor evocada por AD têm uma tendência a serem maiores em pacientes com FM ($1,94 \pm 1,89$; $p=0,054$) do que o escore (0,12) do único elemento do gCTR a apresentar dor. Os escores de dor evocada por AD do gLES ($0,79 \pm 1,04$; $p=0,120$) não apresentaram diferença significativa do gCTR. Os escores de dor evocada por NA são maiores em pacientes com FM ($1,24 \pm 1,28$; $p=0,096$) do que os do gCTR (0) mas, apenas o gLES ($0,28 \pm 0,03$; $p=0,045$) teve escores estatisticamente significativos quando comparados com o gCTR (Figura 1).

Com relação aos eventos adversos das injeções de NA, estes estiveram distribuídos de forma aleatória nos grupos de estudo: ardência local (n=2), prurido local (n=1), sensação de calor no braço injetado (n=1). Os eventos adversos das injeções de AD não foram diferentes entre os grupos de estudo e foram descritos como: sensação de formigamento da mão (n=1), sensação de dormência no braço da injeção (n=1), sensação de frio (n=1). Uma das

pacientes do gFM relatou sensação de calor no braço em resposta à injeção de soro fisiológico e uma do gLES relatou sensação de mão fria relacionada tanto à injeção de AD como de soro fisiológico. Duas pacientes do gFM relataram espontaneamente em visita posterior que o halo claro correspondente à vasoconstrição em resposta à injeção de AD perdurou por todo o dia da injeção.

DISCUSSÃO:

De acordo com a premissa deste trabalho, ao se avaliar dor evocada por AD e NA em pacientes portadoras de FM e em pacientes portadoras de LES, buscou-se comparar um grupo com possíveis alterações autonômicas funcionais com um grupo com possíveis alterações autonômicas anatômicas, respectivamente. As fibras simpáticas, durante uma doença autoimune, são perdidas gerando uma alteração do balanço entre fibras sensoriais e fibras simpáticas. As alterações locais são acompanhadas por um aumento significativo da atividade simpática sistêmica a qual não acarreta aumento local de NA devido à perda das fibras simpáticas. ⁽⁵⁾ A redução anormal na densidade de fibras nervosas de pequeno diâmetro (mediadoras de dor, sensação térmica e funções autonômicas) é evidente em biópsias de pele em alguns pacientes com LES suportando a teoria de que neuropatia de fibras de pequeno diâmetro pode ocorrer nesta doença. ⁽¹⁹⁾ Gøransson *et al.* ⁽²⁰⁾ ao comparar a densidade de fibras de pequeno diâmetro na epiderme de pacientes com LES, artrite reumatóide ou síndrome de Sjögren, encontraram a menor densidade de fibras de pequeno diâmetro em pacientes com LES. A hipersensibilidade por denervação é um fenômeno bem conhecido em pacientes com disautonomia.

Experimentos com agonistas adrenérgicos têm demonstrado hipersensibilidade cardiovascular em pacientes com neuropatia diabética. ⁽²¹⁾ ⁽²²⁾

A dor é um evento subjetivo que não pode ser diretamente medido. Solicita-se, então ao paciente que acesse a própria dor em uma escala apropriada. A escala analógica visual (EAV) é a mais sensível. Num ensaio clínico a dor é medida várias vezes para cada sujeito tornando este, um exemplo de dados obtidos por medidas repetidas. Os métodos de análise dos escores obtidos através da EAV são controversos. Akhtar-Danesh ⁽²³⁾ sugere como mais apropriado o uso de métodos paramétricos para analisar os dados obtidos com EAV, mas, o autor pontua que medidas sucessivas não são independentes, mas, altamente correlatas. As medidas de tendência central são derivadas de todas as medidas que pertencem a um mesmo sujeito e sugere-se que sejam usadas ao invés dos valores brutos. Neste trabalho, levou-se em conta a ausência de um padrão-ouro para análise de valores para condições sintomáticas, a falta de definição de diferenças clinicamente importantes e que cada medida de um mesmo indivíduo se correlaciona com a medida prévia. Diagnosticou-se dor evocada quando, na avaliação durante os 5 minutos após as injeções, a NA ou AD injetada produziram maior dor do que a injeção de soro fisiológico. Os escores de dor, que se referem à sua intensidade, foram definidos como a diferença entre a média dos escores obtidos nos 5 minutos de avaliação para AD ou NA e a média dos escores obtidos nos 5 minutos de avaliação para soro fisiológico.

A análise da tendência central de uma escala de dor (por exemplo, a comparação da média ou mediana de dois grupos) oferece um resumo

estatístico de difícil interpretação. Uma estatística clinicamente mais informativa e relevante é a que analisa a proporção de pacientes que alcança um determinado desfecho. Quando se assume que a questão da dor evocada é melhor respondida pela análise da proporção de respondedores, um ponto de corte apropriado deve ser definido para separar respondedores de não-respondedores. ⁽²⁴⁾ Neste trabalho foi definida como ponto de corte, a média dos escores brutos obtidos no gCTR ao receber injeção de soro fisiológico. No ensaio com NA foram consideradas respondedoras aquelas pacientes que apresentavam escores maiores que 0,16 e, no ensaio com a AD, aquelas que apresentavam escores maiores que 0,11.

Embora os resultados tenham mostrado valores estatisticamente significativos para os escores de dor evocada por NA em pacientes do gLES, estes dados demonstram a fragilidade dos testes estatísticos realizados com um n=2 que foi o número de pacientes que apresentou dor evocada por NA no gLES, correspondendo a 28,6% das componentes deste grupo. Por outro lado, 71,4% das pacientes do gFM apresentou dor evocada por NA (gFM x gCTR, p=0,010) embora seus escores ($1,24 \pm 1,276$) não tenham alcançado significância estatística. Martinez-Lavin *et al.* ⁽¹⁸⁾ no ensaio com 20 pacientes com FM, 20 com AR e 20 CTR encontrou que 80% das pacientes com FM apresentavam dor evocada por NA em comparação com 30% com AR e 30% dos CTR e, ainda que a intensidade da dor das pacientes com FM ($2,5 \pm 2,5$) era significativamente maior que a do grupo AR ($0,3 \pm 0,7$) e do CTR ($0,3 \pm 0,8$). Tanto os resultados deste estudo ($1,24 \pm 1,276$), como aqueles de Martinez-

Lavin *et al.* ($2,5 \pm 2,5$) mostram que a intensidade da dor em pacientes com FM apresenta grande variabilidade, observada inclusive nos dados para o placebo ($0,5 \pm 1,3$), requerendo um número maior de pacientes na busca de significância estatística dos dados.

A grande maioria das pacientes com LES usava prednisona em dose pequena ($\leq 7,5$ mg/dia). Assim, a prednisona poderia interferir na manifestação da dor evocada nestes pacientes, mas a escolha pela não interrupção deste medicamento foi pautada em motivos éticos e farmacodinâmicos, pois sua retirada súbita causa síndrome da retirada ou recrudescimento da doença. Ressalta-se que as duas pacientes que tiveram dor evocada por NA eram as pacientes que, no grupo, usavam as doses maiores de prednisona (7,5 e 5 mg/dia) e que estas mesmas pacientes também tiveram dor evocada por AD.

Torebjörk *et al.*,⁽¹⁰⁾ ao avaliar 25 pacientes com neuralgia por dano nervoso, uma situação conhecida de dor simpaticamente mantida, detectou dor evocada por NA em apenas 28% destes pacientes. Todos haviam sido testados com bloqueadores simpáticos, apresentando redução da dor em resposta a este bloqueio, mas, apenas 7 pacientes tiveram dor aumentada pela NA, presumidamente o composto ativo liberado pelo sistema simpático, injetada na pele. Wall,⁽²⁵⁾ ao comentar estes resultados, oferece 3 explicações: 1) possivelmente, os poucos alfa receptores presentes nas fibras nervosas anormais estariam totalmente ocupados pela NA endógena; 2) as fibras sensíveis à NA estariam presentes em tecidos mais profundos aos quais esta catecolamina não teria tido acesso; 3) a ação da NA na dor simpaticamente

mantida não seria em focos ectópicos periféricos, mas no gânglio da raiz dorsal, portanto inalcançáveis por administrações intradérmicas. Torebjörk *et al.*⁽¹⁰⁾ demonstraram que a sensibilidade à NA, característica da dor simpaticamente mantida se alterou no tempo. Os pacientes antes com dor evocada, mudaram de estado patológico e passaram a apresentar dor simpaticamente independente. Assim, as pacientes deste estudo com LES ou FM que não apresentaram dor evocada por NA podem ter ultrapassado a fase de sensibilidade às catecolaminas, ou a catecolamina injetada via subcutânea não alcançou as fibras sensíveis à NA ou ainda a dose de NA pode ter sido muito baixa.

Os receptores adrenérgicos são classificados em alfa e beta, sendo que os alfa quando estimulados levam à vasoconstrição, enquanto os beta receptores levam ao aumento do débito cardíaco e à vasodilatação. Esses receptores são sujeitos a fatores regulatórios como dessensibilização, *down-regulation* e internalização.⁽²⁶⁾

Tem sido demonstrado, em animais, que baixa atividade de catecol-O-metil-transferase (COMT - principal enzima no metabolismo de catecolaminas) leva a aumento da sensibilidade à dor via RBA tipo 2 e 3.⁽²⁷⁾ Yalcin *et al.*⁽²⁸⁾ em estudos "*in vivo*" demonstraram que o efeito antialodinia do antidepressivo tricíclico, nortriptilina, necessariamente envolve os RBA e é principalmente dependente de RBA 2. Em camundongos com deficiência de RBA 2, a nortriptilina não apresentou sua ação antialodinia. Em seres humanos, observou-se que o efeito de agonistas de RBA 2 na alodinia só aparece após

um período de 10 a 15 dias, e mais, que este retardo na instalação do efeito não está relacionado à farmacocinética do agonista, mas é semelhante àquele observado no efeito antialodinia dos antidepressivos. ⁽²⁹⁾

Dessa forma, neste estudo a frequência maior de dor evocada pela AD do gFM e gLES e a maior intensidade da dor evocada pela AD no gFM sugere que, nestes pacientes, parece ocorrer uma alteração nos RBA 2, uma vez que em comparação com a NA, a AD é conhecidamente mais potente nestes receptores. Sugere-se, então, que a resposta mal-adaptativa de pacientes com FM ao estresse, confirmada como hiperestimulação simpática e hiporresponsividade a situações de estresse ⁽³⁰⁾ ⁽³¹⁾ e a agonistas de RBA, poderia ocorrer por subsensibilidade e redução (*downregulation*) dos RBA 2. Essa hipótese é levantada também por Martinez-Lavin ⁽³²⁾ que justifica a ocorrência da subsensibilização e redução (*downregulation*) dos RBA 2 como um princípio fisiológico básico decorrente da hiperestimulação crônica destes receptores. Os resultados referentes às variações genótípicas da COMT sugerindo maior risco de desenvolvimento de FM naquelas mulheres que tem metabolismo de catecolaminas reduzido ⁽³³⁾ corroboram esta hipótese que associa o acúmulo de catecolaminas a alterações de plasticidade do receptor como sua redução e subsensibilização (*downregulation*).

O tamanho do halo claro ao redor das injeções de AD não foi sistematicamente medido e avaliado. O relato espontâneo de duas pacientes do gFM, relacionado à longa duração da resposta vasoconstrictora da AD, corrobora as observações de Stein *et al.* ⁽³⁴⁾ Em seu trabalho sobre

dessensibilização da resposta venodilatadora mediada por beta receptores em resposta à exposição a longo prazo a agonistas de RBA 2, os autores afirmam que os RBA 2 são sujeitos a regulação pela exposição a agonistas, com implicações importantes para a regulação da resistência vascular periférica. A liberação aumentada de AD observada após estresse mental e a insuficiência cardíaca resultou em perda na vasodilatação, normalmente mediada por RBA, com conseqüente vasoconstrição aumentada em resposta à estimulação simpática, de forma que em graus similares de tônus simpático, tais pessoas apresentariam maior resistência periférica. Em comparação com CTR, pacientes com FM mostraram respostas atenuadas à AD e normais à NA em resposta a exercício isométrico submáximo. ⁽³⁵⁾

Os resultados deste estudo sugerem a presença de alterações autonômicas em pacientes portadoras de FM. Neste contexto, nosso grupo está conduzindo um ensaio clínico com o uso de propranolol em pacientes FM e LES para auxiliar na elucidação de questões como: seria a dor evocada por AD uma indicação de que realmente há alteração nos RBA 2? Presença de disautonomia justificaria os resultados encontrados?

Dessa forma, planeja-se continuar a explorar a dor evocada por AD e por NA em pacientes com LES e FM, pois os resultados obtidos neste estudo suscitam essa necessidade.

A maior limitação deste estudo é o número pequeno de pacientes participantes em função dos critérios de exclusão que deveriam contemplar todas as investigações propostas. Assim, foram estabelecidos critérios de exclusão exigentes em grupos de pacientes com doenças que se manifestam

de formas muito variadas. Enquanto no LES se descreve pacientes com manifestações cutâneas, articulares, hematológicas, renais, neuropsiquiátricas, na FM, já houve várias tentativas de se estabelecer subgrupos de pacientes conforme a predominância de sintomas musculoesqueléticos, não-musculoesqueléticos e cognitivo-psicológicos.

Este estudo foi planejado na intenção de contribuir para o esclarecimento da fisiopatogenia tanto do LES quanto da FM com enfoque principal sobre o papel da AD e NA ou do sistema simpático ou da disautonomia na gênese e/ou manutenção dos sintomas destas doenças. Assim, espera-se que este estudo seja visto como uma parte de um processo contínuo de coleção de dados sobre estas doenças e que possa contribuir para o desenho de ensaios clínicos subsequentes.

CONCLUSÃO:

A dor evocada por AD e NA está presente em pacientes com FM e com LES. A intensidade da dor evocada pela AD tem uma tendência a ser maior do que a intensidade da dor evocada pela NA.

BIBLIOGRAFIA

1. Stojanovich L. Autonomic dysfunction in autoimmune rheumatic disease. *Autoimmun Rev.* 2009;8(7):569-72.
2. Shalimar, Handa R, Deepak KK, Bhatia M, Aggarwal P, Pandey RM. Autonomic dysfunction in systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int.* 2006;26(9):837-40.
3. Cohen H, Neumann L, Shore M, Amir M, Cassuto Y, Buskila D. Autonomic dysfunction in patients with fibromyalgia: application of power spectral analysis of heart rate variability. *Semin Arthritis Rheum.* 2000;29(4):217-27.
4. Straub RH, Gluck T, Zeuner M, Scholmerich J, Lang B. Association of pupillary parasympathetic hyperreflexia and systemic inflammation in patients with systemic lupus erythematosus. *Br J Rheumatol.* 1998;37(6):665-70.
5. Straub RH. Autoimmune disease and innervation: Brain, behavior and immunity. 2007;21:528-34.
6. Ablin J, Neumann L, Buskila D. Pathogenesis of fibromyalgia - a review. *Joint Bone Spine.* 2008;75(3):273-9.
7. Martinez-Lavin M. Is fibromyalgia a generalized reflex sympathetic dystrophy? *Clin Exp Rheumatol.* 2001;19:1-3.
8. Bengtsson A, Bengtsson M. Regional sympathetic blockade in primary fibromyalgia. *Pain.* 1988;33(2):61-7.
9. Ali Z, Raja SN, Wesselmann U, Fuchs PN, Meyer RA, Campbell JN. Intradermal injection of norepinephrine evokes pain in patients with sympathetically maintained pain. *Pain.* 2000;88:161-68.
10. Torebjork E, Wahren L, Wallin G, Hallin R, Koltzenburg M. Noradrenaline-evoked pain in neuralgia. *Pain.* 1995;63:11-20.
11. Wallukat G: The beta-adrenergic receptors. *Herz.* 2002;27(7):683-90.
12. Westfall TC, Westfall DP. The autonomic and somatic motor nervous system. In: Brunton LL, editor. *Goodman & Gilman's – The pharmacological basis of therapeutics.* 11th ed. New York: McGraw Hill Companies, Inc: 2006. p.127-163.
13. Maekawa K, Clark GT, Kuboki T. Intramuscular hypoperfusion, adrenergic receptors, and chronic muscle pain. *J Pain.* 2002;3(4):251-60.

14. Maekawa K, Twe C, Lotaif A, Chiappelli F, Clark GT. Function of beta-adrenergic receptors on mononuclear cells in female patients with fibromyalgia. *J Rheumatol.* 2003;30(2):364-8.
15. Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, Bennett RM, Bombardier C, Goldenberg D et al. The American College of Rheumatology Criteria for the Classification of Fibromyalgia. *Arthritis Rheum.* 1990;33:160-72.
16. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, McShane DJ, Rothfield NF, Schaller JG, Talal N, Winchester RJ. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1982;25(11):1271-7.
17. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus [letter]. *Arthritis Rheum.* 1997;40(9):1725.
18. Martinez-Lavin M, Vidal M, Barbosa RE, Pineda C, Casanova JM, Nava A. Norepinephrine-evoked pain in fibromyalgia. A randomized pilot study ISCRTN70707830. *BMC Musculoskeletal Disorders* 2002, **3**:2. [Acesso em 06 de novembro de 2005] Disponível em <http://www.biomedcentral.com/1471-2474/3/2>.
19. Gøransson LG, Tjensvoll AB, Herigstad A, Mellgren SI, Omdal R. Small-diameter nerve fiber neuropathy in systemic lupus erythematosus. *Arch Neurol.* 2006;63(3):401-4.
20. Gøransson LG, Brun JG, Harboe E, Mellgren SI, Omdal R. Intraepidermal nerve fiber densities in chronic inflammatory autoimmune diseases. *Arch Neurol.* 2006;63(10):1410-3.
21. Maraud L, Gin H, Roudaut R, Aubertin J, Bricaud H. Echocardiographic study of left ventricular function in type 1 diabetes mellitus: hypersensitivity of beta-adrenergic stimulation. *Diabetes Res Clin Pract.* 1991;11(3):161-8.
22. Dejgaard A, Andersen P, Hvidberg A, Hilsted J. Cardiovascular, metabolic, and hormonal responses to noradrenaline in diabetic patients with autonomic neuropathy. *Diabet Med.* 1996;13(11):983-9.
23. Akhtar-Danesh N. A review of statistical methods for analysing pain measurements. *Eur J Pain.* 2001;5:457-463.
24. Farrar JT, Portenoy RK, Berlin JS, Kinman JL, Strom BL. Defining the clinically important difference in pain outcome measures. *Pain.* 2000;88:287-94.
25. Wall PD. Noradrenaline-evoked pain in neuralgia. Editorial. *Pain.* 1995;63(1):1-2.

26. Small KM, McGraw DW, Liggett SB. Pharmacology and physiology of human adrenergic receptor polymorphisms. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2003;43:381-411.
27. Nackley AG, Tan KS, Fecho K, Flood P, Diatchenko L, Maixner W. Catechol-O-methyltransferase inhibition increases pain sensitivity through activation of both beta2- and beta3-adrenergic receptors. *Pain.* 2007;128:199-208.
28. Yalcin I, Choucair-Jaafar N, Benbouzid M, Tessier LH, Muller A, Hein L, Freund-Mercier MJ, Barrot M. Beta2-adrenoceptors are critical for antidepressant treatment of neuropathic pain. *Ann Neurol.* 2009;65:218-25
29. Yalcin I, Tessier LH, Petit-Demoulière N, Waltisperger E, Hein L, Freund-Mercier MJ, Michel Barrot M. Chronic treatment with agonists of beta2-adrenergic receptors in neuropathic pain. *Experimental Neurology.* 2010;221:115-21.
30. Bou-Holaigah I, Calkins H, Flynn JA, Tunin C, Chang HC, Kan JS, Rowe PC. Provocation of hypotension and pain during upright tilt table testing in adults with fibromyalgia. *Clin Exp Rheumatol.* 1997;15:239-46.
31. Martínez-Lavín M, Hermosillo AG, Mendoza C, Ortiz R, Cajigas JC, Pineda C, Nava A, Vallejo M. Orthostatic sympathetic derangement in subjects with fibromyalgia. *J Rheumatol.* 1997;24:714-8.
32. Martinez-Lavin M. Stress, the stress response system, and fibromyalgia. *Arthritis Res Ther.* 2007;9(4):216-23.
33. Gürsoy S, Erdal E, Herken H, Madenci E, Alaşehirli B, Erdal N. Significance of catechol-O-methyltransferase gene polymorphism in fibromyalgia syndrome. *Rheumatol Int.* 2003;23(3):104-7.
34. Stein M, Deegan R, Wood AJJ. Long-term exposure to beta2-receptor agonist specifically desensitizes beta-receptor-mediated venodilation. *Clin Pharmacol Ther.* 1993; 54(2):187-93.
35. Giske L, Vøllestad NK, Mengshoel AM, Jensen J, Knardahl S, Røe C. Attenuated adrenergic responses to exercise in women with fibromyalgia--a controlled study. *Eur J Pain.* 2008;12(3):351-60.

Tabela I – Características das pacientes dos grupos fibromialgia (gFM), LES (gLES) e CTR (gCTR)

	gCTR (n=7)	gFM (n=7)	gLES (n=7)
Idade	42,1 ± 4,41	44,0 ± 5,89	37,9 ± 9,33
IMC	24,3 ± 2,50	25,1 ± 3,60	23,9 ± 4,54
PAM	88,6 ± 7,41	91,2 ± 10,37	90,7 ± 10,23
FC	73,0 ± 11,59	75,8 ± 10,67	77,1 ± 10,87
Nº <i>tender points</i>	1,1 ± 2,03	14,4 ± 2,57*	2,4 ± 2,70
EAV dor	0,7 ± 0,86	4,6 ± 2,70*	1,5 ± 2,17***
EAV fadiga	0,3 ± 0,10	4,4 ± 2,53**	1,7 ± 2,42

Entre parênteses o nº de pacientes de cada grupo. Os dados referem-se às médias ± desvio padrão. IMC = índice de massa corporal, PAM = pressão arterial média, FC = frequência cardíaca, EAV = escala analógica visual.

* p<0,05 comparando com gLES e gCTR **p<0,05 comparando com gCTR

***p<0,05 comparando com gFM

Tabela II - Medicamentos em uso pelas pacientes dos grupos FM (gFM), LES (gLES) e CTR (gCTR) durante o ensaio

Medicamentos*	gCTR (n=7)	gFM (n=7)	gLES (n=7)
Amitriptilina	0	4	1
Azatioprina	0	0	1
Ciclobenzaprina	1	4	0
Clonazepam	0	1	1
Clordiazepóxido	0	1	1
Cloroquina	0	0	2
Hidroxicloroquina	0	0	2
Venlafaxina	0	2	0
Sertralina	0	0	1
Omeprazol	0	0	1
Ranitidina	0	0	1
Prednisona ($\leq 7,5$ mg/dia)	0	0	5
Metotrexato	0	0	1
Acido Fólico	0	0	1
Anticoncepcional	0	0	2
TRH	0	1	0

Entre parênteses o nº de pacientes de cada grupo. Uma mesma paciente esteve em uso de mais de um medicamento. TRH = terapia de reposição hormonal.

* Os antiinflamatórios não hormonais e analgésicos não estão relatados porque foram descontinuados 48 horas antes dos testes da dor evocada.

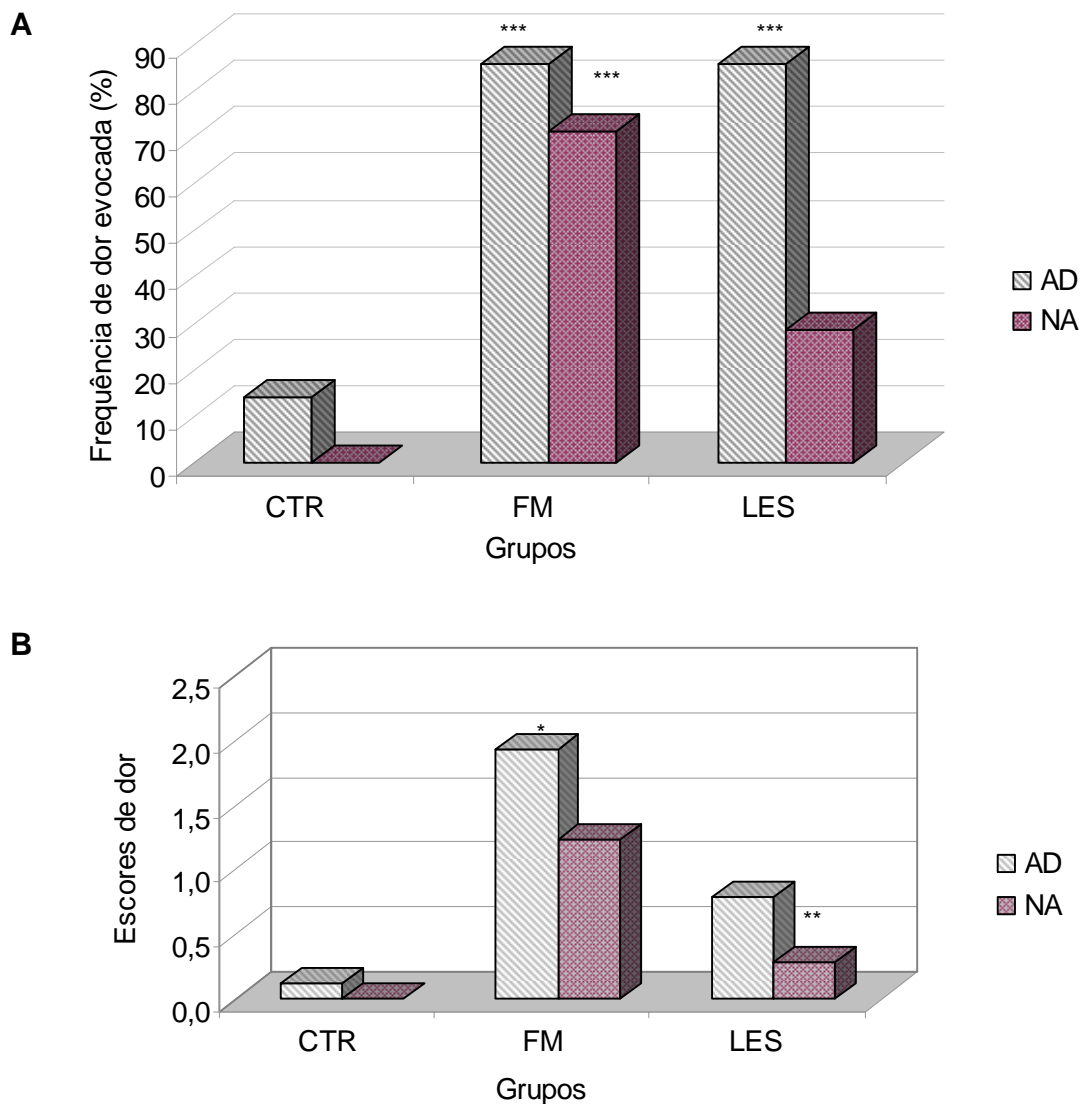


Figura 1 – Frequência (%) (A) e escore de dor evocada (EAV) (B) por injeção de adrenalina (AD) e noradrenalina (NA) em pacientes dos grupos FM (gFM), LES (gLES) e CTR (gCTR). Frequência de dor: gFM = 85,7%*(AD) e 71,4%*** (NA); gLES = 85,7%***(AD) e 28,6% (NA); gCTR = 14,3% (AD) e 0% (NA). *** $p < 0,05$ (gFM e gLES X gCTR). Escore de dor: média \pm desvio padrão: gFM: $1,9 \pm 1,89^*$ (AD) e $1,2 \pm 1,28$ (NA); gLES: $0,8 \pm 1,04$ (AD) e**

0,3 ± 0,03** (NA); gCTR: 0,12 (AD) e 0 (NA). * p=0,054 (gFM X gCTR) **
p=0,045 (gLES X gCTR).

Títulos e legendas

Tabela I – Características das pacientes dos grupos fibromialgia (gFM), LES (gLES) e CTR (gCTR)

Entre parênteses o nº de pacientes de cada grupo. Os dados referem-se às médias \pm desvio padrão. IMC = índice de massa corporal, PAM = pressão arterial média, FC = frequência cardíaca, EAV = escala analógica visual.

* $p < 0,05$ comparando com gLES e gCTR ** $p < 0,05$ comparando com gCTR

*** $p < 0,05$ comparando com gFM

Tabela I – Características das pacientes dos grupos fibromialgia (gFM), LES (gLES) e CTR (gCTR)

Entre parênteses o nº de pacientes de cada grupo. Uma mesma paciente esteve em uso de mais de um medicamento. TRH = terapia de reposição hormonal.

* Os antiinflamatórios não hormonais e analgésicos não estão relatados porque foram descontinuados 48 horas antes dos testes da dor evocada.

Figura 1 – Frequência (%) (A) e escore de dor evocada (EAV) (B) por injeção de adrenalina (AD) e noradrenalina (NA) em pacientes dos grupos FM (gFM), LES (gLES) e CTR (gCTR). Frequência de dor: gFM = 85,7% ***(AD) e 71,4%*** (NA); gLES = 85,7%***(AD) e 28,6% (NA); gCTR = 14,3% (AD) e 0% (NA). *** $p < 0,05$ (gFM e gLES X gCTR). Escore de dor: média \pm desvio padrão: gFM: $1,9 \pm 1,89^*$ (AD) e $1,2 \pm 1,28$ (NA); gLES: $0,8 \pm 1,04$ (AD) e $0,3 \pm 0,03^{**}$ (NA); gCTR: 0,12 (AD) e 0 (NA). * $p = 0,054$ (gFM X gCTR) ** $p = 0,045$ (gLES X gCTR).

Título:

**PESQUISA DE DISAUTONOMIA EM PACIENTES COM FIBROMIALGIA
COMPARADOS A PACIENTES COM LUPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO E
CONTROLES**

Revista: Revista Brasileira de Reumatologia (a ser submetido)

Autores:

Luiza Cristina Lacerda Jacomini - lunalacerda@uol.com.br

Professora Assistente de Farmacologia ICB/UFG – Mestre em Fisiologia
(UFG) – Doutoranda em Ciências da Saúde (UFG)

Maik Moura Borges - maikmborges@yahoo.com.br

Aluno do curso de Medicina UFG – bolsista PIBIC

Nilzio Antonio da Silva – nasilva@terra.com.br

Professor Titular de Reumatologia

Instituição: Serviço de Reumatologia – Departamento de Clínica Médica –
Hospital das Clínicas – FM/UFG

Endereço para correspondência: Luiza Cristina Lacerda Jacomini

Rua 12 nº 703 - Setor Oeste

Goiânia - CEP 74140-040

Tel.: (62) 32515339

(62) 99759923

Resumo

Introdução: disautonomia é uma condição na qual a função autonômica alterada afeta a saúde de modo adverso. Neste estudo, por meio de uma metodologia de baixo custo, buscou-se avaliar a função autonômica cardiovascular de mulheres com lupus eritematoso sistêmico (LES), fibromialgia (FM) e controles (CTR).

Método: pacientes com FM (n=7), com LES (n=7) e controles saudáveis (n=7) foram submetidas à bateria de testes de Ewing. As respostas da frequência cardíaca à manobra de Valsalva, respiração profunda e ao ortostatismo foram calculadas a partir de registros eletrocardiográficos contínuos. As respostas da pressão arterial ao ortostatismo e à preensão sustentada foram avaliadas pela aferição minuto a minuto da pressão arterial. As pacientes responderam a interrogatório sintomático funcional relacionado a manifestações autonômicas.

Resultados: o número de sintomas funcionais do grupo FM (gFM) foi maior ($27,0 \pm 2,89$) que do grupo LES (gLES) ($15,7 \pm 8,18$) e, ambos foram maiores que do grupo CTR (gCTR) ($3,7 \pm 2,14$) ($p < 0,05$). Os testes de função autonômica foram normais em 28,6% do gFM, 42,8% do gLES e 85,7% do gCTR. No gLES, os testes de função parassimpática tiveram maior frequência de respostas anormais e no gFM a frequência de respostas anormais foi semelhante para os testes das funções parassimpática e simpática.

Conclusão: pacientes LES e FM têm alterações da função autonômica detectáveis por metodologia simples e de custo reduzido. Os resultados são comparáveis àqueles obtidos com metodologias mais sofisticadas. Esta é a

primeira vez que se pesquisa função autonômica usando a bateria de testes de Ewing na FM.

Palavras-chave: lupus eritematoso sistêmico, fibromialgia, sistema nervoso autônomo, disautonomia.

INTRODUÇÃO

O sistema nervoso autônomo (SNA) consiste de neurônios que conectam o sistema nervoso central a órgãos viscerais, efetores cutâneos e ao sistema cardiovascular. Os nervos autonômicos vêm do sistema nervoso simpático e parassimpático e agem em concerto para controlar os órgãos viscerais e o sistema circulatório. ⁽¹⁾ Em condições fisiológicas estáveis, os ramos simpático e parassimpático possuem atividade tônica e seus efeitos geralmente são antagônicos. A atividade tônica responde reflexamente a vários tipos de estresse como alteração da pressão arterial (PA) via barorreflexo e exercício. ⁽²⁾

Ewing *et al.* ⁽³⁾ padronizaram 5 testes para avaliar os reflexos autonômicos cardiovasculares: resposta da frequência cardíaca (FC) à manobra de Valsalva, à respiração profunda e ao ortostatismo e, resposta da pressão arterial (PA) ao ortostatismo e à preensão sustentada. Estes testes foram descritos como confiáveis, simples, reproduzíveis, não-invasivos. Os três primeiros testes refletem a integridade parassimpática, enquanto os outros dois começam a apresentar resultados anormais com danos mais severos dos nervos simpáticos. Estes autores estabeleceram os valores normais, *borderline* e anormais para os testes.

Nos últimos anos, têm surgido vários métodos de análise da variabilidade cardíaca e diversas maneiras para se medir a variação R-R (do complexo QRS do ECG), como o coeficiente de variação, a razão expiração/inspiração e a análise espectral, havendo vantagens, desvantagens e considerações para todas as medidas. ⁽⁴⁾ Howorka *et al.* ⁽⁵⁾ compararam índices obtidos por meio da análise espectral da variabilidade da frequência cardíaca (VFC) daqueles

obtidos pelos testes de Ewing e encontraram correlação elevada entre eles, concluindo que os 2 testes são similares em valor diagnóstico. Os resultados de Gerritsen *et al.* ⁽⁶⁾ não corroboram os achados de Howorka *et al.* então, propuseram que, provavelmente, diferentes medidas podem estar mensurando diferentes substratos fisiológicos. A análise espectral da VFC é um método sofisticado, com aplicação de equações matemáticas complexas e custo elevado, que ao fazer a medida da VFC durante as 24 horas parece constituir-se mais num indicador da atividade física diária do que numa estimativa real da função autonômica. ⁽⁷⁾

A disautonomia se refere a uma condição na qual a função autonômica alterada afeta a saúde de modo adverso. ⁽⁸⁾ A neuropatia autonômica, no diabetes, tem sido sistematicamente investigada e os métodos diagnósticos bem estabelecidos. A história natural da neuropatia autonômica diabética mostra acometimento inicial de longas fibras nervosas parassimpáticas, evoluindo para acometimento mais severo quando envolve o sistema simpático. ⁽⁵⁾ As alterações de função autonômica simpática e parassimpática, em proporções variadas também têm sido relatadas para pacientes com doenças reumáticas, sendo esta heterogeneidade dependente dos métodos de avaliação, dos critérios diagnósticos, da idade dos doentes e da doença avaliada. ⁽⁹⁾

A disfunção autonômica é frequente na fibromialgia (FM) e poderia explicar os sintomas que envolvem múltiplos sistemas. ⁽¹⁰⁾ A disautonomia parece ter um papel importante na fisiopatologia da FM, embora não esteja claro se essa anormalidade é causa ou efeito. Acredita-se que no caso da FM,

doença caracterizada por múltiplos sintomas, ainda sem marcadores específicos, mas com comprovada hiperatividade ⁽¹¹⁻¹⁵⁾ associada a hiporresponsividade simpática, ⁽¹⁶⁻¹⁸⁾ a disautonomia poderia ser mais causa do que consequência do processo da doença.

O lupus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença autoimune que afeta múltiplos órgãos e sistemas. As manifestações neuropsiquiátricas são bem conhecidas, mas, as periféricas talvez sejam as menos estudadas apresentando frequências de ocorrência variáveis (6 a 93%). ⁽¹⁹⁾ Recente estudo comparativo da frequência de alterações autonômicas cardiovasculares em pacientes com LES e artrite reumatóide, usando medidas da FC de repouso, resposta cardíaca ao ortostatismo e à manobra de Valsalva, resposta pressórica ao ortostatismo e à preensão sustentada, VFC e sensibilidade do barorreflexo (testes tradicionais e modernos) confirmou essa variabilidade na frequência de anormalidade dos testes. Este estudo não detectou correlação entre alteração autonômica e duração ou atividade do LES. ⁽²⁰⁾ Por outro lado, o estudo de El-Sayed *et al.* ⁽²¹⁾ com adolescentes com LES detectou correlação da disautonomia com estas variáveis.

O presente estudo utilizou de testes tradicionais de Ewing por serem amplamente validados, simples e acessíveis economicamente para detectar a presença de disautonomia nestas doenças.

MÉTODO

Participaram deste estudo 7 pacientes com FM, 7 com LES e 7 controles (CTR) saudáveis selecionadas no ambulatório de Reumatologia do Hospital das

Clínicas (HC) da Universidade Federal de Goiás (UFG) e entre trabalhadoras do HC, funcionárias da UFG ou parentes de pacientes. Todas assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido e o protocolo de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisas Médica, Humana e Animal do HC da Faculdade de Medicina da UFG (26/04/07 sob o nº 065/07).

Critérios de inclusão

1) Mulheres com diagnóstico de FM ou LES de acordo com critérios do Colégio Americano de Reumatologia; 2) Idade entre 18 e 60 anos; 3) Tempo de diagnóstico da doença maior que 2 anos; 4) Para o grupo controle: ausência de doenças diagnosticadas.

Critérios de exclusão

1) Neuropatias de outras etiologias; 2) transtornos psicóticos; 3) doenças crônicas sistêmicas: nefropatias, hepatopatias, cardiopatias ou outra doença reumática; 4) gravidez; 5) hipertensão arterial; 6) uso de medicamentos anti-hipertensivos, mesmo que para outras finalidades; 7) dislipidemia grave ou uso de hipolipemiantes; 8) uso de bebidas alcoólicas ou drogas ilícitas; 9) índice de massa corporal (IMC) $> 35\text{kg/m}^2$; 10) manifestações neuropsiquiátricas do LES; 11) LES em atividade (SLEDAI > 0) ou presença de danos causados pelo LES (SLICC máximo = 1); 12) relato de reações de hipersensibilidade; 13) FC < 50 bpm e/ou alterações do ECG; 14) contra-indicações a drogas que agem em receptores adrenérgicos.

Material

Eletrocardiógrafo microprocessado RS-232, Modelo Wincardio, MICROMED Biotecnologia Ltda; monitor automático de pressão Marca Omron modelo 705IT; dinamômetro manual Raizamed - RZ 1001; manômetro de aparelho de pressão aneróide adaptado a seringa de 10 mL. Cronômetro.

Testes

As pacientes foram submetidas aos 5 testes da bateria de Ewing. ⁽³⁾ ⁽²²⁾

⁽²³⁾ Foram orientadas a não tomar café ou fumar no dia da avaliação. Os testes ocorreram entre 08h00min e 12h00min e no mesmo ambiente. Após cada teste, um período de 5 minutos foi incluído para evitar interferências da manobra anterior. Durante os testes de avaliação da VFC o eletrocardiograma foi gravado continuamente no canal do ritmo, derivação DII. Nos testes que avaliam variação de PA, esta foi aferida em intervalos de 1 minuto.

Testes que refletem dano parassimpático cardíaco:

- teste da variação da frequência cardíaca à respiração profunda:

paciente sentada, fazia 6 respirações profundas em 1 minuto, inspirando durante 5 segundos e expirando por outros 5 segundos. Mediu-se o menor intervalo R-R (transformado em batimentos por minuto, bpm) durante a inspiração e o maior intervalo R-R durante a expiração em cada ciclo. O resultado do teste foi a média das diferenças entre a FC máxima e mínima dos 6 ciclos. Limites: normal ≥ 15 bpm; limítrofe entre 11 e 15 bpm; anormal ≤ 10 bpm. ⁽³⁾

- **resposta da frequência cardíaca à manobra de Valsalva:** paciente sentada, soprava em uma seringa, da qual se retirou o êmbolo, conectada a um manômetro de aparelho de pressão aneróide que mostrava a pressão de 40 mmHg a ser mantida durante os 15 segundos de duração da manobra. Este procedimento foi repetido por 3 vezes com intervalos de 1 minuto. Taxa de Valsalva foi a razão entre a medida do maior intervalo R-R dos 15 segundos do registro pós-manobra e o menor R-R medido durante a manobra. O resultado foi a média das 3 razões. Limites: normal $\geq 1,21$; limítrofe entre 1,11 e 1,20; anormal $\leq 1,10$.⁽³⁾

- **resposta imediata da frequência cardíaca ao ortostatismo:** (teste da razão 30:15) a paciente se colocava de pé com esforço próprio após 5 minutos deitada e relaxada. O registro do ritmo cardíaco foi feito desde a paciente deitada até 1 minuto após ter colocado o pé no chão. A razão 30:15 foi calculada dividindo-se a medida R-R entre o 30º e 31º batimentos e a mesma medida entre o 15º e 16º batimentos. A taxa cardíaca foi normal quando a razão era $\geq 1,04$; limítrofe entre 1,01 e 1,03; anormal $\leq 1,00$.⁽³⁾

Testes que refletem dano simpático cardíaco:

- **resposta da pressão arterial ao ortostatismo:** a paciente se colocava de pé com esforço próprio após 5 minutos deitada e relaxada. A resposta ao teste foi a diferença, em mmHg, da média de 3 medidas da pressão sistólica na posição deitada e no primeiro minuto de ortostatismo. Limites: normal queda de pressão ≤ 10 mmHg; limítrofe entre 11 e 29 mmHg; anormal ≥ 30 mmHg.⁽³⁾

- **resposta da pressão arterial à preensão sustentada:** a paciente em posição supina⁽²⁴⁾ foi orientada a manter um esforço de 30% da sua força

máxima de preensão por 5 minutos. A resposta à preensão foi medida pela diferença da maior pressão diastólica durante o esforço e a média de 3 medidas antes do esforço. Limites: normal: aumento de pressão ≥ 16 mmHg; limítrofe entre 11 e 15 mmHg; anormal ≤ 10 mmHg.⁽³⁾

Para avaliação dos resultados utilizou-se a proposta de Bellavere *et al.*:⁽²⁵⁾ a) atribuindo 0 para resultado normal do teste, 1 para resultado *borderline* e 2 para resultado anormal; b) classificando-se a paciente como severamente afetada pela neuropatia quando tem a soma dos escores com valor ≥ 5 e como disfunção autonômica inicial quando a soma dos escores está entre 2 e 5. Paciente com escore igual a 1 foi classificada como normal, pois mostra apenas um valor de teste na categoria *borderline*.

Avaliações

As participantes foram avaliadas em suas características sócio-demográficas e história clínica. Foram submetidas a um interrogatório sintomático funcional relacionado a manifestações autonômicas traduzido de El Honsali *et al.*⁽²⁶⁾ As pacientes com LES foram avaliadas pelo SLEDAI para afastar presença de atividade da doença e pelo SLICC/ACR *damage index* para excluir pacientes com danos pela doença.

Análise estatística

As variáveis numéricas foram submetidas ao teste de Kolmogorov-Smirnov para verificar o tipo de distribuição dos dados. As variáveis que apresentavam distribuição normal foram analisadas pela Análise de Variância

ou pelo Teste T de Student. As variáveis numéricas que não apresentavam distribuição normal foram analisadas pelos testes não paramétricos de Mann Whitney ou Kruskal-Wallis. As variáveis não numéricas foram analisadas pelo Teste Qui-Quadrado. O nível de significância considerado foi o valor de $p < 0,05$.

RESULTADOS

As características das 21 mulheres participantes deste estudo estão mostradas na Tabela I. Idade, IMC, pressão arterial média (PAM) e FC não se diferenciaram entre os grupos pesquisados.

A maioria das pacientes do grupo FM (gFM) e do grupo LES (gLES) estava em uso crônico de medicamentos e uma mulher do grupo CTR (gCTR) fazia uso intermitente de relaxante muscular. ⁽²⁷⁾ (Tabela II)

O interrogatório sobre sintomas associados a alterações funcionais mostrou que estes são mais frequentes em pacientes com FM e com LES. O número de sintomas apresentado pelas pacientes foi: $27,0 \pm 2,89$ (gFM), $15,7 \pm 8,18$ (gLES) e $3,7 \pm 2,14$ (gCTR). Houve diferença no número de sintomas entre os gFM x gCTR, gFM x gLES e gLES x gCTR ($p < 0,05$). A Tabela III mostra a frequência dos sintomas nos 3 grupos.

Todas as pacientes foram submetidas à bateria de 5 testes, mas, 2 pacientes do gFM não conseguiram realizar o teste da preensão sustentada. As Tabelas IV e V mostram os resultados destes testes. A média da resposta da FC à manobra de Valsalva é menor no gLES ($p = 0,04$) do que nos gFM e gCTR. A resposta da FC ao ortostatismo do gLES é menor do que a resposta do gCTR

($p=0,05$) e, não há diferença entre gLES e gFM. Com relação à resposta da PA ao ortostatismo, as médias não foram diferentes entre os grupos. Na resposta da PA à preensão sustentada, a resposta do gFM ($n=5$) foi menor do que do gLES ($p=0,08$) e menor do que do gCTR ($p=0,059$) embora nenhuma destas diferenças tenha alcançado significado estatístico.

Utilizando os escores e a classificação de Bellavere *et al.*,⁽²⁵⁾ 28,6% das pacientes do gFM, 57,1% e 85,7% do gLES e gCTR, respectivamente, têm os 5 testes normais. A soma dos escores obtidos foi 13 para o gFM, 11 para o gLES e 3 para o gCTR. De acordo com as recomendações de Ewing após 10 anos de experiência,⁽²⁸⁾ os valores de *borderline* para o teste da manobra de Valsalva deixam de ser considerados e todos os pacientes com resultado $< 1,21$ são considerados anormais. Assim, a paciente 008 passa a ter resultado anormal. Vários autores⁽²²⁾ ⁽²⁸⁾ comprovam a correlação entre variabilidade da resposta cardíaca ao ortostatismo e idade e, sugerem que para ser normal, na faixa etária entre 30 e 49 anos, a relação 30:15 deve ser maior do que 1,09. Assim, as pacientes 002 (gFM), 011 e 016 (gLES) passam a ter valores anormais e, portanto, a soma dos escores obtidos por pacientes do gFM passa a ser 16 e a do gLES passa a ser 14.

No gCTR, 2 pacientes tiveram um teste com valores *borderline* (escore = 1) e, portanto, são classificadas como normais, mas, a paciente 018 com resultado anormal para o teste da VFC à manobra de Valsalva e *borderline* para o teste da VFC na respiração profunda, tem escore total de 3 que caracteriza disfunção inicial. Esta paciente foi submetida a re-teste 17 meses após a primeira avaliação. Os resultados das duas avaliações foram similares.

A paciente 011 do gLES apresentou, durante o teste do ortostatismo, uma alteração mínima de PA, mas, aumento da FC de 31 bpm caracterizando taquicardia ortostática postural.

Não houve correlação entre os resultados dos testes de função autonômica cardiovascular e nem dos escores de severidade com o número de sintomas funcionais relacionados a manifestações autonômicas.

DISCUSSÃO

Neste estudo, foram usados testes não invasivos dos reflexos cardiovasculares para investigar a prevalência e a severidade da disfunção autonômica em pacientes com FM, LES e mulheres saudáveis. O pequeno número de pacientes selecionado levou em conta rigorosos critérios de exclusão. Em razão da maior prevalência tanto do LES como da FM no sexo feminino, optou-se pelo estudo em mulheres. Para assegurar homogeneidade das participantes do gLES, considerou-se a seleção de pacientes clinicamente estáveis, sem nenhum sinal ou sintoma clínico ou laboratorial de atividade ou dano causado pela doença.

Os resultados obtidos para o gCTR se assemelham aos obtidos por Boer *et al.* ⁽²³⁾ num estudo brasileiro de validação dos testes de Ewing realizado em 30 indivíduos saudáveis, exceto pelo caso 018, que apresentou valor anormal para o teste da manobra de Valsalva e, no estudo referido, nenhum caso apresentou escore 2 - anormal. A reprodutibilidade dos testes foi confirmada pela reavaliação desta paciente após intervalo de 17 meses.

Grippo e Johnson ⁽²⁹⁾ relatam que o controle neural da função cardíaca parece alterado na depressão. Modelos animais de depressão, como da exposição ao estresse crônico, mostraram redução da variabilidade cardíaca que persistiu por maior período após a recuperação das alterações comportamentais induzidas pelo estresse. Comey *et al.*⁽³⁰⁾ sugerem que embora a VFC possa melhorar com o tratamento da depressão, os pacientes podem nunca mais voltar aos níveis de antes da depressão. O caso 018 tem história de depressão diagnosticada e tratada durante 5 anos com medicamentos e psicoterapia. Nos dois momentos de avaliação da função autonômica desta pessoa, ela não apresentava nenhuma característica clínica de transtorno do humor. Nenhuma outra explicação pôde-se associar aos resultados alterados deste caso.

A associação de efeitos anticolinérgicos/antimuscarínicos do tipo boca seca e constipação ao uso de antidepressivos tricíclicos é conhecida. ⁽³¹⁾ FC aumentada e tônus vagal (25 a 49% dos pacientes) reduzido foi relatado por Lehofer *et al.* ⁽³²⁾ em deprimidos que usaram 125-175 mg/dia de antidepressivo tricíclico por pelo menos 7 dias. O relato de Flett *et al.* ⁽³³⁾ com doses únicas de 50 e 100 mg de amitriptilina mostra que, nestas doses, a amitriptilina causou redução da salivação, da secreção de suor evocada por carbacol, da miose evocada por pilocarpina mas, não alterou significativamente a FC e a PA. Durante o pico máximo de concentração plasmática da amitriptilina, 4 horas após uma dose de 75 mg do medicamento, Penttilä *et al.* ⁽³⁴⁾ encontraram marcada redução da secreção salivar mas nenhuma alteração significativa na

variabilidade cardíaca sugerindo que esta substância, nesta dose, teria atividade anticolinérgica nas glândulas salivares mas não a teria no coração.

No presente estudo, 4 pacientes do gFM estavam em uso de amitriptilina em dose < 75 mg/dia. Seria ideal avaliar a função autonômica cardiovascular das pacientes na ausência destes medicamentos. No entanto, tratando-se de um medicamento de primeira linha no tratamento da FM, a maioria das pacientes fazia uso de amitriptilina e, seria eticamente inaceitável, retirar o principal medicamento do tratamento e submetê-las a um período de *washout* para a realização dos testes. Não há comprovação da interferência da amitriptilina nos teste de função autonômica nas doses usadas no tratamento da dor crônica e da FM. A FC das pacientes do gFM não foi diferente da FC das pacientes do gLES e do gCTR o que sugere que estas pacientes em uso de doses menores que 75 mg/dia de amitriptilina não estariam com tônus vagal reduzido, como no estudo de Penttilä *et al.* ⁽³⁴⁾ A paciente 010 do gLES estava em uso de 75 mg/dia de amitriptilina e não apresentou qualquer anormalidade nos testes.

A maioria das pacientes com LES (5/7) estava usando prednisona em doses \leq 7,5 mg/dia. A prednisona pode ter interferido nos testes realizados, mas a decisão pela não interrupção deste medicamento foi pautada em motivos éticos e farmacodinâmicos uma vez que a retirada súbita deste medicamento pode causar síndrome da retirada ou recrudescimento da atividade da doença. Num estudo de prevalência de neuropatia autonômica no LES, Lioté e Osterland ⁽³⁵⁾ questionam se os corticóides poderiam ter interferido nos resultados. As pacientes envolvidas no referido trabalho faziam uso de doses

mais elevadas (7/17 pacientes usavam doses ≥ 10 mg/dia) de prednisona do que neste estudo. Louthrenoo *et al.* ⁽³⁶⁾ avaliaram pacientes com LES e encontraram redução da resposta da FC à respiração profunda que não se correlacionou com as doses de prednisolona usada por 95% dos pacientes (dose = $17 \pm 13,6$ mg/dia). Stein *et al.* ⁽³⁷⁾ não encontraram diferença nas alterações autonômicas associadas a pacientes com LES, quando compararam subgrupos que faziam com aqueles que não faziam uso de corticóides e, sugerem que a terapia com corticóides não contribui na explicação das referidas alterações. As pacientes deste estudo faziam uso de doses menores do que 7,5 mg/dia. Os dados não são definitivos com relação ao envolvimento dos corticóides nos resultados dos testes de função autonômica.

Os sintomas associados a alterações autonômicas foram muito frequentes em pacientes com diagnóstico de FM. Vertigem, tremores, mal-estar ao se levantar pela manhã, mal-estar em atmosfera quente, intolerância ao esforço, problemas visuais, parestesias e náuseas foram relatados por todas as pacientes deste grupo. No gLES nenhum sintoma investigado foi comum a todas as componentes do grupo. No gCTR os sintomas foram raros e, apenas aqueles mais inespecíficos como ansiedade e sensação de bem estar em clima frio apresentaram maior frequência no grupo. As pacientes com FM e com LES apresentaram elevada frequência de sintomas associados à disautonomia, o que motiva a avaliação da função autonômica nestes pacientes.

A variabilidade da frequência de valores anormais para os testes de função autonômica no LES é observada na literatura e varia desde ausência da

anormalidade ⁽³⁸⁾ até uma frequência de 88%. ⁽³⁵⁾ Num estudo ⁽²⁰⁾ onde se usou a bateria de teste de Ewing, escores de Ewing modificados, alteração da sensibilidade do barorreflexo e análise espectral da VFC, a frequência de disautonomia em pacientes com LES variou de 47% a 68%. Tal variabilidade decorre do método de detecção da disautonomia, mas, pode ser associada à heterogeneidade dos pacientes, à definição de disautonomia, à falta de correção dos dados pela idade e à escolha dos grupos controle. Neste estudo, no gLES, 57,2% das pacientes apresentaram resultados anormais em pelo menos um dos 5 testes.

No gLES os testes relacionados à função parassimpática apresentaram maior frequência de respostas anormais como observado por Stein *et al.* ⁽³⁷⁾ e Louthrenoo *et al.* ⁽³⁶⁾ A neuropatia autonômica do LES parece semelhante à neuropatia autonômica diabética ⁽⁴⁾ que, inicialmente, acomete as longas fibras do nervo vago com acometimento tido como mais severo quando passa a se associar a disfunções simpáticas. Desta forma, estudos prospectivos para avaliar a história natural da disfunção autonômica no LES são necessários. Trabalho recente, ⁽²¹⁾ em crianças e adolescentes com LES, mostrou redução dos marcadores de função simpática e parassimpática indicando que todos os componentes do SNA estavam alterados.

Taquicardia ortostática postural é uma forma de intolerância ortostática não associada à hipotensão ortostática. Pacientes com esta intolerância apresentam sintomas autonômicos como alterações sudomotoras, palpitações, sensação de cabeça vazia, fadiga, alterações de sono e dor de cabeça. ⁽³⁹⁾ Uma paciente do gLES apresentou aumento de FC ao ortostatismo compatível com

diagnóstico de taquicardia ortostática postural. A paciente também apresentou sintomas geralmente associados à síndrome: sensação de cabeça vazia, tremor, vertigem, dispnéia, palpitação, dor torácica atípica, intolerância ao esforço, problemas visuais, sensação de fraqueza nas pernas e mãos úmidas. Essa resposta foi considerada como atípica aos testes de disautonomia dentro dos grupos pesquisados.

A avaliação da função autonômica do gFM mostrou que apenas 28,7% apresentaram respostas normais em comparação com 42,8% no gLES e 85,7% no gCTR. As pacientes do gFM mostraram resultados alterados para os testes da função parassimpática e simpática. O teste com maior poder de discriminação entre o gFM e o gLES foi o da resposta da PA à preensão sustentada. Três das 5 pacientes que realizaram o teste apresentaram resultados anormais comparados com uma paciente do gLES e uma do gCTR. Este teste apresenta dificuldade em sua realização por exigir esforço e tolerância do paciente, mas, é um teste que caracteriza o envolvimento simpático na FM.

O teste da resposta da PA ao ortostatismo esteve alterado numa frequência menor que o descrito em ambos os grupos gLES e gFM. Redução significativa da PA em resposta ao *head up tilt test* foi detectada em 60% de pacientes com FM. ⁽⁴⁰⁾ Furlan *et al.* ⁽¹⁴⁾ relataram que 44% de fibromiálgicas, submetidas ao mesmo teste, apresentaram síncope. *Tilt test* em pacientes com LES mostrou queda de PA em 47,9% dos pacientes. ⁽⁴¹⁾ De acordo com Ewing e Clarke, ⁽³⁾ este teste é simples na sua realização, mas só apresenta resultados anormais quando existe dano simpático severo. Por outro lado,

respostas anormais da FC ao ortostatismo foram detectadas em 2 pacientes com FM e em 4 com LES. A medida contínua da PA durante o teste, como realizado para a FC por meio do ECG contínuo, talvez pudesse aumentar a sensibilidade do teste da resposta da PA ao ortostatismo.

Esta é a primeira vez que pacientes com FM são submetidos à bateria de testes de Ewing. Enquanto pacientes com LES continuam ser avaliados pelo testes tradicionais, mesmo nos dias de hoje, e, muitas vezes paralelamente a métodos mais modernos, o mesmo não ocorre com pacientes com FM.

Os primeiros trabalhos sobre função autonômica e FM foram publicados no fim da década de 80 e no início da década de 90 e utilizaram diferentes metodologias. ⁽¹⁶⁾ ⁽⁴²⁾ ⁽⁴³⁾ Publicados estes estudos, só mais tarde renasceu o interesse por alterações autonômicas na FM, mas, nesta época, com o advento de metodologias mais modernas como o *head up tilt test* e a análise espectral da VFC, todas as publicações passaram a relatar as alterações autonômicas detectadas pelas técnicas novas. Assim, avaliou-se ser esta a contribuição deste estudo que usando testes tradicionais, padronizados, não invasivos, simples na sua realização e, principalmente de custo reduzido, oferece resultados comparáveis aos obtidos com as metodologias mais sofisticadas.

Recomenda-se a avaliação da função autonômica no LES por sua possível implicação com a morbidade e mortalidade desta doença e, na FM como uma forma de mensuração e validação dos sintomas frequentemente presentes, mas, muitas vezes pouco validados ou até negligenciados. A avaliação da função autonômica, nesses pacientes, poderia contribuir para um

melhor manejo destas doenças, seja pela adequação terapêutica ou por ações preventivas.

CONCLUSÃO

As alterações da função autonômica estão presentes na FM e no LES e são mais frequentes na FM.

BIBLIOGRAFIA

1. Aydemir M, Yazisiz V, Basarici I, Avci AB, Erbasan F, Belgi A, Terzioglu E. Cardiac autonomic profile in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2010; 19(3):255-61.
2. Lahiri MK, Kannankeril PJ, Goldberger JJ. Assessment of autonomic function in cardiovascular disease: physiological basis and prognostic implications. *J Am Coll Cardiol*. 2008; 51(18):1725-33.
3. Ewing DJ, Clarke BF. Diagnosis and management of diabetic autonomic neuropathy. *Br Med J*. 1982;285:916-18.
4. Vinik AI, Maser RE, Mitchell BD, Freeman R. Diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes Care*. 2003;26(5):1553-79.
5. Howorka K, Pumpřla J, Schabmann A. Optimal parameters for short-term heart rate spectrogram for routine evaluation of diabetic cardiovascular autonomic neuropathy. *J Auton Nerv Syst*. 1998;69:164-72.
6. Gerritsen J, TenVoorde BJ, Dekker JM, Kingma R, Kostense PJ, Bouter LM, Heethaar RM. Measures of cardiovascular autonomic nervous function: agreement, reproducibility, and reference values in middle age and elderly subjects. *Diabetologia*. 2003;46(3):330-8.
7. Castro CLB, Nóbrega ACL, Araújo CGS. Testes Autonômicos Cardiovasculares. Uma Revisão Crítica. Parte II. *Arq Bras Cardiol*. 1992;59(1):75-84.
8. Goldstein S, Robertson D, Esler M, Straus SE, Eisenhofer G. Dysautonomias: Clinical Disorders of the Autonomic Nervous System [NIH Conference]. *Ann of Intern Med*. 2002;137(9):753-63.
9. Straub RH, Baerwald CG, Wahle M, Jänig W. Autonomic dysfunction in rheumatic diseases. *Rheum Dis Clin North Am*. 2005;31(1):61-75.
10. Martinez-Lavin M, Hermosillo AG. Autonomic nervous system dysfunction may explain the multi-system features of fibromyalgia. *Semin Arthritis Rheum* 2000;29:197-9.
11. Martinez-Lavin M, Hermosillo AG, Rosas M, Soto ME. Circadian studies of autonomic nervous balance in patients with fibromyalgia. A heart rate variability analysis. *Arthritis Rheum*. 1998;42:1966-71.

12. Cohen H, Neumann L, Shore M, Amir M, Cassuto Y, Buskila D. Autonomic dysfunction in patients with fibromyalgia: application of power spectral analysis of heart rate variability. *Semin Arthritis Rheum.* 2000;29:217-27.
13. Raj RR, Brouillard D, Simpsons CS, Hopman WM, Abdollah H. Dysautonomia among patients with fibromyalgia: a noninvasive assessment *J Rheumatol.* 2000;27:2660-5.
14. Furlan R, Colombo S, Perego F, Atzeni F, Diana A, Barbic F, Porta A, Pace F, Malliani A, Sarzi-Puttini P. Abnormalities of cardiovascular neural control and reduced orthostatic tolerance in patients with primary fibromyalgia. *J Rheumatol.* 2005;32:1787-93.
15. Ulas UH, Unlu E, Hamamcioglu K, Odabasi Z, Cacki A, Vural O. Dysautonomia in fibromyalgia syndrome: sympathetic skin responses and RR interval analysis. *Rheumatol Int.* 2006;26:383-7.
16. Elam M, Johansson G, Wallin BG. Do patients with primary fibromyalgia have an altered muscle sympathetic nerve activity? *Pain.* 1992;48:371-5.
17. Kingsley JD, Panton LB, McMillan V, Figueroa A. Cardiovascular autonomic modulation after acute resistance exercise in women with fibromyalgia. *Arch Phys Med Rehabil.* 2009;90(9):1628-34.
18. Giske L, Vøllestad NK, Mengshoel AM, Jensen J, Knardahl S, Røe C. Attenuated adrenergic responses to exercise in women with fibromyalgia--a controlled study. *Eur J Pain.* 2008;12(3):351-60.
19. Stojanovich L. Autonomic dysfunction in autoimmune rheumatic disease. *Autoimmun Rev.* 2009;8(7):569-72.
20. Aydemir M, Yazisiz V, Basarici I, Avci AB, Erbasan F, Belgi A, Terzioglu E. Cardiac autonomic profile in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2010;19(3):255-61.
21. El-Sayed ZA, Mostafa GA, Aly GS, El-Shahed GS, El-Aziz MM, El-Emam SM. Cardiovascular autonomic function assessed by autonomic function tests and serum autonomic neuropeptides in Egyptian children and adolescents with rheumatic diseases. *Rheumatology.* 2009;48(7):843-8.
22. Ravits JM. Autonomic nervous system testing. *Muscle & Nerve.* 1997;20(8):919-37.
23. Boer CAA, Mocelin AJ, Matsuo T. Validação dos testes de Ewing para avaliação de disfunção autonômica. *Arq Neuropsiquiatr.* 1998;56(2):250-4.

24. Weise F, Laude D, Girard A, Elghozi JL. Effects of static handgrip exercise and post-handgrip forearm muscle ischemia on the heart rate and arterial blood pressure rhythmicity in normal humans. *J Hypertens Suppl.* 1993;11(5):S180-1.
25. Bellavere F, Bosello G, Fedele D, Cardone C, Ferri M. Diagnosis and management of diabetic autonomic neuropathy. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1983;287(6384):61. Disponível em <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6407693>. Acessado em 29 de janeiro de 2006.
26. El Honsali I, Benjelloun H, Coghlan CL, Benomar M. Symptomatology fonctionnelle cardiovasculaire: intérêt de l'étude du profil autonome. *Annales de Cardiologie et d'Angéiologie.* 2004;53:137-43.
27. Jacomini LCL, Borges MM, Silva NA. Dor evocada por adrenalina e por noradrenalina em pacientes com fibromialgia comparados a pacientes com lupus eritematoso sistêmico e controles. (resultados não publicados)
28. Ewing DJ, Martyn CN, Young RJ, Clarke BF. The value of cardiovascular autonomic function tests: 10 years experience in diabetes. *Diabetes Care.* 1985;8(5):491-8.
29. Grippo AJ, Johnson AK. Stress, depression, and cardiovascular dysregulation: A review of neurobiological mechanisms and the integration of research from preclinical disease models. *Stress.* 2009;12(1):1-21.
30. Carney RM, Freedland KE, Stein PK, Skala JA, Hoffman P, Jaffe AS. Change in heart rate and heart rate variability during treatment for depression in patients with coronary heart disease. *Psychosom Med.* 2000;62:639-47.
31. Peretti S, Judge R, Hindmarch I. Safety and tolerability considerations: tricyclic antidepressants vs. selective serotonin reuptake inhibitors. *Acta Psychiatr Scand Suppl.* 2000;403:17-25.
32. Lehofer M, Moser M, Hoehn-Saric R, McLeod D, Hildebrandt G, Egner S, Steinbrenner B, Liebmann P, Zapotoczky HG. Influence of age on the parasympatholytic property of tricyclic antidepressants. *Psychiatry Res.* 1999;85(2):199-207.
33. Flett SR, Szabadi E, Bradshaw CM. A comparison of the effects of fluvoxamine and amitriptyline on autonomic functions in healthy volunteers. *Eur J Clin Pharmacol.* 1992;42(5):529-33.
34. Penttilä J, Syvälahti E, Hinkka S, Kuusela T, Scheinin H. The effects of amitriptyline, citalopram and reboxetine on autonomic nervous system. A

randomised placebo-controlled study on healthy volunteers. *Psychopharmacology*. 2001;154(4):343-9.

35. Lioté F, Osterland CK. Autonomic neuropathy in systemic lupus erythematosus: cardiovascular autonomic function assessment. *Ann Rheum Dis*. 1994;53(10):671-4.

36. Louthrenoo W, Ruttanaumpawan P, Aramrattana A, Sukitawut W. Cardiovascular autonomic nervous system dysfunction in patients with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *QJM*. 1999;92(2):97-102.

37. Stein KS, McFarlane IC, Goldberg N, Ginzler EM. Heart rate variability in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 1996;5(1):44-8.

38. Omdal R, Jorde R, Mellgren SI, Husby G. Autonomic function in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 1994;3(5):413-7.

39. Thieben MJ, Sandroni P, Sletten DM, Benrud-Larson LM, Fealey RD, Vernino S, Lennon VA, Shen WK, Low PA. Postural orthostatic tachycardia syndrome: the Mayo clinic experience. *Mayo Clin Proc*. 2007;82(3):308-13.

40. Bou-Holaigah I, Calkins H, Flynn JA, Tunin C, Chang HC, Kan JS, Rowe PC. Provocation of hypotension and pain during upright tilt table testing in adults with fibromyalgia. *Clin Exp Rheumatol*. 1997;15(3):239-46.

41. Tang S, Calkins H, Petri M. Neurally mediated hypotension in systemic lupus erythematosus patients with fibromyalgia. *Rheumatology*. 2004;43:609-614.

42. Bengtsson A, Bengtsson M: Regional sympathetic blockade in primary fibromyalgia. *Pain*. 1988;33(2):61-7.

43. Vaerøy H, Qiao ZG, Mørkrid L, Førre O. Altered sympathetic nervous system response in patients with fibromyalgia (fibrositis syndrome). *J Rheumatol*. 1989;16(11):1460-5.

Tabela I – Características das pacientes dos grupos FM (gFM), LES (gLES) e CTR (gCTR)

	gCTR (n=7)	gFM (n=7)	gLES (n=7)
Idade	42,1 ± 4,41	44,0 ± 5,89	37,9 ± 9,33
IMC	24,3 ± 2,50	25,1 ± 3,60	23,9 ± 4,54
PAM	88,6 ± 7,41	91,2 ± 10,37	90,7 ± 10,23
FC	73,0 ± 11,59	75,8 ± 10,67	77,1 ± 10,87
Nº <i>tender points</i>	1,1 ± 2,03	14,4 ± 2,57*	2,4 ± 2,70

Os dados referem-se às médias ± desvio padrão. IMC = índice de massa corporal, PAM = pressão arterial média, FC = frequência cardíaca. Entre parênteses o nº de pacientes de cada grupo. * $p < 0,05$ comparando com gLES e gCTR.

Tabela II – Medicamentos em uso pelas pacientes dos grupos FM (gFM), LES (gLES) e CTR (gCTR) durante o ensaio ⁽²⁷⁾

Medicamentos*	gCTR (n=7)	gFM (n=7)	gLES (n=7)
Amitriptilina	0	4	1
Azatioprina	0	0	1
Ciclobenzaprina	1	4	0
Clonazepam	0	1	1
Clordiazepóxido	0	1	1
Cloroquina	0	0	2
Hidroxicloroquina	0	0	2
Venlafaxina	0	2	0
Sertralina	0	0	1
Omeprazol	0	0	1
Ranitidina	0	0	1
Prednisona ($\leq 7,5$ mg/dia)	0	0	5
Metotrexato	0	0	1
Acido Fólico	0	0	1
Anticoncepcional	0	0	2
TRH	0	1	0

Entre parênteses o nº de pacientes de cada grupo. Uma mesma paciente esteve em uso de mais de um medicamento.

* Os antiinflamatórios não hormonais e analgésicos não estão relatados porque foram descontinuados 48 horas antes dos testes.

Tabela III – Número de pacientes que apresentaram os sintomas funcionais relacionados a manifestações autonômicas separadas em grupos FM (gFM), LES (gLES) e CTR (gCTR)

Sintomas pesquisados	gCTR (n=7)	gFM (n=7)	gLES (n=7)
Intolerância ortostática			
sensação de cabeça vazia ou oca	3	5	5
problemas neurológicos (vertigem, tremor)	1	7*	4
sede intensa	0	4*	2
palidez	0	6*	4*
mal-estar ao se levantar pela manhã	0	7**	1
mal-estar em atmosfera quente	2	7**	3
exagerada pelo uso de roupas quentes	2	5	3
dor cervical	1	6*	3
sensação de bem-estar em clima frio	4	4	3
Problemas cardiovasculares			
dispnéia	0	4*	3
palpitação	0	6*	4*
dor torácica atípica	0	5*	4*
desconforto torácico	0	5*	3
fadiga excessiva	0	4*	2
intolerância ao esforço	0	7**	3
Problemas neurológicos			
cefaléia	1	5	4
problemas visuais	1	7**	3
síncope	0	4*	1
tremor	0	7**	3
parestesia	0	7*	5*
fraqueza principalmente das pernas	0	7**	3
problemas de coerência	2	4	2
nervosismo extremo	1	5	3
ansiedade	4	6	5
problemas da fala	0	5*	4*
Problemas gastrintestinais			
náuseas	0	7**	3
vômitos	0	3	2
dor epigástrica	0	5*	2

Sintomas pesquisados	gCTR	gFM	gLES
mal-estar pós-prandial	0	4*	2
constipação	2	6	4
Problemas sudomotores e vasomotores			
sudorese profusa	1	5	4
extremidades quentes	0	3	1
mãos úmidas	0	3	3
ondas de calor	1	6*	3
Problemas sexuais	0	5*	4*
Problemas geniturinários	0	3	2

Sintomas traduzidos de El Honsali *et al.*⁽²⁶⁾ * $p < 0,05$ na comparação com gCTR

** $p < 0,05$ na comparação com gLES e gCTR.

Tabela IV – Resultado da bateria de testes de Ewing em 21 pacientes, separadas em grupos FM (gFM), LES (gLES) e CTR (gCTR)

Grupos	Registro	Respiração profunda (bpm)	Manobra de Valsalva	Razão 30/15	Ortostatismo (mmHg)	Preensão sustentada (mmHg)
gCTR	017	36	1,8	1,33	10,0	23
	018	13 (1)	1,10 (2)	1,40	0	22,0
	019	24	1,55	1,20	20,5 (1)	25,7
	020	25	2,38	1,10	0	16,3
	021	19	2,54	1,60	0	18,7
	022	25	1,33	1,20	0	11,7 (1)
	023	18	1,48	1,18	0	25
	X ± DP	22,8 ± 7,29	1,74 ± 0,54	1,29 ± 0,17	4,3 ± 8,03	20,3 ± 5,07
gFM	002	18	1,71	1,09 ^{##} (2)	0	5,3 (2)
	003	32	2,08	1,50	2,0	18,3
	004	8 (2)	1,68	1,10	0	13,3 (1)
	005	6 (2)	2,04	1,27	0	20,7
	006	26	1,89	1,80	5,7	xxx
	007	22	1,61	1,00 (2)	11 (1)	xxx
	008	17	1,18 (1) [#]	1,30	5,3	9,0 (2)
	X ± DP	18,4 ± 9,31	1,74 ± 0,31	1,29 ± 0,28	3,4 ± 4,15	13,3 ± 6,36
gLES	009	21	1,26	1,00 (2)	20 (1)	17,7
	010	22	1,58	1,11	2,7	29,3
	011	29	1,42	1,09 ^{##} (2)	0 ^{###}	20,0
	012	14(1)	1,24	1,00 (2)	0	9,3 (2)
	013	25	1,43	1,10	0	28,0
	014	28	1,77	1,40	0	18,7
	016	7 (2)	1,26	1,07 ^{##} (2)	13,0 (1)	22,3
	X ± DP	20,8 ± 7,90	1,42 ± 0,20 [*]	1,11 ± 0,13 [*]	5,1 ± 8,11	20,8 ± 6,75

Entre parênteses o escore de cada teste como definidos por Bellavere *et al.* ⁽²⁵⁾, de acordo com os valores padronizados por Ewing *et al.* ⁽³⁾ # valor anormal

segundo Ewing *et al.* ⁽²⁸⁾ ## valor anormal segundo Ravits ⁽²²⁾ ### taquicardia
ortostática postural. ⁽²²⁾ * p<0,05

Tabela V – Resultado em escores dos testes de função autonômica e frequência de testes normais em 21 pacientes dos grupos FM (gFM), LES (gLES) e CTR (gCTR)

Grupos	Registro	Escore total	Frequência de testes normais (%)	Escore total modificado	Frequência de testes normais modificado(%)
gCTR	017	0	N	0	N
	018	3(PS)	A	3	A
	019	1(S)	N	1	N
	020	0	N	0	N
	021	0	N	0	N
	022	1(S)	N	1	N
	023	0	N	0	N
	Soma	5	85,7	5	85,7
gFM	002	2(S)	A	4 [#] (PS)	A
	003	0	N	0	N
	004	3(PS/S)	A	3	A
	005	2(PS)	A	2	A
	006	0	N	0	N
	007	3(PS/S)	A	3	A
	008	3(PS/S)	A	4 [#] (PS)	A
	Soma	13	28,6	16	28,6
gLES	009	3(PS/S)	A	3	A
	010	0	N	0	N
	011	0	N	2 [#] (PS)	A [#]
	012	5(PS/S)	A	5	A
	013	0	N	0	N
	014	0	N	0	N
	016	3(PS/S)	A	5 [#] (PS)	A
	Soma	11	57,1	14	42,8

Os escores foram definidos de acordo com Bellavere *et al.* ⁽²⁵⁾ e os escores modificados obtidos por alterações dos padrões de normalidade dos testes

como proposto por Ewing *et al.* ⁽²⁸⁾ e Ravits ⁽²²⁾. Escore 0 = normal, 1 = *borderline* e 2 = anormal. N = valor do teste dentro dos limites de normalidade e A = valor do teste fora dos limites de normalidade. (PS) = disfunção parassimpática; (S) = disfunção simpática

Títulos e legendas

Tabela I – Características das pacientes dos grupos FM (gFM), LES (gLES) e CTR (gCTR)

Os dados referem-se às médias \pm desvio padrão. IMC = índice de massa corporal, PAM = pressão arterial média, FC = frequência cardíaca. Entre parênteses o nº de pacientes de cada grupo. * $p < 0,05$ comparando com gLES e gCTR.

Tabela II – Medicamentos em uso pelas pacientes dos grupos FM (gFM), LES (gLES) e CTR (gCTR) durante o ensaio ⁽²⁷⁾

Entre parênteses o nº de pacientes de cada grupo. Uma mesma paciente esteve em uso de mais de um medicamento.

* Os antiinflamatórios não hormonais e analgésicos não estão relatados porque foram descontinuados 48 horas antes dos testes.

Tabela III – Número de pacientes que apresentaram os sintomas funcionais relacionados a manifestações autonômicas separadas em grupos FM (gFM), LES (gLES) e CTR (gCTR)

Sintomas traduzidos de El Honsali *et al.*⁽²⁶⁾ * $p < 0,05$ na comparação com gCTR

** $p < 0,05$ na comparação com gLES e gCTR.

Tabela IV – Resultado da bateria de testes de Ewing em 21 pacientes, separadas em grupos FM (gFM), LES (gLES) e CTR (gCTR)

Entre parênteses o escore de cada teste como definidos por Bellavere *et al.* ⁽²⁵⁾, de acordo com os valores padronizados por Ewing *et al.* ⁽³⁾ # valor anormal segundo Ewing *et al.* ⁽²⁸⁾ ## valor anormal segundo Ravits ⁽²²⁾ ### taquicardia ortostática postural. ⁽²²⁾ * p<0,05

Tabela V – Resultado em escores dos testes de função autonômica e frequência de testes normais em 21 pacientes dos grupos FM (gFM), LES (gLES) e CTR (gCTR)

Os escores foram definidos de acordo com Bellavere *et al.* ⁽²⁵⁾ e os escores modificados obtidos por alterações dos padrões de normalidade dos testes como proposto por Ewing *et al.* ⁽²⁸⁾ e Ravits ⁽²²⁾. Escore 0 = normal, 1 = *borderline* e 2 = anormal. N = valor do teste dentro dos limites de normalidade e A = valor do teste fora dos limites de normalidade. (PS) = disfunção parassimpática; (S) = disfunção simpática

Título:

EFEITO DO PROPRANOLOL NOS SINTOMAS E NA QUALIDADE DE VIDA DE MULHERES COM FIBROMIALGIA OU LUPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO: UM ENSAIO CLÍNICO, RANDOMIZADO, CRUZADO, DUPLO-CEGO E PLACEBO-CONTROLADO

Revista: Revista Brasileira de Reumatologia (a ser submetido)

Autores:

Luiza Cristina Lacerda Jacomini - lunalacerda@uol.com.br

Professora Assistente de Farmacologia ICB/UFG – Mestre em Fisiologia (UFMG) – Doutoranda em Ciências da Saúde (UFG)

Nilzio Antonio da Silva – nasilva@terra.com.br

Professor Titular de Reumatologia

Instituição: Serviço de Reumatologia – Departamento de Clínica Médica – Hospital das Clínicas – FM/UFG

Endereço para correspondência: Luiza Cristina Lacerda Jacomini

Rua 12 nº 703 - Setor Oeste

Goiânia - CEP 74140-040

Tel.: (62) 32515339

(62) 99759923

Resumo

Introdução: pacientes com fibromialgia (FM) têm hiperatividade e hiporresponsividade simpática e evidências sugerem que pacientes com lúpus eritematoso sistêmico (LES) também têm alterações autonômicas. Este é o primeiro estudo a avaliar os efeitos do propranolol, via oral, em pacientes com FM, LES e controles (CTR).

Método: avaliou-se o efeito do propranolol (80 mg/dia, em duas tomadas) em mulheres com FM (n=6), LES (n=6) e CTR (n=6). O medicamento foi adicionado ao esquema terapêutico das pacientes durante 4 semanas. Após 2 semanas de redução da dose e 2 semanas de *washout* procedeu-se o cruzamento do ensaio. Parâmetros: dor, fadiga, *tender points*, pressão arterial sistólica (PAS) e diastólica (PAD), frequência cardíaca, sintomas funcionais relacionados a manifestações autonômicas e qualidade de vida (SF-36, questionário do impacto da FM).

Resultados: o propranolol reduziu a PAS e PAD no grupo FM e a PAS no grupo LES ($p < 0,05$). Reduziu o número de *tender points* ($13 \pm 4,8$ antes, $10 \pm 5,0$ e $p < 0,05$) e de sintomas funcionais ($25 \pm 4,5$ antes, $17 \pm 9,0$ depois e $p < 0,05$) no grupo FM. No grupo FM, 66,7% das pacientes apresentaram melhora nos domínios e componentes físicos e no domínio aspectos sociais ($p < 0,05$), e tendência a melhora no componente mental ($p = 0,058$). Não houve alterações significativas nos demais parâmetros em nenhum grupo.

Conclusão: os resultados sugerem benefício potencial do propranolol no tratamento da FM e confirmam a presença de hiperatividade simpática nos

grupos experimentais. Dessa forma, propõe-se uma mudança de paradigma no tratamento da FM ao incluir beta-bloqueador adrenérgico no esquema terapêutico.

Palavras-chave: fibromialgia, lupus eritematoso sistêmico, bloqueadores beta adrenérgicos, propranolol.

INTRODUÇÃO

Os beta-bloqueadores (BB) se ligam seletivamente aos receptores beta-adrenérgicos (RBA) produzindo antagonismo competitivo e reversível dos efeitos da estimulação adrenérgica em vários órgãos. Os efeitos farmacológicos são explicados pelo conhecimento das respostas eliciadas pelos RBA e do tônus simpático nos vários tecidos. Os BB têm, relativamente, um efeito pequeno na frequência e contratilidade cardíaca no repouso, mas um efeito significativo quando o sistema simpático está ativado. Os BB são classificados em não-seletivos quando bloqueiam RBA 1 e 2 e, seletivos quando agem apenas em RBA 1. São drogas bem toleradas e seguras, quando o regime posológico é apropriado e as contra-indicações respeitadas. O propranolol é um BB não seletivo cujo caráter lipofílico garante-lhe rápida absorção por via oral e boa penetração no sistema nervoso central. ⁽¹⁾

De acordo com o estudo multicêntrico que definiu os critérios do Colégio Americano de Reumatologia, ⁽²⁾ ao lado das características que definem a fibromialgia (FM), dor difusa por no mínimo 3 meses e dor em 11/18 pontos – *tender points*, mais de 75% dos pacientes com FM têm também fadiga, distúrbios de sono e rigidez matinal. Martinez-Lavin ⁽³⁾ propõe que todas as características da FM possam ser explicadas como disfunção do sistema nervoso autônomo (SNA). A constante hiperatividade simpática oferece uma explicação para a fadiga, tontura, distúrbios do sono, secura da boca, pseudo-fenômeno de Raynaud, intestino irritável, ansiedade e depressão. O estado de alodinia e as parestesias, Martinez-Lavin as justifica por um mecanismo conhecido como dor simpaticamente mantida.

Lupus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença inflamatória crônica, autoimune, de etiologia desconhecida, com curso e prognóstico variáveis. É um distúrbio complexo, que afeta primariamente mulheres, caracterizado por períodos de remissão e de exacerbação, que envolve qualquer órgão ou sistema em combinações variadas. ⁽⁴⁾ Como o prognóstico agudo tem evoluído, o foco da investigação clínica passou a incluir aspectos relevantes para a morbidade e mortalidade tardia. A doença pode ser associada a alterações patológicas das artérias coronárias e do coração e à disfunção autonômica. ⁽⁵⁾

Os resultados das intervenções farmacológicas na FM têm sido modestos e inconsistentes. Contribui para a variabilidade na resposta à terapêutica da FM o caráter heterogêneo da síndrome e de suas manifestações. Turk *et al.* ⁽⁶⁾ e Giesecke *et al.* ⁽⁷⁾ destacaram a existência de subgrupos de pacientes com FM, tomando por base as diferentes apresentações clínicas da doença quanto a características psicológicas, cognitivas e grau de hiperalgesia. ⁽⁸⁾ Thieme e Turk ⁽⁹⁾ relataram vários estudos que sugerem esse caráter heterogêneo estando baseados ora nas diferenças em variáveis biológicas ora nas respostas a intervenções farmacológicas. Segundo eles, a heterogeneidade entre fibromiálgicos estaria relacionada à sua reação ao estresse e, a especificidade das respostas autonômicas seria a explicação para os diferentes padrões de respostas observados.

A maioria dos estudos com avaliação da função autonômica na FM mostra que está presente hiperatividade ^(10 - 14) associada a hiporresponsividade simpática. ^{(15) (16)} Este aparente paradoxo está de acordo com princípios fisiológicos que demonstram que estimulação crônica de RBA resulta em sua

redução e subsensibilização (*downregulation*).⁽¹⁷⁾ Neste caso, mesmo concentrações elevadas de neurotransmissores não produzem resposta simpática esperada. A atividade beta-adrenérgica pode ser avaliada em células mononucleares, nas quais os RBA uma vez ativados, desencadeiam uma sequência de eventos, via aumento intracelular de monofosfato de adenosina (AMPc) catalisado pela adenilatociclase. Alteração em qualquer ponto dessa sequência de eventos resulta em resposta adrenérgica alterada. Essas células de pacientes com FM, diferentemente de controles, não aumentaram as quantidades de AMPc em resposta ao beta agonista isoproterenol.⁽¹⁸⁾ Este achado sugere que a função dos RBA esteja anormal nestes pacientes.

Claw *et al.*⁽¹⁹⁾ examinaram a resposta cardíaca ao isoproterenol em pacientes com FM. A dose de isoproterenol que produzia aumento do ritmo cardíaco de 25 bpm/min foi muito maior nestes pacientes do que nos controles. Tal aumento na dose necessária para evocar uma mesma resposta sugere diminuição do número ou da responsividade à ocupação dos RBA. Estes achados confirmam a hipótese de redução da função dos RBA na FM.

O tônus simpático aumentado talvez seja um importante fator no processo biológico que leva à dor e à sua manutenção na FM e, provavelmente, essa participação aconteça em consequência do excesso de catecolaminas que levaria à subsensibilidade (*downregulation*) dos RBA. A idéia de usar BB na FM surgiu da observação de outra condição clínica – a insuficiência cardíaca crônica (ICC) – caracterizada por hiperatividade simpática. É do conhecimento geral que, na ICC, o aumento de catecolaminas plasmáticas resulta em subsensibilidade (*downregulation*) dos RBA e no desacoplamento da

adenilato ciclase. Vários ensaios-clínicos têm sido conduzidos com BB e, sua eficácia e segurança, cada vez melhor demonstradas no tratamento da ICC. Tais ensaios foram revistos por Javel e Deedwania ⁽²⁰⁾ que ao enumerar os benefícios dos BB, atribuem-lhes a propriedade de restaurar a proporção de RBA, bem como a de restaurar o acoplamento receptor-adenilato ciclase, além da atividade parassimpática. Dessa forma, pacientes com FM também poderiam se beneficiar do bloqueio da hiperatividade simpática associada à síndrome. ⁽¹⁰⁾

Neste ensaio-clínico randomizado, duplo-cego, cruzado, placebo controlado, em mulheres com FM, com LES e controles (CTR), propõe-se o uso de propranolol com a intenção de reduzir os sintomas associados à disautonomia e, melhorar a qualidade de vida destas pacientes.

MÉTODOS

Participaram deste estudo pacientes com FM, LES e controles saudáveis selecionadas no ambulatório de Reumatologia do Hospital das Clínicas (HC) da Universidade Federal de Goiás (UFG) e entre trabalhadoras do HC, funcionárias da UFG ou parentes de pacientes. Todas assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido e o protocolo de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisas Médica, Humana e Animal do HC da Faculdade de Medicina da UFG (26/04/07 sob o nº 065/07).

Foram incluídas no estudo mulheres com FM ou LES (critérios do Colégio Americano de Reumatologia) diagnosticados há mais de 2 anos, na faixa etária de 18 a 60 anos. Foram excluídas as participantes que

apresentavam doenças crônicas sistêmicas (nefropatias, hepatopatias, cardiopatias, hipertensão arterial, dislipidemia), neuropatia ou outra doença reumática. Uso de bebidas alcoólicas ou drogas ilícitas, presença de distúrbios psicóticos ou de manifestações neuropsiquiátricas do LES também foram critérios de exclusão. Além disso, não puderam participar do estudo mulheres grávidas ou obesas, com alterações eletrocardiográficas, ou com frequência cardíaca menor que 50 bpm, ou com LES em atividade, ou com danos pela doença. Os critérios de exclusão relacionados a medicamentos foram: contra-indicações relacionadas a drogas que agem em receptores adrenérgicos ou relatos de reações de hipersensibilidade.

Desenho do estudo

Ensaio-clínico randomizado, duplo cego, placebo-controlado e cruzado realizado com adição de propranolol ou placebo ao regime terapêutico das pacientes. Cada participante fez uso, durante 4 semanas, de 2 cápsulas diárias (8:00 e 20:00 horas) contendo propranolol na dose de 40 mg ou placebo (metilcelulose). Após um período de uma semana usando 1 cápsula ao dia e 1 semana em dias alternados, as pacientes passavam por um período de 2 semanas de *washout* e voltavam à avaliação para iniciar o cruzamento do ensaio. Cada paciente possuía um *kit* com dois frascos numerados contendo, num as cápsulas com medicamento moído e, no outro, as de placebo para garantir que cada paciente passasse por um ciclo com placebo e outro com medicamento. As participantes foram divididas em 3 grupos: grupo FM (gFM, n=6), grupo LES (gLES, n=6) e grupo CTR (gCTR, n=6). Todas elas

continuaram a medicação prescrita antes da adesão ao estudo e recebiam instruções para notificar os investigadores de qualquer alteração de seu regime posológico. A posologia destes medicamentos esteve estável por mais de 6 semanas e seu uso não foi modificado durante o ensaio.

Avaliações

As participantes foram avaliadas em suas características sócio-demográficas e história clínica. A qualidade vida (QV) foi avaliada, sob a forma de entrevista, através do BRASIL SF – 36 e do QIF – Questionário do impacto da FM. Foi usada a escala analógica visual (EAV) horizontal de 0 a 10 para avaliar dor e fadiga. Realizou-se a contagem de *tender points* e aferiu-se a pressão arterial sistólica (PAS) e diastólica (PAD) e a frequência cardíaca (FC). As pacientes foram submetidas a interrogatório sintomático funcional relacionado a manifestações autonômicas traduzido de El Honsali *et al* ⁽²¹⁾. As pacientes com LES foram avaliadas pelo SLEDAI para afastar presença de atividade da doença e pelo SLICC/ACR *damage index* para excluir pacientes com danos pela doença.

Análise estatística

As variáveis numéricas foram submetidas ao teste de Kolmogorov-Smirnov para verificar o tipo de distribuição dos dados. As variáveis com distribuição normal foram analisadas pela Análise de Variância ou pelo Teste T de Student. As variáveis numéricas que não apresentavam distribuição normal

foram analisadas pelos testes não paramétricos de Mann Whitney ou Kruskal-Wallis. Nível de significância considerado: $p < 0,05$.

RESULTADOS

Participaram do ensaio-clínico 6 pacientes em cada grupo. Todas as pacientes completaram o estudo. As características das 18 pacientes estão mostradas na Tabela I.

Idade, IMC, PAS, PAD e FC não se diferenciaram entre os grupos. O gFM quando comparado ao gCTR ($p < 0,01$) e ao gLES ($p = 0,02$), teve maiores escores de dor. O gLES não teve escores de dor significativamente maiores que o gCTR. Os escores de fadiga foram maiores para o gFM em comparação com o gCTR ($p = 0,04$), mas não foram diferentes do gLES, cujos escores não foram diferentes daqueles do gCTR.

A medicação foi bem tolerada com modestos efeitos adversos, relacionados ao propranolol, em 11 das 18 participantes. As queixas mais frequentes (independente do grupo de participantes) foram as gastro-intestinais: náuseas, dor epigástrica e queimação (4:2:1 pacientes). A fadiga foi relatada por 2 pacientes e com apenas 1 queixa para cada sintoma, foram relatados: sensação de cabeça vazia, sonolência, despertar noturno e pesadelos, distúrbio sensorial leve, lassidão, sensação de peso nos braços, dor de cabeça e sudorese. Os efeitos adversos associados ao placebo foram: dor de cabeça, dor no estômago, náuseas e sudorese (1 ocorrência/efeito). Uma paciente do gFM e duas do gLES, apresentaram redução importante da FC, mas sem manifestação clínica significativa.

O propranolol reduziu a pressão arterial sistólica (PAS) ($p < 0,05$) e diastólica (PAD) ($p < 0,05$) no gFM e a PAS do gLES ($p < 0,05$). As variações de PAS, PAD e de FC durante o ensaio estão mostradas na tabela II.

Em resposta ao uso de propranolol houve redução do número de sintomas relacionados ao perfil autonômico do gFM ($25 \pm 4,5$ antes, $17 \pm 9,0$ depois e $p < 0,05$) e do gLES ($15 \pm 8,0$ antes, $10 \pm 6,6$ depois e $p < 0,05$). O gLES também apresentou redução do número de sintomas ($15 \pm 6,6$ antes, $9 \pm 4,9$ depois e $p < 0,05$) em resposta ao placebo, o mesmo não ocorrendo para o gFM.

Houve redução do número de *tender points* nas pacientes do gFM ($13 \pm 4,8$ antes, $10 \pm 5,0$ depois e $p < 0,05$) com o uso do propranolol. O gLES com $4 \pm 3,9$ *tender points* antes do tratamento com placebo, teve este número reduzido para $2 \pm 2,7$ ($p < 0,05$).

O QIF aplicado, antes e após o uso de propranolol e placebo, aos pacientes do gFM não apresentou alteração significativa nos escores. A média de escores do QIF foi $55,4 \pm 19,10$ ao iniciar o ensaio-clínico. Também, não houve diferença significativa para dor e fadiga quando comparadas as situações antes e depois de propranolol e placebo para nenhum dos grupos.

Os escores do SF-36 no início do ensaio clínico mostraram diferenças significativas entre os gFM, gLES e gCTR. O gFM mostrou escores significativamente reduzidos quando comparados ao gCTR em todos os domínios e nos componentes físico e mental. Os escores do gFM foram menores do que os do gLES nos domínios capacidade física, dor e aspecto social e no componente físico e mental (Figura 1). Não houve alteração

significativa em nenhum dos domínios do SF-36 em resposta ao uso do propranolol ou do placebo em nenhum dos grupos de estudo. Contudo, o componente mental resultante da soma dos domínios vitalidade, aspectos sociais, limitação por aspectos emocionais e saúde mental, melhorou (177 ± 121 para 285 ± 96 e $p < 0,05$) no gFM, durante o uso do propranolol. Não houve interferência dos tratamentos nos demais grupos. O gFM não apresentou alterações significativas com o uso do placebo ou do propranolol no componente físico resultante da soma dos domínios capacidade física, dor, limitação por aspectos físicos e estado geral de saúde.

As pacientes do gFM foram classificadas em responsivas e não responsivas ao tratamento com propranolol tomando por base os domínios e componentes físico e mental do SF-36. Quatro das 6 pacientes apresentaram melhora nos escores. As pacientes 002, 003, 004, 005 foram consideradas responsivas ao tratamento e as 006 e 007 não responsivas (Tabela III).

Duas pacientes tiveram episódios de rebaixamento do humor durante o uso do propranolol. A paciente 002 perdeu um filho em acidente e a paciente 006 passou pelo aniversário de um ano de morte da mãe.

A paciente 007 caracterizou-se por um estado de alodinia e hiperalgesia com uma contagem constante de 18 *tender points* e escore inicial de dor de 4,8 evoluindo para 6,6 e depois para 7,4 e 8,5 nas outras avaliações. A paciente fazia uso de venlafaxina, ciclobenzaprina e clonazepam e relatou insucesso no uso de amitriptilina. Durante o ensaio ganhou 7 kg de peso e foi sempre poliqueixosa.

DISCUSSÃO

Até o momento, não há ensaio randomizado, duplo cego, placebo controlado com BB via oral na FM. Existe um estudo aberto com pindolol, com 20 mulheres que revelou efeitos benéficos deste medicamento na FM, ⁽²²⁾ contudo apresenta fragilidades decorrentes da ausência de grupo controle e de mascaramento.

Há um relato de caso com o uso de propranolol 60 mg/dia no qual Wood *et al.* ⁽²³⁾ relatam melhora clínica da paciente. O propranolol foi usado por mais de 28 semanas com melhora importante da dor e redução do escore de QIF. Porém, devido ao uso de outros medicamentos associados é difícil saber qual agente causou maior impacto no estado da paciente.

Bhalang *et al.* ⁽²⁴⁾ usaram propranolol por 2 semanas num experimento placebo controlado. Houve redução no escore de dor e na porcentagem de tempo com dor. Este pequeno estudo embora seja placebo controlado, foi conduzido em apenas um paciente com FM.

O propranolol, na dose única de 0,1 mg/kg via endovenosa, foi testado num ensaio placebo-controlado, cruzado e duplo cego em mulheres com FM (n=10). Os resultados mostraram respostas adrenérgicas e cardiovasculares alteradas, durante o repouso e sob estresse, evidenciando um sistema simpático desregulado e indicando que doses baixas de propranolol podem melhorar, temporariamente, alguns aspectos da desregulação do sistema simpático, inclusive os sintomas dolorosos. ⁽²⁵⁾

Assim sendo, este estudo é o primeiro ensaio clínico, randomizado, duplo-cego, placebo-controlado com propranolol administrado por via oral

durante 4 semanas, até o momento. Este trabalho foi realizado com a menor dose de propranolol recomendada (40-180 mg, 2 vezes ao dia) pela Sociedade Européia de Cardiologia. ⁽¹⁾ Esta dose, administrada via oral, é incomparável com aquela administrada via endovenosa. ⁽²⁵⁾ Por ser esta uma substância lipofílica, sofre extensa metabolização hepática com uma biodisponibilidade em torno de 25% sujeita a grande variabilidade individual. De qualquer forma, não se poderia considerar a dose usada, baixa como sugerido por Light *et al.* ⁽²⁵⁾

Em geral, os antagonistas dos RBA não reduzem a pressão de pessoas com PA normal, mas diminuem daquelas com hipertensão. ⁽²⁶⁾ As alterações de PAS nos gLES e gFM, induzidas pelo propranolol, comparadas à ausência de alterações no gCTR confirmam a presença de tônus simpático alterado nestes grupos experimentais. Resultados ainda não publicados de nosso grupo mostram que a maioria das pacientes com FM e com LES avaliadas pela bateria de testes de Ewing possui alterações de função autonômica cardiovascular e presença de dor evocada por adrenalina (gFM e gLES) e por noradrenalina (gFM). A redução da PAD apenas no gFM, poderia ser explicada pela hipótese do desequilíbrio do controle simpático vascular no qual os efeitos vasoconstritores alfa-adrenérgicos predominavam sobre a atividade vasodilatadora mediada por RBA 2, diminuídos na FM, ^{(17) (18) (19)} que teria sido restaurado, semelhante ao que ocorre na ICC quando tratada com BB. A estas drogas é atribuída a propriedade de restaurar o número e a função de RBA. ⁽¹⁾ O propranolol, na dose usada, tem efeito anti-hipertensivo em pacientes com tônus simpático aumentado, portanto, a redução de PA era esperada nestas pacientes. Por outro lado, diferenças individuais na metabolização pré-sistêmica

do propranolol poderiam justificar os casos em que a redução de PA e FC foram maiores do que o esperado.

A melhora dos sintomas relacionados à disautonomia, com o uso de propranolol, nas pacientes com FM corrobora a hipótese de Martinez-Lavin,⁽¹⁷⁾ na qual a disautonomia pode explicar os sintomas da FM. A hipótese para explicar essa melhora é de que na FM, o estado de hiperatividade simpática leva a uma resposta de subsensibilidade (*downregulation*) dos RBA que pode ser revertida pelos BB. Os resultados iniciais de outros pesquisadores sugerem melhora de sintomas da doença com BB.^{(22) (23) (24) (25)}

No gLES a melhora dos sintomas ocorrida não pode ser atribuída ao propranolol pois, ocorreu de forma semelhante ao uso do placebo. Fibras nervosas, simpáticas e sensoriais, estão severamente alteradas, no tecido inflamado, durante o curso de uma doença inflamatória autoimune. Straub⁽²⁷⁾ relata que, particularmente as fibras simpáticas são perdidas, gerando uma alteração do balanço entre fibras sensoriais e fibras simpáticas que nas condições normais é de 1:1 e, na doença inflamatória crônica, pode atingir uma proporção de 8:1. As alterações locais são acompanhadas por aumento significativo da atividade simpática sistêmica que não acarreta aumento local de noradrenalina devido à perda das fibras simpáticas. Foi encontrada correlação significativa, em pacientes com LES e artrite reumatóide, entre alterações da função autonômica cardiovascular e a presença de auto-anticorpos contra estruturas nervosas autonômicas.⁽²⁸⁾ Desta forma, caracteriza-se a FM como uma síndrome com alterações funcionais, diferentemente do LES, que seria

caracterizado como uma doença na qual está presente a destruição de fibras autonômicas, portanto uma alteração anatômica.

Embora os ensaios clínicos requeiram a contagem de *tender points* como critério-diagnóstico de FM, o uso como medida de desfecho é questionado. ⁽²⁹⁾ O número de *tender points* foi significativamente maior em pacientes do gFM e foi reduzido pelo uso do propranolol. Hewett *et al.* ⁽³⁰⁾ investigaram 46 variáveis associadas com ensaios clínicos em FM para verificar aquelas potencialmente úteis para detectar alterações. A contagem de *tender points* estava entre as 5 variáveis com melhor confiabilidade para detectar respostas nos ensaios clínicos.

É crescente o interesse pela informação subjetiva do paciente sobre seu bem-estar físico, funcional, emocional e social quando se avalia sua saúde. O SF-36 é um instrumento genérico para avaliação da qualidade de vida (QV) relacionada ao estado de saúde. O QIF é o instrumento específico para a FM. Hoffman e Dukes ⁽³¹⁾ revisaram 37 estudos que avaliaram a QV por meio do SF-36, e concluíram que os 8 domínios acessados eram significativamente mais afetados em pacientes com FM do que na população em geral. Também os componentes físicos e mentais eram similares ou piores quando comparados com os de pacientes com outras doenças reumáticas. Os resultados demonstraram que o gFM teve piores escores que o gCTR em todos os domínios do SF-36, e estes escores são comparáveis aos de outros estudos publicados. ⁽³¹⁾ Pacientes fibromiálgicas parecem ter a QV mais severamente afetada do que as lúpicas quando a QV é avaliada na ausência de atividade e danos decorrentes da doença.

A avaliação de 14 ensaios clínicos que usaram o SF-36 em pacientes com FM para verificar o impacto de variados tratamentos, mostrou que antes do tratamento os participantes tinham baixos escores de QV e que, em todos os ensaios houve uma melhora significativa em pelo menos um aspecto do estado de saúde. Sem exceção, os achados dos ensaios placebo-controlados mostraram melhora significativa em favor do tratamento nos domínios físico e mental sugerindo que um tratamento efetivo leva a melhora significativa nos aspectos físico e mental do estado de saúde. ⁽³¹⁾

De acordo com Strand *et al.*, ⁽³²⁾ melhoras estatisticamente significativas em um grupo de tratamento não possuem, necessariamente, significância clínica. Atualmente, esforços têm sido feitos para definir valores mínimos de diferenças nas medidas de desfechos que sejam clinicamente significativas. Strand *et al.* ⁽³²⁾ sugerem que diferenças de 5 a 10 pontos em domínios individuais e 2,5 a 5 pontos nos componentes físico e mental do SF-36 são clinicamente importantes. Na avaliação dos escores do SF-36 para pacientes com LES e FM em comparação com controles em uso de propranolol observou-se melhora em todos os domínios e componentes para o grupo FM que, no entanto, não alcançaram significância estatística. No componente físico, a média da diferença de escores durante o uso do propranolol foi de 60 pontos comparados a 20 pontos para o placebo, no entanto, devido ao pequeno número de participantes e à grande variabilidade das respostas, a diferença não é estatisticamente significativa. Os pacientes do grupo LES não apresentaram essa tendência a melhora geral nos domínios e componentes do SF-36. Os

escores iniciais dos domínios do SF-36 do grupo LES são comparáveis a outros relatos. ⁽³²⁾

As evidências mais fortes para eficácia no tratamento da FM são para medicamentos antidepressivos, particularmente amitriptilina, mas, a eficácia pode ser considerada modesta, pois resultados positivos foram encontrados em 25 a 37% dos pacientes. ⁽³³⁾ Recentemente, a pregabalina, a duloxetina e o milnaciprano foram aprovados, pelo FDA, para uso no tratamento da FM. A revisão de estudos com pregabalina mostrou que o número de pacientes que responde ao tratamento variou entre 28,9 a 50% comparados a 13,2 a 35% que responde ao placebo, dependendo do estudo, da dose e dos desfechos avaliados. ⁽³⁴⁾

A proporção de pacientes que respondeu ao tratamento com milnaciprano variou de 32,8 a 45,4% comparados a 19,4 a 27,2% para o placebo, dependendo da dose e do critério de resposta. Outro estudo mostrou resposta positiva em 48 a 51% dos pacientes tratados com medicamento comparados 32,9% dos tratados com placebo. Os escores do componente físico do SF-36 tiveram aumento ≥ 6 pontos em 32% dos pacientes em uso de milnaciprano e 25,4% daqueles em uso de placebo. ⁽³⁵⁾

A duloxetina mostrou resultados positivos em 30,3% das mulheres comparados a 16% com placebo. Um segundo estudo relatou 41% de melhora com duloxetina comparada a 23% com placebo. ⁽³⁶⁾

Os relatos qualitativos obtidos da avaliação clínica das pacientes fibromiálgicas durante este estudo e avaliados após abertura do cegamento do ensaio, revelaram melhora importante tanto da dor como de aspectos funcionais

com o uso de propranolol. Tais observações nos levaram a re-avaliar os dados obtidos pela aplicação do SF-36 em pacientes do gFM. Quatro em seis pacientes com FM apresentaram melhora significativa em 3 domínios físicos do SF-36 quando usaram propranolol. Os resultados no domínio dor não alcançaram significância uma vez que uma das pacientes apresentava escore máximo (100) para este domínio, antes do uso do medicamento. As outras três pacientes tiveram uma melhora de escore de dor maior do que o sugerido como clinicamente significativo por Strand *et al.* ⁽³²⁾ Os domínios vitalidade, aspecto social e saúde mental, também apresentaram melhores resultados, considerados clinicamente significativos, no uso do medicamento. No domínio limitação por aspectos emocionais, duas pacientes apresentavam efeito máximo antes do uso de propranolol. A presença de efeitos máximos nos domínios do SF-36 deve ser avaliada. Efeito máximo indica que uma elevada porcentagem de pacientes relata o maior escore possível no início do ensaio. Os efeitos máximos são importantes na interpretação dos dados porque nenhuma melhora será detectada se grande proporção de participantes tem valores máximos já no início do ensaio. ⁽³²⁾ Assim, 66,7% das pacientes com FM apresentaram melhora na qualidade de vida relacionada à saúde, avaliada pelo SF-36.

Os valores totais do QIF, no início do estudo estão de acordo com os valores da literatura. ⁽³⁷⁾ A hipótese para a ausência de resultados positivos detectados por alterações no QIF se baseia na observação clínica das pacientes. Ressalta-se que enquanto o SF-36 questiona a paciente sobre sua saúde nas últimas 4 semanas, o QIF refere-se apenas à semana anterior. Com

frequência, após 2-3 semanas de tratamento, as pacientes relatavam melhora importante dos sintomas a ponto de terem retomado os serviços domésticos relacionados à limpeza pesada e cuidados com o jardim e o quintal. Ao realizar tais tarefas, muitas vezes na semana anterior à avaliação, toda a melhora relatada para o início do tratamento culminava com uma semana de piora dos sintomas. A mesma hipótese pode justificar a ausência de melhora da dor e fadiga medidas por meio da EAV porque se perguntava pela fadiga e pela dor que as pacientes sentiam naquele dia, ou seja, naquele momento. Talvez os resultados fossem diferentes se esses aspectos tivessem sido avaliados por meio de diários de sintomas e por escala de impressão clínica global de melhora.

O QIF vem sendo usado eficazmente para acessar efeitos de tratamentos em pacientes com FM, mas, o instrumento possui limitações. O componente funcional do QIF é dirigido para a avaliação de elevados níveis de incapacidade limitando sua habilidade em detectar efeitos significativos do tratamento em pacientes com sintomas mais leves.⁽²⁹⁾ Outra limitação refere-se ao período de avaliação de apenas uma semana.

Este é um ensaio-clínico pequeno no qual os resultados estimulam a realização de outros estudos ampliados, com doses menores de propranolol administradas por períodos mais prolongados, em pacientes com FM. Com relação ao uso de propranolol em pacientes com LES, propõe-se avaliar possível redução de morbidade e mortalidade relacionadas ao sistema cardiovascular.

Este estudo propõe uma mudança de paradigma no tratamento da FM, o qual, atualmente, possui como tratamento farmacológico medicamentos com mecanismo principal de aumento de noradrenalina e serotonina pela inibição de recaptção destes neurotransmissores. Assim, propõe-se o uso de BB na intenção de reduzir a hiperatividade simpática, mas, principalmente, promover uma regulação funcional dos RBA provavelmente subsensíveis numa resposta mal-adaptativa à hiperatividade simpática.

CONCLUSÃO

Os resultados sugerem o benefício potencial do propranolol no tratamento de mulheres com FM e a presença de hiperatividade simpática em ambos os grupos experimentais.

BIBLIOGRAFIA

1. López-Sendón J, Swedberg K, McMurray J, Tamargo J, Maggioni AP, Dargie H, Tendera M, Waagstein F, Kjekshus J, Lechat P, Torp-Pedersen C. Expert consensus document on beta-adrenergic receptor blockers. *Eur Heart J* 2004;25(15):1341-62.
2. Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, Bennett RM, Bombardier C, Goldenberg DL *et al.* The American College of Rheumatology 1990 Criteria for the Classification of Fibromyalgia. *Arthritis Rheum.* 1990;33(2):160-72.
3. Martinez-Lavin M. Fibromyalgia as a neuropathic pain syndrome. *Revista Brasileira de Reumatologia.* 2003;43(3):167-70.
4. Guidelines for referral and management of systemic lupus erythematosus in adults. American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Systemic Lupus Erythematosus Guidelines. *Arthritis Rheum.* 1999;42(9):1785-96.
5. Stein KS, McFarlane IC, Goldberg N, Ginzler EM. Heart rate variability in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 1996;5(1):44-8.
6. Turk DC, Okifuji A, Sinclair JD, Starz TW. Pain, disability, and physical functioning in subgroups of patients with fibromyalgia. *J Rheumatol.* 1996;23(7):1255-62.
7. Giesecke T, Williams DA, Harris RE, Cupps TR, Tian X, Tian TX *et al.* Subgrouping of fibromyalgia patients on the basis of pressure-pain thresholds and psychological factors. *Arthritis Rheum.* 2003;48(10):2916-22.
8. Ablin J, Neumann L, Buskila D. Pathogenesis of fibromyalgia. *Joint Bone Spine.* 2008;75(3):273-9.
9. Thieme K, Turk DC. Heterogeneity of psychophysiological stress responses in fibromyalgia syndrome patients. *Arthritis Research & Therapy* 2006, 8(1):R9.
10. Martinez-Lavin M, Hermosillo AG, Rosas M, Soto ME. Circadian studies of autonomic nervous balance in patients with fibromyalgia. *Arthritis Rheum.* 1998;42:1966-71.
11. Cohen H, Neumann L, Shore M, Amir M, Cassuto Y, Buskila D. Autonomic dysfunction in patients with fibromyalgia: application of power spectral analysis of heart rate variability. *Semin Arthritis Rheum.* 2000;29:217-27.
12. Raj RR, Brouillard D, Simpsons CS, Hopman WM, Abdollah H. Dysautonomia among patients with fibromyalgia: a noninvasive assessment. *J Rheumatol.* 2000;27:2660-5.

13. Furlan R, Colombo S, Perego F, Atzeni F, Diana A, Barbic F, Porta A *et al.* Abnormalities of cardiovascular neural control and reduced orthostatic tolerance in patients with primary fibromyalgia. *J Rheumatol.* 2005;32:1787-93.
14. Ulas UH, Unlu E, Hamamcioglu K, Odabasi Z, Cacki A, Vural O. Dysautonomia in fibromyalgia syndrome: sympathetic skin responses and RR interval analysis. *Rheumatol Int.* 2006;26:383-7.
15. Kingsley JD, Panton LB, McMillan V, Figueroa A. Cardiovascular autonomic modulation after acute resistance exercise in women with fibromyalgia. *Arch Phys Med Rehabil.* 2009; 90(9):1628-34.
16. Giske L, Vøllestad NK, Mengshoel AM, Jensen J, Knardahl S, Røe C. Attenuated adrenergic responses to exercise in women with fibromyalgia--a controlled study. *Eur J Pain.* 2008;12(3):351-60.
17. Martinez-Lavin M. Stress, the stress response system, and fibromyalgia. *Arthritis Res Ther.* 2007;9(4):216.
18. Maekawa K, Twe C, Lotaif A, Chiappelli F, Clark GT. Function of beta-adrenergic receptors on mononuclear cells in female patients with fibromyalgia. *J Rheumatol.* 2003;30(2):364-8.
19. Clauw D, Groner K, Licht J, Lyden A, Flockhart D: Cardiac responsiveness to infused isoproterenol in patients with fibromyalgia. *Arthritis Rheum.* 1997;40(9):S44-S44.
20. Javed U, Deedwania PC. Beta-adrenergic blockers for chronic heart failure. *Cardiol Rev.* 2009;17(6):287-92.
21. El Honsali I, Benjelloun H, Coghlan CL, Benomar M. Symptomatology fonctionnelle cardiovasculaire: intérêt de l'étude du profil autonome. *Annales de Cardiologie et d'Angéiologie.* 2004;53:137-143.
22. Wood PB, Kablinger AS, Caldito GS. Open trial of pindolol in the treatment of fibromyalgia. *Ann Pharmacother.* 2005;39(11):1812-6.
23. Wood PB, Ledbetter CR, Patterson JC 2nd. Changes in hippocampal metabolites after effective treatment for fibromyalgia: a case study. *Clin J Pain.* 2009;25(9):810-4.
24. Bhalang K, Light K, Maixner W. Effect of propranolol on TMD and fibromyalgia pain: preliminary findings. Annual Meeting 2004, IADR/AADR, Honolulu, HI, USA. 10-13 March 2004. Disponível em [http://iadr.confex.com/iadr/2004Hawaii/techprogram/abstract_46709.htm] Acessado em 21 de janeiro de 2010.

25. Light KC, Bragdon EE, Grewen KM, Brownley KA, Girdler SS, Maixner W. Adrenergic dysregulation and pain with and without acute beta-blockade in women with fibromyalgia and temporomandibular disorder. *J Pain*. 2009;10(5):542-52.
26. Westfall TC, Westfall DP. Agonistas e antagonistas adrenérgicos. In: Brunton LL editor. *As Bases Farmacológicas da Terapêutica*. 11 ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill Interamericana do Brasil; 2006. p. 215-64.
27. Straub RH. Autoimmune disease and innervation. *Brain, behavior and immunity*. 2007;21: 528-34.
28. Maule S, Quadri R, Mirante D, Pellerito RA, Marucco E, Marinone C *et al*. Autonomic nervous dysfunction in Systemic Lupus Erythematosus and Rheumatoid Arthritis: possible pathogenic role of autoantibodies to autonomic nervous structures. *Clin Exp Immunol*. 1997;110(3):423-7.
29. Mease P. Fibromyalgia syndrome: review of clinical presentation, pathogenesis, outcome measures, and treatment. *J Rheumatol Suppl*. 2005;75:6-21.
30. Hewett JE, Buckelew SP, Johnson JC, Shaw SE, Huyser B, Fu YZ. Selection of measures suitable for evaluating change in fibromyalgia clinical trials. *J Rheumatol*. 1995;22(12):2307-12.
31. Hoffman DL, Dukes EM. The health status burden of people with fibromyalgia: a review of studies that assessed health status with the SF-36 or the SF-12. *Int J Clin Pract*. 2008;62(1):115-26.
32. Strand V, Aranow C, Cardiel MH, Alarcón-Segovia D, Furie R, Sherrer Y *et al*. Improvement in health-related quality of life in systemic lupus erythematosus patients enrolled in a randomized clinical trial comparing LJP 394 treatment with placebo. *Lupus*. 2003;12(9):677-86.
33. Goldenberg DL, Burckhardt C, Crofford L. Management of fibromyalgia syndrome. *JAMA*. 2004;292(19):2388-95.
34. Arnold LM. Strategies for managing fibromyalgia. *Am J Med*. 2009;122(12 Suppl):S31-43.
35. Mease PJ. Further strategies for treating fibromyalgia: the role of serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors. *Am J Med*. 2009;122(12 Suppl):S44-55.
36. Arnold LM. New therapies in fibromyalgia. *Arthritis Res Ther*. 2006;8(4):212.
37. Iversen, MD. Fibromyalgia Impact Questionnaire. *Arthritis Rheum (Arthritis Care & Research)*. 2003;49(5S):S210-S213.

Tabela I – Características das pacientes dos grupos FM (gFM), LES (gLES) e CTR (gCTR)

	gCTR (n=6)	gFM (n=6)	gLES (n=6)
Idade	41,5 ± 4,46	43,3 ± 6,15	36,0 ± 8,69
IMC	24,0 ± 2,64	26,1 ± 2,57	23,4 ± 4,77
PAS	111 ± 7,89	116 ± 7,94	117 ± 13,32
PAD	73 ± 5,40	77 ± 6,49	77 ± 9,01
FC	70,7 ± 10,37	75,7 ± 8,89	75,3 ± 11,76
Nº <i>tender points</i>	1,3 ± 2,17	13,7 ± 4,13*	3,3 ± 3,01
EAV dor	0,5 ± 0,84	5,5 ± 2,18*	1,9 ± 2,24***
EAV fadiga	0,15 ± 0,18	3,4 ± 3,35**	1,5 ± 2,42

Os dados referem-se às médias ± desvio padrão. Entre parênteses o número de pacientes de cada grupo. IMC = índice de massa corporal, PAS = pressão arterial sistólica, PAD = pressão arterial diastólica, FC = frequência cardíaca, EAV = escala analógica visual. * p<0,05 comparando com gLES e gCTR **p<0,05 comparando com gCTR ***p<0,05 comparando com gFM

Tabela II – Pressões arterial sistólica e diastólica e frequência cardíaca dos grupos FM (gFM), LES (gLES) e CTR (gCTR) antes e depois do uso do propranolol e de placebo

		Propranolol		Placebo	
		Antes	Depois	Antes	Depois
gCTR	PAS	111 ± 8,67	113 ± 10,88	107 ± 11,58	111±14,62
	PAD	71 ± 5,43	73 ± 6,14	73 ± 7,28	74 ± 7,03
	FC	69 ± 9,67	71 ± 5,31	74 ± 8,76	82 ± 8,26
gFM	PAS	117 ± 9,48	103 ± 10,09*	115 ± 9,42	109 ± 13,33
	PAD	78 ± 7,14	66 ± 6,49*	75 ± 3,97	73 ± 9,02
	FC	76 ± 9,33	63 ± 12,53	76 ± 11,02	82 ± 11,00
gLES	PAS	120 ± 15,50	109 ± 16,82*	115±16,77	118 ± 17,85
	PAD	76 ± 7,80	71 ± 14,23	76±10,07	77 ± 13,08
	FC	77 ± 10,89	69 ± 9,99	81±17,56	86 ± 14,36

Os dados referem-se à média ± desvio padrão para os grupos: gFM (n=6), gLES (n=6) e gCTR (n=6). PAS = pressão arterial sistólica, PAD = pressão arterial diastólica e FC = frequência cardíaca. * p<0,05

Tabela III – Escores do SF-36 antes e depois do uso de propranolol e de placebo pelo grupo FM. 3.a domínios físicos e componente físico 3.b. domínios mentais e componente mental

3.a

Propranolol											
Paciente		cf_a	cf_d	af_a	af_d	d_a	d_d	egs_a	egs_d	cmf_a	cmf_d
002		50	70	75	100	41	72	62	82	228	324
003		20	65	0	100	22	72	15	25	57	262
004		50	65	0	50	52	62	52	57	154	234
005		50	90	50	100	100	100 [#]	67	87	267	377
006		20	20	50	0	41	22	45	55	156	97
007		25	10	25	0	32	22	40	25	122	57
(n=4)	Media	42,5	72,5*	31,2	87,5*	53,75	76,5	49,0	62,7*	176,5	299,2*
	DV	15	11,90	37,50	25,00	33,23	16,36	23,51	28,38	92,43	64,04
	<i>p</i> =	0,026		0,037		0,133		0,035		0,022	
Placebo											
Paciente		cf_a	cf_d	af_a	af_d	d_a	d_d	egs_a	egs_d	cmf_a	cmf_d
002		70	75	50	100	52	41	82	72	254	288
003		65	60	75	100	32	74	32	42	204	276
004		65	75	100	0	62	62	57	52	284	189
005		30	45	0	75	41	100	42	72	113	292
006		25	25	0	0	54	41	60	50	139	116
007		15	15	25	0	22	10	35	25	97	50
(n=4)	Media	57,5	63,7	56,2	68,7	46,7	69,2	53,2	59,5	57,5	63,7
	DV	18,48	14,36	42,69	47,32	13,05	24,62	21,75	15	18,48	14,36
	<i>p</i> =	0,239		0,768		0,270		0,536		0,239	

3.b

Propranolol

Paciente		vit_a	vit_d	as_a	as_d	ae_a	ae_d	sm_a	sm_d	cmm_a	cmm_d
002		50	70	62,5	100	100	100 [#]	56	76	268,5	346
003		5	20	37,5	50	0	100	16	84	58,5	254
004		65	65	50	87,5	66,7	100	68	80	249,7	332,5
005		80	85	75	87,5	100	100 [#]	76	100	331	372,5
006		10	20	25	87,5	0	100	12	92	47	299,5
007		25	5	25	12,5	33,3	66,7	24	24	107,3	108,2
(n=4)	Media	50,0	60,0	56,2	81,2*	66,7	100	54,0	85,0	226,9	326,2
	DV	32,40	27,99	16,14	21,65	47,15	0	26,63	10,52	117,54	50,95
	$p =$	0,116		0,040		0,252		0,090		0,058	

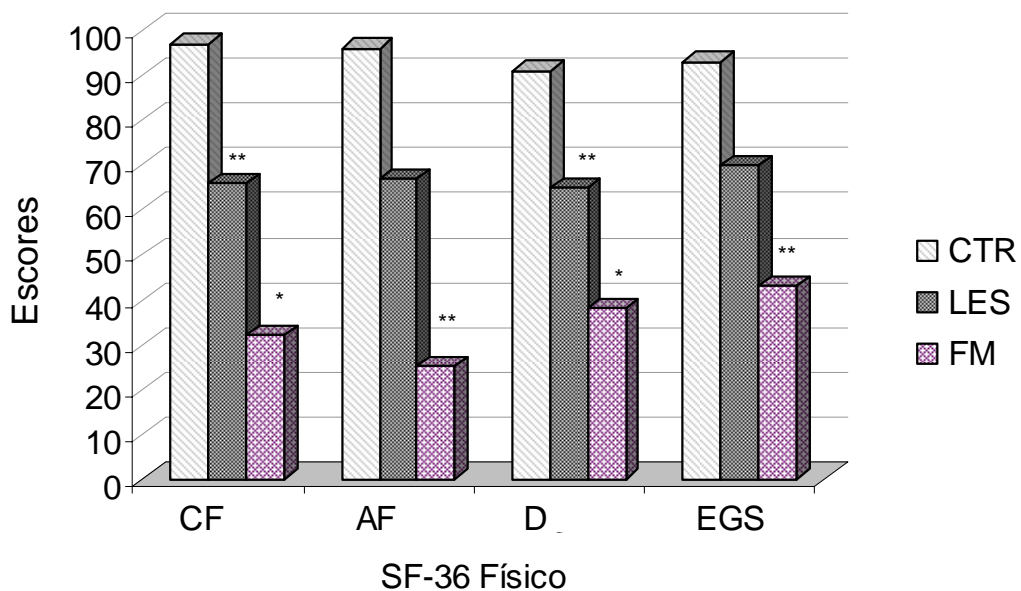
Placebo

Paciente		vit_a	vit_d	as_a	as_d	ae_a	ae_d	sm_a	sm_d	cmm_a	cmm_d
002		50	50	50	62,5	100	66,7	44	56	244	235,2
003		30	55	25	62,5	66,7	100	64	80	185,7	297,5
004		60	65	87,5	62,5	100	66,7	76	84	323,5	278,2
005		35	55	37,5	75	0	66,7	40	72	112,5	268,7
006		25	45	50	87,5	100	100	80	92	255	324,5
007		20	10	25	0	0	0	20	28	65	38
(n=4)	Media	43,7	56,2	50,0	65,6	66,7	75,0	56,0	73,0*	216,4	269,9
	DV	13,77	6,29	27,00	6,25	47,14	16,65	16,97	12,38	89,39	26,05
	$p =$	0,126		0,368		0,760		0,048		0,346	

Dados usados nos cálculos de média, desvio padrão (DV) e teste T referentes às pacientes consideradas como responsivas ao tratamento (n=4). Os dados referentes às pacientes 006 e 007 são citados, mas não foram considerados nos cálculos. a = antes do tratamento e d = depois do tratamento. cf = componente físico, af = limitação por aspectos físicos, d = dor corporal, egs = estado geral de saúde, cmf = componente físico; vit = vitalidade, as = aspecto

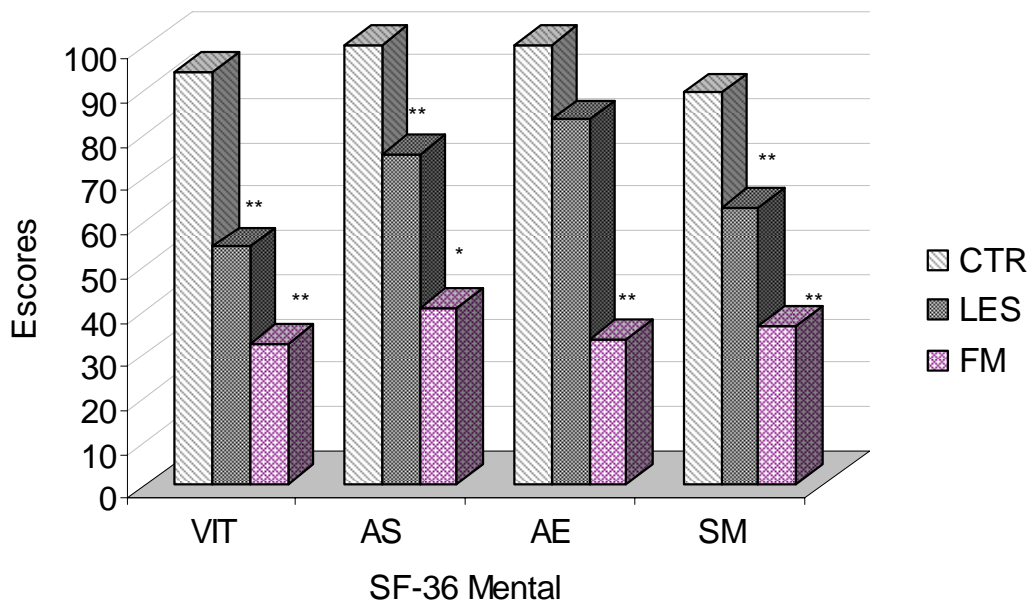
social, ae = limitação por aspectos emocionais, sm = saúde mental, cmm =
componente mental. * $p < 0,05$ e # = efeito máximo inicial.

A



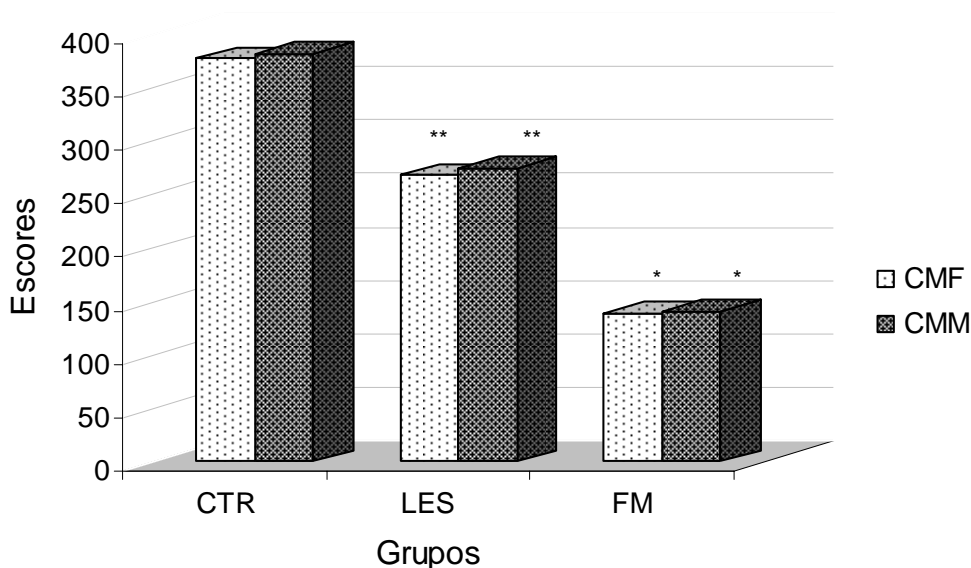
	CF	AF	D	EGS
CTR	97 ± 4,2	96 ± 10,2	91 ± 14,0	93 ± 10,7
LES	66 ± 24,2**	67 ± 43,8	65 ± 22,2**	70 ± 27,6
FM	32 ± 14,0*	25 ± 31,6**	38 ± 10,1*	43 ± 15,7**

B



	VIT	AS	AE	SM
CTR	94 ± 9,2	100 ± 0	100 ± 0	89 ± 13,5
LES	54 ± 26,1**	75 ± 17,7**	83 ± 40,8	63 ± 25,1**
FM	32 ± 23,2**	40 ± 14,6*	33 ± 42,2**	36 ± 22,6**

C



	CTR	LES	FM
CMF	377 ± 26,3	268 ± 91,2**	138 ± 56,8*
CMM	382 ± 21,4	275 ± 78,9**	140 ± 95,6*

Figura 1- Escores iniciais do SF-36 para os grupos FM (gFM), LES (gLES) e CTR (gCTR)

A = domínios físicos, B = domínios mentais, C = componentes físico e mental, cf = componente físico, af = limitação por aspectos físicos, d = dor corporal, egs = estado geral de saúde, cmf = componente físico; vit = vitalidade, as = aspecto social, ae = limitação por aspectos emocionais, sm = saúde mental, cmm = componente mental. Os dados se referem a n=6 para cada grupo de pacientes. *p<0,05 comparando com gLES e gCTR **p<0,05 comparando com gCTR.

Títulos e legendas

Tabela I – Características das pacientes dos grupos FM (gFM), LES (gLES) e CTR (gCTR)

Os dados referem-se às médias \pm desvio padrão. Entre parênteses o número de pacientes de cada grupo. IMC = índice de massa corporal, PAS = pressão arterial sistólica, PAD = pressão arterial diastólica, FC = frequência cardíaca, EAV = escala analógica visual. * $p < 0,05$ comparando com gLES e gCTR ** $p < 0,05$ comparando com gCTR *** $p < 0,05$ comparando com gFM

Tabela II – Pressões arterial sistólica e diastólica e frequência cardíaca dos grupos FM (gFM), LES (gLES) e CTR (gCTR) antes e depois do uso do propranolol e de placebo

Os dados referem-se à média \pm desvio padrão para os grupos: gFM (n=6), gLES (n=6) e gCTR (n=6). PAS = pressão arterial sistólica, PAD = pressão arterial diastólica e FC = frequência cardíaca. * $p < 0,05$

Tabela III – Escores do SF-36 antes e depois do uso de propranolol e de placebo pelo grupo FM. 3.a domínios físicos e componente físico 3.b. domínios mentais e componente mental

Dados usados nos cálculos de média, desvio padrão (DV) e teste T referentes às pacientes consideradas como responsivas ao tratamento (n=4). Os dados referentes às pacientes 006 e 007 são citados, mas não foram considerados nos cálculos. a = antes do tratamento e d = depois do tratamento. cf =

componente físico, af = limitação por aspectos físicos, d = dor corporal, egs = estado geral de saúde, cmf = componente físico; vit = vitalidade, as = aspecto social, ae = limitação por aspectos emocionais, sm = saúde mental, cmm = componente mental. * $p < 0,05$ e # = efeito máximo inicial.

Figura 1- Escores iniciais do SF-36 para os grupos FM (gFM), LES (gLES) e CTR (gCTR)

A = domínios físicos, B = domínios mentais, C = componentes físico e mental, cf = componente físico, af = limitação por aspectos físicos, d = dor corporal, egs = estado geral de saúde, cmf = componente físico; vit = vitalidade, as = aspecto social, ae = limitação por aspectos emocionais, sm = saúde mental, cmm = componente mental. Os dados se referem a $n=6$ para cada grupo de pacientes. * $p < 0,05$ comparando com gLES e gCTR ** $p < 0,05$ comparando com gCTR.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este é um ensaio clínico pequeno com pacientes com FM e LES no qual se avaliou a presença de dor evocada por AD e NA, de disautonomia e os efeitos de uma intervenção terapêutica com um beta-bloqueador não seletivo – o propranolol.

O uso de pequenos ensaios clínicos é uma prática tão frequente que a *National Academy Of Sciences US* constituiu um *Committee On Strategies For Small-Number-Participant Clinical Research Trials* que, em 2001, publicou o relatório *Small Clinical Trials: Issues and Challenges*. Apesar de um ensaio com um número pequeno de participantes ser mais susceptível à variabilidade e ter risco considerável de insucesso na demonstração da eficácia de determinada intervenção quando ela está realmente presente, o comitê reconhece os pequenos ensaios como uma parte do processo contínuo de aquisição de dados quando há restrições externas à realização de um ensaio de maiores dimensões.

Pelo fato das pacientes serem avaliadas tanto pela resposta à dor evocada por AD e NA, quanto pelas respostas aos testes da função autonômica cardiovascular e pela resposta ao tratamento com beta-bloqueador, é que o processo de seleção, passou por rigorosos critérios de exclusão que satisfizeram aos três estudos, mas reduziram o número de pacientes com chance de participação. Trabalhou-se com exigentes critérios de exclusão em grupos de pacientes com doenças que se manifestam de formas muito variadas. Enquanto no LES se fala de pacientes com manifestações cutâneas, articulares, hematológicas, renais, neuropsiquiátricas em variadas combinações, na FM, já houve várias tentativas de se estabelecer subgrupos de pacientes conforme a predominância de sintomas musculoesqueléticos, não-musculoesqueléticos e cognitivos/psicológicos.

Os seguintes resultados foram observados:

- presença de dor evocada por AD igualmente nos grupos FM e LES com maior frequência em comparação ao grupo controle e presença de dor evocada por NA nos grupos FM e LES, embora apenas a frequência no grupo FM tenha sido maior que no grupo CTR.

- escores de dor evocada por AD e por NA, no grupo FM, com uma tendência a serem maiores do que os do grupo CTR.

- elevada frequência de sintomas funcionais (27/36) relacionados a manifestações autonômicas nas pacientes com FM. Presença destes sintomas no grupo LES embora numa frequência menor.

- alterações da função autonômica cardiovascular tanto nas pacientes LES como nas pacientes FM e, com menor frequência no grupo controle.

- qualidade de vida, avaliada pelo SF-36, em todos os domínios e, tanto nos componentes físico quanto mental, comprometida no grupo FM e no grupo LES em comparação com o grupo CTR.

- melhora dos sintomas funcionais relacionados a manifestações autonômicas com o uso do propranolol no grupo FM.

- melhora relacionada aos parâmetros avaliados pela qualidade de vida em 66,7% das pacientes do grupo FM.

Embasados nestes resultados, considera-se que:

- a FM parece fazer parte do grupo de doenças com dor simpaticamente mantida

- a bateria de testes de Ewing mostrou-se eficaz na detecção de alterações autonômicas cardiovasculares e pode ser empregada, em nosso meio, como uma ferramenta simples, segura e econômica para a avaliação da função autonômica de pacientes com doenças reumáticas.

- a sintomatologia e a qualidade de vida de mulheres com FM melhoraram com o uso do propranolol

Assim, propõe-se que:

- estes resultados preliminares sejam repetidos em grupos com número maior de pacientes com LES e FM.

- o estudo da dor evocada por AD e NA seja realizado, em pacientes com FM e pacientes com LES, com pelo menos duas doses diferentes destas substâncias e que em paralelo a pressão arterial e frequência cardíaca sejam monitoradas.

- os testes de função autonômica cardiovascular sejam realizados em pacientes com outras doenças reumáticas e que se busque uma associação entre sintomas e resultados dos testes além de minimizar a possibilidade da interferência de medicamentos nos resultados.

- estudos futuros com o propranolol, em doses menores e por períodos mais prolongados sejam realizados, em pacientes com FM, com avaliação adequada dos parâmetros dor e fadiga.

- sejam realizados os testes de função autonômica cardiovascular antes e durante o uso do propranolol, em pacientes com FM.

- outros beta-bloqueadores sejam testados e, que se leve em consideração a diferença daqueles com ação central e periférica e aqueles com ação apenas periférica como ferramenta para contribuir na elucidação da fisiopatogenia da FM.

- se verifique a possível interferência do propranolol na morbidade e na mortalidade tardia do LES.

O presente estudo é o primeiro ensaio clínico, randomizado, duplo-cego, placebo-controlado com propranolol administrado por via oral em pacientes com FM e com LES. Esta é a primeira vez que a bateria de testes de Ewing é usada para detectar alterações de função autonômica em pacientes com FM e, que se detecta dor evocada por AD em pacientes com FM e LES.

Acredita-se que estes resultados preliminares, embora limitados pelo número pequeno de participantes no estudo, corroboram a idéia de que AD e NA e o SNA tenham participação na gênese e/ou na manutenção de sintomas da FM. Acredita-se também que a melhora de sintomas de mais de 50% das pacientes com FM em comparação com pacientes com LES, não excluem a possibilidade de que as alterações autonômicas relacionadas à FM sejam

alterações autonômicas funcionais enquanto no LES, possivelmente, tratam-se de alterações autonômicas anatômicas.

Acredita-se que a avaliação da função autonômica em ambos os grupos de pacientes pode contribuir para um melhor manejo destas doenças seja pela adequação terapêutica ou por ações preventivas.

Este estudo propõe uma mudança de paradigma no tratamento da FM no qual a maioria dos tratamentos farmacológicos usados atualmente tem como mecanismo principal o aumento de NA e serotonina por meio da inibição de recaptação destes neurotransmissores. Propõe-se o uso de beta-bloqueadores adrenérgicos na intenção de reduzir a hiperatividade simpática característica destes doentes, mas, principalmente, promover uma regulação funcional dos RBA provavelmente subsensíveis (*downregulated*) numa resposta mal-adaptativa à hiperatividade simpática.

Espera-se que este estudo seja visto como uma parte de um processo contínuo de coleção de dados sobre LES e FM e, que possa contribuir para pesquisas futuras e para um melhor desenho de ensaios subsequentes.

CONCLUSÕES

1. Dor evocada por AD e NA está presente em pacientes com FM e com LES. A intensidade da dor evocada pela AD tem uma tendência a ser maior do que a intensidade da dor evocada pela NA

2. Alterações da função autonômica estão presentes na FM e no LES e são mais frequentes na FM.

3. Os resultados sugerem o benefício potencial do propranolol no tratamento de mulheres com FM e a presença de hiperatividade simpática em ambos os grupos experimentais.

4. Vistos em conjunto, os resultados apontam para o envolvimento do SNA, principalmente do ramo simpático, na gênese e/ou manutenção dos sintomas da FM.

REFERÊNCIAS

1. JACOMINI LCL, SILVA NA. Disautonomia: um conceito emergente na síndrome da fibromialgia. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v47, n5, p. 354-36, 2007.
2. STOJANOVICH L. Autonomic dysfunction in autoimmune rheumatic disease. **Autoimmun Ver**, v8, n7, p. 569-72, 2009.
3. SHALIMAR; HANDA, R.; DEEPAK, K.K.; BHATIA, M.; AGGARWAL, P.; PANDEY, R.M. Autonomic dysfunction in systemic lupus erythematosus. **Rheumatol Int**, v26, n9, p. 837-40, 2006.
4. STRAUB, R.H. et al. Association of pupillary parasympathetic hyperreflexia and systemic inflammation in patients with systemic lupus erythematosus. **Br J Rheumatol**, v37, n6, p. 665-70, 1998.
5. STRAUB, R.H. Autoimmune disease and innervation. **Brain, behav and immun**, v21, n5, p. 528-34, 2007.
6. LOUTHRENOO, W. et al. Cardiovascular autonomic nervous system dysfunction in patients with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. **QJM**, v92, n2, p. 97-102, 1999.
7. LAVERSUCH, C.J. et al. Reduction in heart rate variability in patients with systemic lupus erythematosus. **J Rheumatol**, v24, n8, p. 1540-4, 1997.
8. AYDEMIR, M. et al. Cardiac autonomic profile in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. **Lupus**, v19, n3, p. 255-61, 2010.
9. BRISTOW, M.R. Beta-adrenergic receptor blockade in chronic heart failure. **Circulation**, v101, n5, p. 558-69, 2000.
10. RUNDQVIST, B. et al. Increased cardiac adrenergic drive precedes generalized sympathetic activation in human heart failure. **Circulation**, v95, p. 169-75, 1997.
11. RUNDQVIST, B. et al. Normalization of total body and regional sympathetic hyperactivity in heart failure after heart transplantation. **J Heart Lung Transplant**. v15, n5, p. 516-26, 1996
12. JAVED, U.; DEEDWANIA, P.C. Beta-adrenergic blockers for chronic heart failure. **Cardiol Rev**, v17, n6, p. 287-92, 2009.

13. EL HONSALI, I. et al. Symptomatology fonctionnelle cardiovasculaire: intérêt de l'étude du profil autonome. **Annales de Cardiologie et d'Angéiologie**, v53, p. 137-43, 2004.
14. GLADMAN, D.D.; IBANEZ, D.; UROWITZ, M.B. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000. **J Rheumatol**, v29, n2, p. 288-91, 2002.
15. GLADMAN, D. D. et al. The development and initial validation of the systemic lupus international collaborating clinics/American College of Rheumatology damage index for systemic lupus erythematosus (SLICC/ACR damage index for SLE). **Arthritis Rheum**, v39, n3, p. 363-9, 1996.
16. MARTINEZ-LAVIN, M. et al. Norepinephrine-evoked pain in Fibromyalgia. A randomized pilot study **BMC Musculoskelet Disord**, v3, n1, p. 2-7, 2002.
17. EWING, D.J.; CLARKE, B.F. Diagnosis and management of diabetic autonomic neuropathy. **Br Med J**, v285, p. 916-8, 1982.
18. BOER, C.A.A.; MOCELIN, A.J.; MATSUO, T. Validação dos testes de Ewing para avaliação de disfunção autonômica. **Arq Neuropsiquiatr**, v56, n2, p. 250-4, 1998.
19. RAVITS, J.M. Autonomic nervous system testing. **Muscle & Nerve**, v20, n8, p. 919-37, 1997.
20. WEISE, F. et al. Effects of static handgrip exercise and post-handgrip forearm muscle ischaemia on the heart rate and arterial blood pressure rhythmicity in normal humans. **J Hypertens Suppl**, v11, n5, p. S180-1, 1993.
21. BELLAVERE, F. et al. Diagnosis and management of diabetic autonomic neuropathy. **Br Med J (Clin Res Ed)**, v287, p. 61, 1983.

BIBLIOGRAFIA

- WOLFE, F. et al. The American College of Rheumatology Criteria for the Classification of Fibromyalgia. **Arthritis Rheum**, v33, p.160-72, 1990.
- TAN, E.M. et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. **Arthritis Rheum**, v25, n11, p. 1271-7, 1982.
- HOCHBERG, M.C. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus [letter]. **Arthritis Rheum**, v40, n9, p. 1725, 1997.

ANEXOS

INSTITUTO VENEZOLANO DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS
CONSEJO NACIONAL DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS
COMITÉ NACIONAL DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS
COMITÉ NACIONAL DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS

PROYECTO CERNASAC (CPI) N° 00001 Caracas, 2004/001

INVESTIGADOR (a) RESPONSABLE (RIS) (a): **DR. JOSÉ CLAUDIO JACOBI JACOBI**

TÍTULO: "Evaluación económica y ambiental de tecnologías. Una propuesta de modelo metodológico"

Área Temática (Categoría):
Área de Confortamiento Médico
Servicio de Neofarmacología (CPI) - Servicio de Neofarmacología Clínica (Módulo)

Informamos que a Comité de Ética en Pesquisa Médica Humana a través de correo electrónico se le ha remitido la propuesta de Proyecto, así como el consentimiento informado con el protocolo de investigación.

Recomendaciones:

1. Aprobada la propuesta de investigación, así como el consentimiento informado de los participantes.

Recomendamos que **SE APROBE** la propuesta de apertura a proceso de **CERNASAC** - Comité Nacional de Ética en Pesquisa para iniciar el proyecto.

40 presupuesto detallado de los recursos en **CERNASAC** (CPI), así como el cronograma de actividades de gestión, ejecución, monitoreo y evaluación.


María Eugenia Morera
Coordinadora de CERNASAC (CPI)

PROYECTO CERNASAC (CPI) N° 00001 - 2004/001 - 2004/001 - 2004/001 - 2004/001

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE ESCLARECIDO

Você está sendo convidada para participar, como voluntária, de uma pesquisa.

Meu nome é Luiza Cristina Lacerda Jacomini, sou a pesquisadora responsável e estou realizando esta pesquisa no Serviço de Reumatologia, orientada por Dr. Nilzio Antônio da Silva.

Após ler com atenção este documento, ser esclarecida sobre as informações a seguir, caso aceite fazer parte do estudo, assine ao final deste documento, que está em duas vias. Uma delas é sua e a outra é do pesquisador responsável. Em caso de dúvida sobre a pesquisa ou sobre os seus direitos como participante nesta pesquisa, você poderá entrar em contato com os pesquisadores responsáveis e/ou com o Comitê de Ética em Pesquisa Médica Humana e Animal do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás.

Nome completo da voluntária _____

Número do prontuário no HC UFG _____

Nome do estudo: **Lupus Eritematoso Sistêmico e Síndrome da Fibromialgia: uma proposta de intervenção farmacológica**

Participantes da pesquisa Dra. Luiza Cristina Lacerda Jacomini

Dr. Nilzio Antonio da Silva

Dra. Ana Carolina de Oliveira e Silva Montandon

Dr. Roberto Carlos Mazie

Dra. Vitalina Barbosa de Souza

Endereço do local de realização do estudo: Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás - Primeira avenida s/n – Setor Universitário – Goiânia

Contatos telefônicos

Horário comercial – HC UFG (62) 3261-2029

Horário pós-comercial – Dra. Luiza (62) 3251-5339 (62) 9975-9923

Dr. Nilzio (62) 9978-5553

CEPMHA – Comitê de Ética em Pesquisa Médica Humana e Animal do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás – (62) 3269 83 38

INTRODUÇÃO:

Você está convidada a participar de uma pesquisa com dois tipos diferentes de procedimento:

- estudo da diferença da dor causada por injeções de adrenalina e noradrenalina em comparação com injeções de soro fisiológico. Os resultados vão contribuir para esclarecer a dor associada ao Lupus e à Fibromialgia.

- ensaio-clínico para avaliar os efeitos do medicamento chamado propranolol sobre os sintomas do Lupus e/ou Fibromialgia. Esta proposta de estudo está baseada em resultados de outras pesquisas e tem por objetivo avaliar os efeitos de um medicamento já empregado para tratar outras doenças. Não se trata de um novo medicamento, mas de uma proposta de outro uso para um medicamento já bem conhecido por seus efeitos benéficos e adversos e por sua segurança.

PROPÓSITO DO ESTUDO:

Os propósitos deste estudo são:

- comparar a dor causada pela injeção de adrenalina e de noradrenalina com a dor causada pela injeção de soro fisiológico

- testar os efeitos do propranolol nos sintomas do Lupus e da Fibromialgia

PROCEDIMENTOS:

Se você decidir participar deste estudo, você será avaliada por sua história clínica, exame físico e possíveis contra-indicações para as injeções de adrenalina e de noradrenalina e para o uso do propranolol. Nas datas marcadas, você será submetida ao procedimento técnico que consta da injeção de 0,1 mL de adrenalina ou noradrenalina em um antebraço e de 0,1 mL de soro fisiológico no outro antebraço. A você será solicitado avaliar, numa escala de 0 a 10, a dor local máxima ocorrida durante os 5 minutos após cada injeção. Após esse tempo a sensação dolorosa diminui rapidamente e no local não ficarão manchas, nem cicatrizes ou dolorimento. Depois de 4 semanas o procedimento técnico será repetido.

Não é necessário que você modifique seus hábitos em relação à alimentação e aos medicamentos exceto por analgésicos e antiinflamatórios que não devem ser tomados nas 48 horas antes dos procedimentos das injeções. Lembramos que durante o procedimento não será permitido comer ou beber. Após esses procedimentos você iniciará sua participação no estudo das ações do medicamento no seu processo de doença.

Você será clinicamente avaliada como numa consulta e, responderá sobre sua dor, fadiga, dificuldade de sono, rigidez matinal e limitações da vida diária. Esta avaliação constará ainda de 5 testes nos quais serão medidos sua pressão arterial e seus batimentos cardíacos em situações de passagem da posição deitada para a posição de pé, respiração profunda e após prender a respiração por alguns segundos. Assim, após a reunião de esclarecimentos sobre a pesquisa e, após concordar em participar da pesquisa, você será agendada para essa 1ª avaliação e iniciará a 1ª fase da pesquisa clínica quando tomará as cápsulas por um período de 4 semanas, na dose e no horário que lhe for recomendado. Observamos que você poderá ser selecionada, ao acaso, para cumprir esta fase fazendo uso de placebo que é uma substância que parece o medicamento, mas que não tem ação. Durante o uso das cápsulas de teste, não é necessário que você mude sua alimentação e nem os medicamentos que você usa, mas, é necessário que você também não interrompa o uso destes medicamentos durante todo o estudo.

Ao término destas 4 semanas você será agendada para nova avaliação no que diz respeito aos seus sintomas e aos 5 testes de pressão arterial e frequência cardíaca. Durante a quinta semana você diminuirá a dose do medicamento como for orientado. Você ficará uma semana sem fazer uso das cápsulas de teste e, ao final desta semana será reavaliada e passará para a 2ª fase da pesquisa clínica que será em tudo igual à 1ª fase. Durante o uso da medicação em teste, você poderá contatar o responsável da pesquisa para qualquer esclarecimento ou comunicação.

DURAÇÃO DA PESQUISA

Após ser convidada e aceitar participar da pesquisa, você será convidada para uma reunião de esclarecimentos e assinatura do termo de consentimento. Em seguida serão marcadas as datas da avaliação clínica e depois as 2 datas de procedimentos técnicos, que terão duração de uma manhã ou uma tarde cada um. Concluída essa 1ª fase da pesquisa será iniciada a parte do ensaio-clínico com o uso do medicamento de acordo com o esquema:

Semana 0: agendamento da 1ª avaliação

Semana 1: avaliação e início do uso das cápsulas de teste até a semana 4

Semana 4: avaliação e redução da dose

Semana 5: sem uso das cápsulas de teste

Semana 6: avaliação e início das cápsulas de teste até a semana 9

Semana 9: avaliação e redução da dose

Semana 10: sem uso das cápsulas de teste

Semana 11: avaliação final

BENEFÍCIOS DA PESQUISA

Esta pesquisa busca esclarecer os mecanismos do Lupus e da Fibromialgia para melhor tratar os sintomas que as pessoas com a doença têm como a dor e a fadiga. Você receberá tratamento com o medicamento em estudo e será examinado durante todo o tratamento.

RISCOS DA PESQUISA

Na 1ª fase do estudo, quando você recebe as injeções de adrenalina ou noradrenalina e soro fisiológico, ocorrerá dor no local da injeção por poucos minutos. Após este tempo a dor desaparece sem deixar marcas ou dolorimento ou cicatrizes. As substâncias que serão usadas são semelhantes a substâncias próprias do corpo humano.

Na 2ª fase da pesquisa você fará uso do medicamento que busca melhorar os sintomas da sua doença.

O medicamento em estudo já é usado em seres humanos desde 1965, inicialmente para tratar a pressão alta (hipertensão arterial) e depois para tratar dor no peito, irregularidade dos batimentos cardíacos (arritmias cardíacas), infarto, enxaqueca, tremor, tumor da glândula supra-renal (feocromocitoma) e, ultimamente, para problemas cardíacos (insuficiência cardíaca). A maioria dos efeitos adversos deste medicamento é de intensidade leve e passageira e, raramente exige a interrupção do tratamento.

Este medicamento não pode ser usado durante a gravidez e amamentação ou por pessoas com problemas do rim ou do fígado. Você deve procurar o responsável pela pesquisa se sentir qualquer sintoma desagradável como: diminuição intensa dos batimentos cardíacos (bradicardia), formigamento nas mãos, insônia, fraqueza, cansaço, náuseas, vômitos, dores na barriga, inflamação na garganta, vermelhidão na pele, falta de ar ou olhos secos.

Você deve informar o pesquisador responsável no caso de necessitar de qualquer outro medicamento durante o estudo. Você não deve interromper de uma vez

este medicamento. Quando a interrupção do uso do medicamento for necessária, a dosagem deve ser lentamente diminuída de acordo com orientação médica.

AVALIAÇÕES

Avaliações clínicas: 1ª, 4ª, 6ª, 9ª e 11ª semanas. Durante o estudo você receberá ligação telefônica toda semana para controle dos sintomas e do uso do medicamento.

CUSTOS E AJUDA DE CUSTO

Participar desta pesquisa não é obrigatório e em nada influenciará no seu tratamento no Serviço de Reumatologia. Você não terá lucro financeiro por participar deste estudo. Os pesquisadores também não se beneficiarão financeiramente com a realização da pesquisa.

INDENIZAÇÃO

Em caso de danos, comprovadamente decorrentes da sua participação na pesquisa, você pode tentar conseguir indenização.

CONFIABILIDADE

As informações sobre você, sua doença e tratamento serão mantidos como arquivos confidenciais e, só terão acesso a estas informações os investigadores participantes da pesquisa. Qualquer publicação de seus dados não a identificará. Estes dados serão utilizados apenas para esta pesquisa e não farão parte de outros estudos.

CONTATOS

Caso você tenha alguma pergunta ou algum problema físico e/ou orgânico durante a pesquisa ou ainda qualquer impossibilidade de estar presente nas datas agendadas você deve contatar a responsável pelo estudo – Dra. Luiza Cristina Lacerda Jacomini ou o orientador da pesquisa Dr. Nilzio Antônio da Silva – pelos telefones colocados na página 1 deste documento.

RETIRADA DA PARTICIPAÇÃO VOLUNTÁRIA

A qualquer momento você pode decidir que não quer mais participar do estudo, sem que isto atrapalhe o seguimento de seu tratamento pelo Serviço de Reumatologia do HC-UFG. Para retirar sua participação, basta entrar em contato com os responsáveis pelo estudo.

ACORDO PARA ESTAR NO ESTUDO

Este termo de consentimento contém as informações importantes para ajudá-la a decidir se quer participar deste estudo. Responda SIM ou NÃO:

1. Você entendeu este termo de consentimento? _____

2. Você compreendeu que vai ser submetida a um procedimento que consta da injeção de 0,1 mL de adrenalina e noradrenalina sob a pele do seu antebraço e que o efeito local esperado é uma dor rápida que desaparece em mais ou menos 5 minutos sem deixar marca, cicatriz ou qualquer outra consequência? _____
3. Você compreendeu que este procedimento tem a finalidade de investigar possíveis alterações na sensação de dor de portadores de Lupus e Fibromialgia? _____
4. Você compreendeu que vai ser submetida a um protocolo de pesquisa com uma droga chamada propranolol? _____
5. Você foi informada de que este medicamento já é usado para outras enfermidades, tratando-se, assim do uso de um medicamento de segurança conhecida? _____
6. Você compreendeu que esta pesquisa tem por finalidade buscar uma alternativa para o tratamento medicamentoso de Lupus e/ou Fibromialgia? _____
7. Você entendeu que em algum momento da pesquisa poderá estar fazendo uso de placebo? _____
8. Você teve oportunidade, e se sentiu à vontade para fazer perguntas e discutir qualquer dúvida relacionada ao estudo? _____
9. Você recebeu informações suficientes a respeito deste estudo? _____
10. Você recebeu respostas satisfatórias a todas as suas perguntas? _____
11. Você compreendeu que pode sair do estudo, se quiser, a qualquer momento, sem que isso lhe traga prejuízos em seu tratamento médico? _____
12. Você compreendeu que seus arquivos médicos podem ser vistos pelo seu médico e pelo responsável por esta pesquisa? _____

CONSENTIMENTO DA PARTICIPAÇÃO DA PESSOA COMO SUJEITO DA PESQUISA

Eu, _____,

RG _____ CPF _____,

abaixo-assinada, concordo em participar do estudo **Lupus Eritematoso Sistêmico e Síndrome da Fibromialgia: uma proposta de intervenção farmacológica** sob a responsabilidade da Dra Luiza Cristina Lacerda Jacomini e orientação do Dr Nilzio Antônio da Silva como sujeito voluntário. Fui devidamente informado e esclarecido pelo pesquisador responsável sobre a pesquisa, os procedimentos nela envolvidos, assim como os possíveis riscos e benefícios decorrentes de minha participação. Foi-me



100% sustentabilidade social e ambiental

Reserva de Garantia de Participação
Programa de Incentivo à Produtividade



Home | Quem Somos | Produtos | Serviços | Contato | Notícias | Investimentos | RBR | RBR Investimentos | RBR Investimentos

INFORMAÇÕES PARA OS PARTICIPANTES

A Reserva de Garantia de Participação (RGP) é parte do plano de distribuição de lucros da Companhia, de acordo com o art. 187 da Lei nº 6.406/1976 (Lei das S/A), e tem por objetivo proporcionar aos participantes a possibilidade de acumular recursos para a realização de projetos pessoais e familiares.

A Reserva de Garantia de Participação é administrada pela Companhia de acordo com o art. 187 da Lei nº 6.406/1976.

Objetivos da Reserva de Garantia de Participação

O objetivo principal da Reserva de Garantia de Participação é possibilitar aos participantes a possibilidade de acumular recursos para a realização de projetos pessoais e familiares. A Reserva de Garantia de Participação é administrada pela Companhia de acordo com o art. 187 da Lei nº 6.406/1976. A Reserva de Garantia de Participação é administrada pela Companhia de acordo com o art. 187 da Lei nº 6.406/1976. A Reserva de Garantia de Participação é administrada pela Companhia de acordo com o art. 187 da Lei nº 6.406/1976.

Benefícios da Reserva de Garantia de Participação

O participante poderá resgatar os recursos acumulados a qualquer tempo de acordo com o art. 187 da Lei nº 6.406/1976.

A Reserva de Garantia de Participação é administrada pela Companhia de acordo com o art. 187 da Lei nº 6.406/1976. A Reserva de Garantia de Participação é administrada pela Companhia de acordo com o art. 187 da Lei nº 6.406/1976. A Reserva de Garantia de Participação é administrada pela Companhia de acordo com o art. 187 da Lei nº 6.406/1976.

Participantes

O participante poderá resgatar os recursos acumulados a qualquer tempo de acordo com o art. 187 da Lei nº 6.406/1976.

A Reserva de Garantia de Participação é administrada pela Companhia de acordo com o art. 187 da Lei nº 6.406/1976. A Reserva de Garantia de Participação é administrada pela Companhia de acordo com o art. 187 da Lei nº 6.406/1976. A Reserva de Garantia de Participação é administrada pela Companhia de acordo com o art. 187 da Lei nº 6.406/1976.

A Reserva de Garantia de Participação é administrada pela Companhia de acordo com o art. 187 da Lei nº 6.406/1976. A Reserva de Garantia de Participação é administrada pela Companhia de acordo com o art. 187 da Lei nº 6.406/1976.

A Reserva de Garantia de Participação é administrada pela Companhia de acordo com o art. 187 da Lei nº 6.406/1976. A Reserva de Garantia de Participação é administrada pela Companhia de acordo com o art. 187 da Lei nº 6.406/1976.

A Reserva de Garantia de Participação é administrada pela Companhia de acordo com o art. 187 da Lei nº 6.406/1976. A Reserva de Garantia de Participação é administrada pela Companhia de acordo com o art. 187 da Lei nº 6.406/1976.

A Reserva de Garantia de Participação é administrada pela Companhia de acordo com o art. 187 da Lei nº 6.406/1976.

A Reserva de Garantia de Participação é administrada pela Companhia de acordo com o art. 187 da Lei nº 6.406/1976. A Reserva de Garantia de Participação é administrada pela Companhia de acordo com o art. 187 da Lei nº 6.406/1976.

A Reserva de Garantia de Participação é administrada pela Companhia de acordo com o art. 187 da Lei nº 6.406/1976. A Reserva de Garantia de Participação é administrada pela Companhia de acordo com o art. 187 da Lei nº 6.406/1976.

A Reserva de Garantia de Participação é administrada pela Companhia de acordo com o art. 187 da Lei nº 6.406/1976. A Reserva de Garantia de Participação é administrada pela Companhia de acordo com o art. 187 da Lei nº 6.406/1976.

A Reserva de Garantia de Participação é administrada pela Companhia de acordo com o art. 187 da Lei nº 6.406/1976. A Reserva de Garantia de Participação é administrada pela Companhia de acordo com o art. 187 da Lei nº 6.406/1976.

A Reserva de Garantia de Participação é administrada pela Companhia de acordo com o art. 187 da Lei nº 6.406/1976. A Reserva de Garantia de Participação é administrada pela Companhia de acordo com o art. 187 da Lei nº 6.406/1976.

Como participar

Para participar da Reserva de Garantia de Participação, o participante deve preencher o formulário de inscrição e enviar para a Companhia de acordo com o art. 187 da Lei nº 6.406/1976.

Como resgatar os recursos acumulados

O participante poderá resgatar os recursos acumulados a qualquer tempo de acordo com o art. 187 da Lei nº 6.406/1976.

A Reserva de Garantia de Participação é administrada pela Companhia de acordo com o art. 187 da Lei nº 6.406/1976. A Reserva de Garantia de Participação é administrada pela Companhia de acordo com o art. 187 da Lei nº 6.406/1976.

Contato

Reserva de Garantia de Participação - Rua ... nº ... - São Paulo, SP - Brasil. Telefone: (11) ...

Reserva de Garantia de Participação é administrada pela Companhia de acordo com o art. 187 da Lei nº 6.406/1976. A Reserva de Garantia de Participação é administrada pela Companhia de acordo com o art. 187 da Lei nº 6.406/1976.

Elaborar un programa de actividades de aprendizaje que incluya una serie de actividades de tipo "desarrollo de competencias" (ver anexo 1) y que permita el desarrollo integral del alumno, así como el uso responsable de los recursos y el cuidado del medio ambiente. Este programa de actividades debe ser flexible, adaptable y actualizable de acuerdo a las necesidades y características de cada curso.

Objetivo general

El alumno, al finalizar el curso, deberá ser capaz de comprender y aplicar los conocimientos de la física, matemáticas y ciencias de la tierra en situaciones reales, así como el uso responsable de los recursos y el cuidado del medio ambiente. Este programa de actividades debe ser flexible, adaptable y actualizable de acuerdo a las necesidades y características de cada curso.

Objetivo específico

El alumno deberá ser capaz de comprender y aplicar los conocimientos de la física, matemáticas y ciencias de la tierra en situaciones reales, así como el uso responsable de los recursos y el cuidado del medio ambiente. Este programa de actividades debe ser flexible, adaptable y actualizable de acuerdo a las necesidades y características de cada curso.

Contenido temático

El alumno deberá ser capaz de comprender y aplicar los conocimientos de la física, matemáticas y ciencias de la tierra en situaciones reales, así como el uso responsable de los recursos y el cuidado del medio ambiente. Este programa de actividades debe ser flexible, adaptable y actualizable de acuerdo a las necesidades y características de cada curso.

Metodología

El alumno deberá ser capaz de comprender y aplicar los conocimientos de la física, matemáticas y ciencias de la tierra en situaciones reales, así como el uso responsable de los recursos y el cuidado del medio ambiente. Este programa de actividades debe ser flexible, adaptable y actualizable de acuerdo a las necesidades y características de cada curso.

Evaluación

El alumno deberá ser capaz de comprender y aplicar los conocimientos de la física, matemáticas y ciencias de la tierra en situaciones reales, así como el uso responsable de los recursos y el cuidado del medio ambiente. Este programa de actividades debe ser flexible, adaptable y actualizable de acuerdo a las necesidades y características de cada curso.

Recursos de aprendizaje

El alumno deberá ser capaz de comprender y aplicar los conocimientos de la física, matemáticas y ciencias de la tierra en situaciones reales, así como el uso responsable de los recursos y el cuidado del medio ambiente. Este programa de actividades debe ser flexible, adaptable y actualizable de acuerdo a las necesidades y características de cada curso.

- 1. Libro de texto de física, matemáticas y ciencias de la tierra.
- 2. Recursos en línea: videos, animaciones, simulaciones.
- 3. Recursos de laboratorio: equipos de medición, materiales.
- 4. Recursos de campo: salidas de campo, observaciones.
- 5. Recursos de evaluación: exámenes, trabajos, proyectos.

El alumno deberá ser capaz de comprender y aplicar los conocimientos de la física, matemáticas y ciencias de la tierra en situaciones reales, así como el uso responsable de los recursos y el cuidado del medio ambiente. Este programa de actividades debe ser flexible, adaptable y actualizable de acuerdo a las necesidades y características de cada curso.

El alumno deberá ser capaz de comprender y aplicar los conocimientos de la física, matemáticas y ciencias de la tierra en situaciones reales, así como el uso responsable de los recursos y el cuidado del medio ambiente. Este programa de actividades debe ser flexible, adaptable y actualizable de acuerdo a las necesidades y características de cada curso.

El alumno deberá ser capaz de comprender y aplicar los conocimientos de la física, matemáticas y ciencias de la tierra en situaciones reales, así como el uso responsable de los recursos y el cuidado del medio ambiente. Este programa de actividades debe ser flexible, adaptable y actualizable de acuerdo a las necesidades y características de cada curso.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

El alumno deberá ser capaz de comprender y aplicar los conocimientos de la física, matemáticas y ciencias de la tierra en situaciones reales, así como el uso responsable de los recursos y el cuidado del medio ambiente. Este programa de actividades debe ser flexible, adaptable y actualizable de acuerdo a las necesidades y características de cada curso.

Notas de los estudiantes

El alumno deberá ser capaz de comprender y aplicar los conocimientos de la física, matemáticas y ciencias de la tierra en situaciones reales, así como el uso responsable de los recursos y el cuidado del medio ambiente. Este programa de actividades debe ser flexible, adaptable y actualizable de acuerdo a las necesidades y características de cada curso.

The ICM follows the policies of the American Medical Association (AMA) for medical and biological journals, recognizing the importance of open-access for international dissemination of information on clinical research. Accordingly, the ICM (including article preparation) is owned and published by the AMA (see www.ama-assn.org). The full registration number should be provided at the end of the abstract.

Ethical aspects

Original articles and other communications involving human or animal subjects as published by the ICM or American Association of Colleges of Podiatry (AACO) must include the name of the ICM, type of journal, and the number of the first issue. Details should be provided in medical and scientific publications. Additionally, it should be mentioned whether patients signed an informed consent and whether it is possible to identify the authors. Details of any legal requirements should also be stated. Permission for the publication of photographs with patients that show the identification of the subjects.

Conflict of Interest

The ICM, following the new policies for medical articles submitted to scientific journals, recommends the authors to declare if a disclosure related to your manuscript may constitute an actual or potential conflict of interest. A year ago of the abstract time the account is the last five years. Disclosures will not be required and there is no extension of articles of interest. However, there will be a disclosure about it at the end of the paper. Examples of interest would be if you:

1. Have received funding for presentations, conferences or lectures
2. Have received funding by companies
3. Have received honoraria for being a speaker, organizing, teaching, lecturing or attending symposiums
4. Hold any position in an organization that can be seen to have a conflict of interest with the results of your research
5. Have had a position as an official spokesman about the subject of the article
6. Have been in organizations that can be seen to have a conflict of interest with the results of your research

When a conflict of interest is identified, it may be possible to give personal, financial, or other disclosures. If you need to do a problem for you after the publication, it can also be declared.

Funding and support

The authors should also inform if they received funding or support from institutions like ICM, AACO, ICM Research, ICM, International Podiatry Association, etc. ICM will not publish articles that do not include their names. International Podiatry Association, ICM, and the University of Toronto (IPI), received in 2000.

Articles para ser submetidas ao ICM **enviam o PDF através do Portal de Publicações do ICM**

Todos os manuscritos serão submetidos em português ou inglês.

A submissão on-line através do Portal de Publicações do ICM é gratuita. www.icmjournal.com/publicacao. O envio deve ser realizado, e o envio do artigo deve ser feito antes de enviar o manuscrito. Para submissão, clique no botão "Enviar um manuscrito" e siga as instruções. Os artigos são avaliados anonimamente. Os manuscritos para avaliação são aceitos, com grande ênfase na qualidade da escrita.

O processo de submissão é composto de sete passos, são eles:

- 1. 1º Passo: Informar Classificação
- 2. 2º Passo: Enviar as imagens para o seu artigo
- 3. 3º Passo: Declaração de conflitos de interesse
- 4. 4º Passo: Título e palavras-chave
- 5. 5º Passo: Resumo e Conclusão
- 6. 6º Passo: Resumo
- 7. 7º Passo: Copyright (Direito de Autoria)
- 8. 8º Passo: Atribuição de Autor

Após a submissão, o sistema informará o status de revisão e uma cópia de seu manuscrito em formato PDF para seu e-mail.

O ICM não oferece remuneração para os autores. Os artigos submetidos anonimamente permanecerão protegidos sob o direito de propriedade intelectual. Após a publicação, o artigo será disponibilizado em PDF em www.icmjournal.com/publicacao. Todos os artigos são avaliados anonimamente. Os manuscritos para avaliação são aceitos, com grande ênfase na qualidade da escrita.

Submissão on-line passo a passo

1º Passo: Informar Classificação

Envie o artigo de acordo com o seguinte: Artigo Original, Artigo de Revisão, Artigo de Caso, Comunicação Breve, Carta ao Editor ou Editorial.

2º Passo: Enviar as imagens para o seu artigo

As imagens devem obrigatoriamente estar em formato JPG e tamanho de 300 x 300. Caso necessite alterar o formato de seu arquivo utilize o software disponibilizado no link: <http://www.icmjournal.com/publicacao>. Todos os artigos são avaliados anonimamente. Os manuscritos para avaliação são aceitos, com grande ênfase na qualidade da escrita.

Se questo lavoro si dovesse fare parte del gruppo, prendere in nota:

Il gruppo dovrebbe essere guidato da un gruppo formato da cinque o sei persone, le persone si dividono in sottogruppi di tre o quattro, ogni sottogruppo dovrebbe discutere con il suo gruppo e con il gruppo principale. Il gruppo principale dovrebbe discutere con il gruppo principale.

Il tema: Cultura, Società e Sviluppo Sostenibile

Questo lavoro si svolge in un gruppo di lavoro, ogni gruppo dovrebbe essere guidato da una persona che ha il compito di guidare il gruppo. Il gruppo principale dovrebbe discutere con il gruppo principale.

Il tema: Cultura, Società e Sviluppo Sostenibile

Questo lavoro si svolge in un gruppo di lavoro, ogni gruppo dovrebbe essere guidato da una persona che ha il compito di guidare il gruppo. Il gruppo principale dovrebbe discutere con il gruppo principale.

Questo lavoro si svolge in un gruppo di lavoro, ogni gruppo dovrebbe essere guidato da una persona che ha il compito di guidare il gruppo.

Questo lavoro si svolge in un gruppo di lavoro, ogni gruppo dovrebbe essere guidato da una persona che ha il compito di guidare il gruppo. Il gruppo principale dovrebbe discutere con il gruppo principale.

Questo lavoro si svolge in un gruppo di lavoro, ogni gruppo dovrebbe essere guidato da una persona che ha il compito di guidare il gruppo. Il gruppo principale dovrebbe discutere con il gruppo principale.

Il tema: Cultura, Società e Sviluppo Sostenibile

Questo lavoro si svolge in un gruppo di lavoro, ogni gruppo dovrebbe essere guidato da una persona che ha il compito di guidare il gruppo. Il gruppo principale dovrebbe discutere con il gruppo principale.

Il tema: Cultura, Società e Sviluppo Sostenibile

Questo lavoro si svolge in un gruppo di lavoro, ogni gruppo dovrebbe essere guidato da una persona che ha il compito di guidare il gruppo. Il gruppo principale dovrebbe discutere con il gruppo principale.

Il tema: Cultura, Società e Sviluppo Sostenibile

Questo lavoro si svolge in un gruppo di lavoro, ogni gruppo dovrebbe essere guidato da una persona che ha il compito di guidare il gruppo. Il gruppo principale dovrebbe discutere con il gruppo principale.

Il tema: Cultura, Società e Sviluppo Sostenibile

Questo lavoro si svolge in un gruppo di lavoro, ogni gruppo dovrebbe essere guidato da una persona che ha il compito di guidare il gruppo. Il gruppo principale dovrebbe discutere con il gruppo principale.

Il tema: Cultura, Società e Sviluppo Sostenibile

Questo lavoro si svolge in un gruppo di lavoro, ogni gruppo dovrebbe essere guidato da una persona che ha il compito di guidare il gruppo. Il gruppo principale dovrebbe discutere con il gruppo principale.

Il tema: Cultura, Società e Sviluppo Sostenibile

Questo lavoro si svolge in un gruppo di lavoro, ogni gruppo dovrebbe essere guidato da una persona che ha il compito di guidare il gruppo. Il gruppo principale dovrebbe discutere con il gruppo principale.

[www.italianlanguage.com](#)

ISSN 0034-7147

RBR

REVISTA BRASILEIRA
DE REUMATOLOGIA

Volume 47, Nº 1 - Janeiro 2011
www.scielo.br/rbr

50
ANOS



doença periodontal, desenvolvida como doença autoimune e também relacionada ao envelhecimento, lesões de natureza vegetativa semelhantes aquelas na síndrome autônoma por doença do trato gastrointestinal (gastroenterite e colite)¹⁷.

Além de alterações induzidas por doença no trato gastrointestinal, há uma série de alterações que se demonstram que 47% dos pacientes com síndrome autonômica (SA) e 79% daqueles com Síndrome Autonômica Múltipla sofrem sintomas sugestivos de disfunção autonômica, os pesquisadores não mencionam nenhuma correlação entre a disfunção e o uso de glaucocorticóides, embora que 90% dos doentes com hipotensão e 20% dos doentes com síncope¹⁸. Provavelmente, há uma forte demonstração que disfunção autonômica, mediada pela disfunção da variabilidade da frequência cardíaca, em pacientes com LES, são independentes da uso de glaucocorticóides¹⁹.

Os sintomas associados ao distúrbio inflamatório do trato-pulmão (e) também associados a distúrbios de natureza autonômica. Os pacientes com LES, com sintomas gastrointestinais associados, têm um uso frequente de medicamentos antiácidos, e tal terapia pode ser associada pelo uso de refluxo-papilar à luz. A taxa de prevalência de distúrbios autonômicos, avaliada por meio de refluxo-papilar, é de um terço em pacientes portadores de LES. A hiper-reflexia observada em relação à inflamação crônica, como nos que há aumento e distúrbios podem ocorrer a respeito de lesões de refluxo-papilar e a ocorrência de hipersecretorização após pacientes²⁰.

Em alguns pacientes, a neuropatia autonômica pode ser associada com a presença de auto-anticorpos contra o tecido nervoso. Tal alteração, porém, permanece ao longo das décadas, pois segundo essas evidências, estudos histopatológicos dos nervos autonômicos não foram realizados em pacientes com doença autoimune.

Alterações por inflamação (intersticial), interstício e (LNF) podem ser importantes causas para lesões hiper-reflexia autonômicas. Estudos de EL-4, inicialmente, em pacientes com SLE, demonstraram o tempo autonômico²¹. Pode-se esperar se o suporte de sistemas nervosos podem ocorrer formas diferentes no longo espectro de alteração do trato autonômico. Uma questão importante sobre o suporte a hiper-reflexia autonômica é como resposta para o distúrbio da presença inflamatória crônica persistir ou - ou, o mesmo agente ou hipotensão ou a ocorrência de lesões paraneoplásicas que se originam no sistema nervoso central e aumentam a atividade de doença. Então, o sistema nervoso central envolvido no progresso de doença autoimune²².

Por há estudos longitudinais a respeito de lesões do trato autonômico em pacientes com doença autoimune. Estudos em pacientes com diabetes mellitus que afetam os autônomo e relacionados com lesões no sistema do trato do ponto cardíaco e vascular. Estudos semelhantes, em doença autoimune, são necessários para melhorar o conhecimento para os pacientes que têm disfunção autonômica. Estudos clínicos adicionais, envolvendo em pacientes com doença autoimune, de natureza, provavelmente pela falta de demonstração de uma população desfecho de disfunção autonômica como pacientes²³.

Tais estudos devem e demonstram como um possível mecanismo participam no plano e transcurso de neuropatia e correlações de SLE.

SÍNDROME DO FIBROMIALGIA E DISAUTONÔMIA

Nos últimos 15 a 20 anos, a síndrome de fibromialgia (SFA) transformou-se de uma entidade descrita em um diagnóstico pouco reconhecido pela Organização Mundial de Saúde²⁴. A SFA é uma síndrome neuromuscular crônica e complexa que não possui um mecanismo biológico definido, com apresentação variável de sintomas para pessoas²⁵.

A síndrome afeta de 3% a 20% dos pacientes de diferentes neurofisiológicas, quase 10% das casos em mulheres e de dez vezes a entre 50% a 75% da população geral²⁶. No Brasil, um estudo epidemiológico sobre doença reumática, realizado no estado de Minas Gerais, revelou que a síndrome de fibromialgia foi a segunda doença reumatológica mais frequente, com prevalência de 2,7% na população geral²⁷.

Muito interesse têm sido feitos para estudar uma possível "região" para a fibromialgia. Pesquisas em genética, neurofisiologia, neuroquímica, fisiologia do sistema hipotálamo-hipofiseo-adrenal, sistema circulatório, metabolismo do melatonina de des-regulação central e função autonômica no síndrome de fibromialgia revelam várias anomalias, indicando que múltiplas áreas e mecanismos estão envolvidos na fisiopatologia dessa síndrome²⁸.

O mecanismo de SFA, ou SFA foi provavelmente descrito, em 1988, por Bennett e Carpenter²⁹, que se baseiam nos dados de sua pesquisa de sintomas de insônia, em resposta ao estímulo do ginásio realizado com fragmentos. A etiologia de SFA pode ser ligada a síndrome de insônia de insônia pelo modelo de fluxo sanguíneo, de compressão e das respostas de variabilidade de pelo (reflexo simpático-gênico). Os resultados desta análise correlaciona indica que

25. Niles, R.H., Stone, T., Brown, W., Schuchman, J., Long, B., *Assessment of whether nonresidential properties and various submarkets of private and public-use buildings*. N-2 Research 07-01, vol. 15, 2007.
26. *Top 100 Universities in America*, ed. Wiley-Interscience, Inc., Hoboken, NJ, 2009. The website <http://www.wiley.com/go/top100> provides the complete details about the methodology. A PDF table is available. *Journal of Economic Surveys* 23(4), 672–68, 2009.
27. *Knowledge University of College for Business in Qatar*. <http://www.kub.ac.qa/>, (Accessed on 10/10/2013).
28. *World's Best Universities*, ed. Times Higher Education, London, 2010. The website <http://www.timeshighereducation.com> provides the methodology details for the 2010 world's best universities. *Journal of Economic Surveys* 24, 100–11, 2010.
29. Wood, S. *The relationship between the Knowledge Score of cities and countries*. *City States* 7(4), 2001.
30. Youssef, I., Baskin, D. *Rankings of Knowledge: The New Standard*. <http://www.kub.ac.qa/>.
31. Youssef, I., Baskin, D. *2012–2013 and 2013–2014 university scores in Qatar: a study using the Knowledge Score*. *J. Economic Surveys* 26(1), 2012.
32. Youssef, I., Baskin, D., Ghannem, M. *Is a position in Knowledge Score good for business? Global Business in Knowledge* 1(1), 44–4, 2009.
33. Youssef, I., Baskin, D., Jagan, S. *2012–2013 survey of world-leading universities: a comparison between the world's best and the world's worst*. *Journal of Economic Surveys* 26(1), 100–107, 2012.
34. Youssef, I., Baskin, D., Jagan, S. *2013–2014 survey of world-leading universities: a comparison between the world's best and the world's worst*. *Journal of Economic Surveys* 27(1), 100–107, 2013.
35. Youssef, I., Baskin, D., Jagan, S., Jaramila, C., *Knowledge Score World-wide Ranking in 2012*. *Journal of Economic Surveys* 26(1), 107–10, 2012.
36. Youssef, I., Baskin, D., Jagan, S., Jaramila, C., *Knowledge Score World-wide Ranking in 2013*. *Journal of Economic Surveys* 27(1), 107–10, 2013.
37. Youssef, I., Baskin, D., Jagan, S., Jaramila, C., *Knowledge Score World-wide Ranking in 2014*. *Journal of Economic Surveys* 28(1), 107–10, 2014.
38. Youssef, I., Baskin, D., Jagan, S., Jaramila, C., *Knowledge Score World-wide Ranking in 2015*. *Journal of Economic Surveys* 29(1), 107–10, 2015.
39. Youssef, I., Baskin, D., Jagan, S., Jaramila, C., *Knowledge Score World-wide Ranking in 2016*. *Journal of Economic Surveys* 30(1), 107–10, 2016.
40. Youssef, I., Baskin, D., Jagan, S., Jaramila, C., *Knowledge Score World-wide Ranking in 2017*. *Journal of Economic Surveys* 31(1), 107–10, 2017.
41. Youssef, I., Baskin, D., Jagan, S., Jaramila, C., *Knowledge Score World-wide Ranking in 2018*. *Journal of Economic Surveys* 32(1), 107–10, 2018.
42. Youssef, I., Baskin, D., Jagan, S., Jaramila, C., *Knowledge Score World-wide Ranking in 2019*. *Journal of Economic Surveys* 33(1), 107–10, 2019.
43. Youssef, I., Baskin, D., Jagan, S., Jaramila, C., *Knowledge Score World-wide Ranking in 2020*. *Journal of Economic Surveys* 34(1), 107–10, 2020.
44. Youssef, I., Baskin, D., Jagan, S., Jaramila, C., *Knowledge Score World-wide Ranking in 2021*. *Journal of Economic Surveys* 35(1), 107–10, 2021.
45. Youssef, I., Baskin, D., Jagan, S., Jaramila, C., *Knowledge Score World-wide Ranking in 2022*. *Journal of Economic Surveys* 36(1), 107–10, 2022.
46. Youssef, I., Baskin, D., Jagan, S., Jaramila, C., *Knowledge Score World-wide Ranking in 2023*. *Journal of Economic Surveys* 37(1), 107–10, 2023.
47. Youssef, I., Baskin, D., Jagan, S., Jaramila, C., *Knowledge Score World-wide Ranking in 2024*. *Journal of Economic Surveys* 38(1), 107–10, 2024.
48. Youssef, I., Baskin, D., Jagan, S., Jaramila, C., *Knowledge Score World-wide Ranking in 2025*. *Journal of Economic Surveys* 39(1), 107–10, 2025.
49. Youssef, I., Baskin, D., Jagan, S., Jaramila, C., *Knowledge Score World-wide Ranking in 2026*. *Journal of Economic Surveys* 40(1), 107–10, 2026.
50. Youssef, I., Baskin, D., Jagan, S., Jaramila, C., *Knowledge Score World-wide Ranking in 2027*. *Journal of Economic Surveys* 41(1), 107–10, 2027.
51. Youssef, I., Baskin, D., Jagan, S., Jaramila, C., *Knowledge Score World-wide Ranking in 2028*. *Journal of Economic Surveys* 42(1), 107–10, 2028.
52. Youssef, I., Baskin, D., Jagan, S., Jaramila, C., *Knowledge Score World-wide Ranking in 2029*. *Journal of Economic Surveys* 43(1), 107–10, 2029.
53. Youssef, I., Baskin, D., Jagan, S., Jaramila, C., *Knowledge Score World-wide Ranking in 2030*. *Journal of Economic Surveys* 44(1), 107–10, 2030.
54. Youssef, I., Baskin, D., Jagan, S., Jaramila, C., *Knowledge Score World-wide Ranking in 2031*. *Journal of Economic Surveys* 45(1), 107–10, 2031.
55. Youssef, I., Baskin, D., Jagan, S., Jaramila, C., *Knowledge Score World-wide Ranking in 2032*. *Journal of Economic Surveys* 46(1), 107–10, 2032.
56. Youssef, I., Baskin, D., Jagan, S., Jaramila, C., *Knowledge Score World-wide Ranking in 2033*. *Journal of Economic Surveys* 47(1), 107–10, 2033.
57. Youssef, I., Baskin, D., Jagan, S., Jaramila, C., *Knowledge Score World-wide Ranking in 2034*. *Journal of Economic Surveys* 48(1), 107–10, 2034.
58. Youssef, I., Baskin, D., Jagan, S., Jaramila, C., *Knowledge Score World-wide Ranking in 2035*. *Journal of Economic Surveys* 49(1), 107–10, 2035.
59. Youssef, I., Baskin, D., Jagan, S., Jaramila, C., *Knowledge Score World-wide Ranking in 2036*. *Journal of Economic Surveys* 50(1), 107–10, 2036.
60. Youssef, I., Baskin, D., Jagan, S., Jaramila, C., *Knowledge Score World-wide Ranking in 2037*. *Journal of Economic Surveys* 51(1), 107–10, 2037.
61. Youssef, I., Baskin, D., Jagan, S., Jaramila, C., *Knowledge Score World-wide Ranking in 2038*. *Journal of Economic Surveys* 52(1), 107–10, 2038.
62. Youssef, I., Baskin, D., Jagan, S., Jaramila, C., *Knowledge Score World-wide Ranking in 2039*. *Journal of Economic Surveys* 53(1), 107–10, 2039.
63. Youssef, I., Baskin, D., Jagan, S., Jaramila, C., *Knowledge Score World-wide Ranking in 2040*. *Journal of Economic Surveys* 54(1), 107–10, 2040.
64. Youssef, I., Baskin, D., Jagan, S., Jaramila, C., *Knowledge Score World-wide Ranking in 2041*. *Journal of Economic Surveys* 55(1), 107–10, 2041.
65. Youssef, I., Baskin, D., Jagan, S., Jaramila, C., *Knowledge Score World-wide Ranking in 2042*. *Journal of Economic Surveys* 56(1), 107–10, 2042.
66. Youssef, I., Baskin, D., Jagan, S., Jaramila, C., *Knowledge Score World-wide Ranking in 2043*. *Journal of Economic Surveys* 57(1), 107–10, 2043.
67. Youssef, I., Baskin, D., Jagan, S., Jaramila, C., *Knowledge Score World-wide Ranking in 2044*. *Journal of Economic Surveys* 58(1), 107–10, 2044.
68. Youssef, I., Baskin, D., Jagan, S., Jaramila, C., *Knowledge Score World-wide Ranking in 2045*. *Journal of Economic Surveys* 59(1), 107–10, 2045.
69. Youssef, I., Baskin, D., Jagan, S., Jaramila, C., *Knowledge Score World-wide Ranking in 2046*. *Journal of Economic Surveys* 60(1), 107–10, 2046.
70. Youssef, I., Baskin, D., Jagan, S., Jaramila, C., *Knowledge Score World-wide Ranking in 2047*. *Journal of Economic Surveys* 61(1), 107–10, 2047.
71. Youssef, I., Baskin, D., Jagan, S., Jaramila, C., *Knowledge Score World-wide Ranking in 2048*. *Journal of Economic Surveys* 62(1), 107–10, 2048.
72. Youssef, I., Baskin, D., Jagan, S., Jaramila, C., *Knowledge Score World-wide Ranking in 2049*. *Journal of Economic Surveys* 63(1), 107–10, 2049.
73. Youssef, I., Baskin, D., Jagan, S., Jaramila, C., *Knowledge Score World-wide Ranking in 2050*. *Journal of Economic Surveys* 64(1), 107–10, 2050.

Nome: _____
 Data: _____

Systemic lupus erythematosus disease activity index (SLEDAI)

Scoring for SLEDAI 2000: items should be recorded if the descriptor has been present at the time of the visit or in the preceding 10 days

SLEDAI Score	Descriptor	Definition
8	Seizure	Recent onset, exclude metabolic, infectious or drug causes
8	Psychosis	Altered ability to function in normal activity due to severe disturbance in the perception of reality. Include hallucinations, incoherence, marked loose associations, impoverished thought content, marked illogical thinking, bizarre, disorganised or catatonic behaviour. Exclude uraemia and drug causes
8	Organic brain syndrome	Altered mental function with impaired orientation, memory, or other intellectual function, with rapid onset and fluctuating clinical features, inability to sustain attention to environment, plus at least two of the following: perceptual disturbance, incoherent speech, insomnia or daytime drowsiness, or increased or decreased psychomotor activity. Exclude metabolic, infectious or drug causes
8	Visual disturbance	Retinal changes of SLE. Include cytoid bodies, retinal haemorrhages, serous exudates or haemorrhages in the choroid, or optic neuritis. Exclude hypertension, infection, or drug causes
8	Cranial nerve disorder	New onset of sensory or motor neuropathy involving cranial nerves
8	Lupus headache	Severe, persistent headache; may be migrainous, but must be non-responsive to narcotic analgesia
8	Cerebrovascular accident	New onset cerebrovascular accident(s). Exclude arteriosclerosis
8	Vasculitis	Ulceration, gangrene, tender finger nodules, periungueal infarction, splinter haemorrhages or biopsy or angiogram proof of vasculitis
4	Arthritis	≥ 2 joints with pain and signs of inflammation (i.e. tenderness, swelling or effusion)
4	Myositis	Proximal muscle aching/weakness, associated with elevated creatinine phosphokinase/aldolase, or EMG changes or a biopsy showing myositis
4	Urinary casts	Haem-granular or RBC casts
4	Haematuria	> 5 RBC/high power field. Exclude stone, infection or other cause
4	Proteinuria	> 0.5 g/24 hour
4	Pyuria	> 5 WBC/high power field. Exclude infection
2	Rash	Inflammatory type rash

2	Alopecia	Abnormal, patchy or diffuse loss of hair
2	Mucosal ulcers	Oral or nasal ulcerations
2	Pleurisy	Pleuritic chest pain with pleural rub or effusion, or pleural thickening
2	Pericarditis	Pericardial pain with at least 1 of the following: rub, effusion or ECG or echocardiogram confirmation
2	Low complement	Decrease in CH50, C3 or C4 below lower limit of normal for testing laboratory
2	Increased DNA binding	Increased DNA binding above normal range for testing laboratory
1	Fever	> 38 °C. Exclude infectious cause
1	Thrombocytopenia	<100 X 10 ⁹ platelets/l, exclude drug causes
1	Leucopenia	<3 X 10 ⁹ WBC/l, exclude drug causes
Total score		

CH50, total haemolytic complement (classical pathway functional activity); DNA, deoxyribonucleic acid; ECG, electrocardiogram; EMG, electromyogram; RBC, red blood cell; SLE, systemic lupus erythematosus; WBC, white blood cell.

Nome: _____
 Data: _____

**SYSTEM LUPUS INTERNATIONAL COLLABORATING CLINICS/AMERICAN
 COLLEGE OF RHEUMATOLOGY DAMAGE INDEX FOR SYSTEMIC LUPUS
 ERYTHEMATOSUS SLICC**

ITEM	SCORE	
Ocular (either eye, by clinical assessment)		
Any cataract ever	1	
Retinal change or optic atrophy	1	
Neuropsychiatric		
Cognitive impairment (e.g., memory deficit, difficulty with calculation, poor concentration, difficulty in spoken or written language, impaired performance level) or major psychosis	1	
Seizures requiring therapy for 6 months	1	
Cerebrovascular accident ever (score 2 if > 1)	1(2)	
Cranial or peripheral neuropathy (excluding optic)	1	
Transverse myelitis	1	
Renal		
Estimated or measured glomerular filtration rate <50%	1	
Proteinuria \geq 3.5 gm/24 hours	1	
or		
End-stage renal disease (regardless of dialysis or transplantation)	3	
Pulmonary		
Pulmonary hypertension (right ventricular prominence, or loud P2)	1	
Pulmonary fibrosis (physical and radiograph)	1	
Shrinking lung (radiograph)	1	
Pleural fibrosis (radiograph)	1	
Pulmonary infarction (radiograph)	1	
Cardiovascular		
Angina or coronary artery bypass	1	
Myocardial infarction ever (score 2 if > 1)	1(2)	
Cardiomyopathy (ventricular dysfunction)	1	
Valvular disease (diastolic, murmur, or systolic murmur > 3/6)	1	
Pericarditis for 6 months, or pericardiectomy	1	
Peripheral vascular		
Claudication for 6 months	1	
Minor tissue loss (pulp space)	1	
Significant tissue loss ever (e.g., loss of digit or limb)(score 2 if > 1 site)	1	
Venous thrombosis with swelling, ulceration, or venous stasis	1	
Gastrointestinal		
Infarction or resection of bowel below duodenum, spleen, liver, or gall bladder ever, for cause any (score 2 if > 1 site)	1(2)	
Mesenteric insufficiency	1	
Chronic peritonitis	1	
Stricture or upper gastrointestinal tract surgery ever	1	

Musculoskeletal		
Muscle atrophy or weakness	1	
Deforming or erosive arthritis (including reducible deformities, excluding avascular necrosis)	1	
Osteoporosis with fracture or vertebral collapse (excluding avascular necrosis)	1	
Avascular necrosis (score 2 if > 1)	1(2)	
Osteomyelitis	1	
Skin		
Scarring chronic alopecia	1	
Extensive scarring or panniculum other than scalp and pulp space	1	
Skin ulceration (excluding thrombosis) for > 6 months	1	
Premature gonadal failure	1	
Diabetes (regardless of treatment)	1	
Malignancy (exclude dysplasia) (score 2 if > 1 site)	1(2)	

* Damage (non reversible change, not related to active inflammation) occurring since onset of lupus, ascertained by clinical assessment and present for at least 6 months unless otherwise stated. Repeat episodes must occur at least 6 months apart to score 2. The same lesion cannot be scored twice.

Nome: _____
Data: _____

QUESTIONÁRIO DO IMPACTO DA FIBROMIALGIA (FIQ)

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

NOS ÚLTIMOS 7 DIAS:

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

0 1 2 3 4 5 6 7

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

0 1 2 3 4 5 6 7

4. Quanto a fibromialgia interferiu na capacidade de fazer seu serviço?



não interferiu



atrapalhou muito

5. Quanta dor você sentiu?



nenhuma



muita dor

6. Você sentiu cansaço?



não



sim, muito

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



descansado/a



muito cansado/a

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



não



sim, muita

9. Você sentiu nervoso/a ou ansioso/a?



não, nem um pouco



sim, muito

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



não, nem um pouco



sim, muito

	sim	não
Você diminuiu a quantidade de tempo que dedicava ao seu trabalho ou a outras atividades?	1	2
Realizou menos tarefas do que gostaria?	1	2
Esteve limitado no seu tipo de trabalho ou em outras atividades?	1	2
Teve dificuldades para fazer seu trabalho ou outras atividades?(p.ex.: necessitou de um esforço extra)?	1	2

5. Durante as últimas 4 semanas, você teve algum dos seguintes problemas com o seu trabalho ou com alguma atividade diária regular, como consequência de algum problema emocional (como sentir-se deprimido ou ansioso)? (circule um número em cada linha)

	sim	não
Você diminuiu a quantidade de tempo que dedicava ao seu trabalho ou a outras atividades?	1	2
Realizou menos tarefas do que gostaria?	1	2
Não trabalhou ou não fez qualquer das atividades com tanto cuidado como geralmente faz?	1	2

6. Durante as últimas 4 semanas, de que maneira sua saúde física ou problemas emocionais interferiram nas suas atividades sociais normais, em relação à família, vizinhos, amigos ou em grupo? (circule uma)

- De forma nenhuma 1
- Ligeiramente 2
- Moderadamente 3
- Bastante 4
- Extremamente 5

7. Quanta dor no corpo você teve durante as últimas 4 semanas? (circule uma)

- Nenhuma 1
- Muito leve 2
- Leve 3
- Moderada 4
- Grave 5
- Muito grave 6

8. Durante as últimas 4 semanas, quanto a dor interferiu com seu trabalho normal (incluindo tanto trabalho fora ou dentro de casa) (circule uma)?

- De forma nenhuma 1
- Ligeiramente 2
- Moderadamente 3
- Bastante 4
- Extremamente 5

9. Estas questões são sobre como você se sente e como tudo tem acontecido com você durante as últimas 4 semanas. Para cada questão, por favor, dê uma resposta que mais se aproxime da maneira como você se sente. (circule um número para cada linha)

	Todo o tempo	A maior parte do tempo	Uma boa parte do tempo	Alguma parte do tempo	Uma pequena parte do tempo	Nunca
Quanto tempo você tem se sentido cheio de vigor, cheio de vontade, cheio de força?	1	2	3	4	5	6
Quanto tempo você tem se sentido uma pessoa muito nervosa?	1	2	3	4	5	6
Quanto tempo você tem se sentido tão deprimido que nada pode animá-lo?	1	2	3	4	5	6
Quanto tempo você tem se sentido calmo ou tranqüilo?	1	2	3	4	5	6
Quanto tempo você tem se sentido com muita energia?	1	2	3	4	5	6
Quanto tempo você tem se sentido desanimado e abatido?	1	2	3	4	5	6
Quanto tempo você tem se sentido esgotado?	1	2	3	4	5	6
Quanto tempo você tem se sentido uma pessoa feliz?	1	2	3	4	5	6
Quanto tempo você tem se sentido cansado?	1	2	3	4	5	6

10. Durante as últimas 4 semanas, quanto do seu tempo a sua saúde física ou problemas emocionais interferiram nas suas atividades sociais (como visitar amigos, parentes, ou etc.? (circule uma)

- Todo o tempo 1
- A maior parte do tempo 2
- Alguma parte do tempo 3
- Uma pequena parte do tempo 4
- Nenhuma parte do tempo 5

11. O quanto verdadeiro ou falso é cada uma das seguintes afirmações, para você?

	Definitivamente verdadeiro	A maioria das vezes verdadeiro	Não sei	A maioria das vezes falso	Definitivamente falso
Eu costumo adoecer um pouco mais facilmente que as outras pessoas	1	2	3	4	5
Eu sou tão saudável quanto qualquer pessoa que eu conheço	1	2	3	4	5
Eu acho que a minha saúde vai piorar	1	2	3	4	5
Minha saúde é excelente	1	2	3	4	5

4. FADIGA: ESCALA ANALÓGICA VISUAL DA FADIGA

Marque na linha abaixo onde está a fadiga que você está sentindo agora.



sem fadiga

muita fadiga

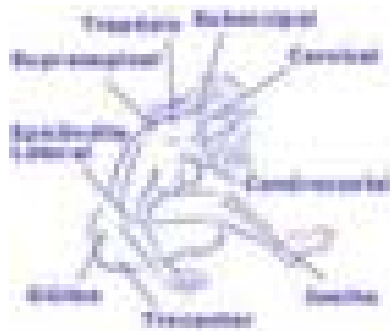
5. PONTOS SENSÍVEIS:

LADO DIREITO

1. SUBOCCIPITAL
2. CERVICAL
3. TRAPÉZIO
4. SUPRAESPINHOSO
5. 2º CONDRÓCOSTAL
6. EPICÔNDILO LATERAL
7. GLÚTEO MÉDIO
8. TROCANTER
9. JOELHO

LADO ESQUERDO

1. SUBOCCIPITAL
2. CERVICAL
3. TRAPÉZIO
4. SUPRAESPINHOSO
5. 2º CONDRÓCOSTAL
6. EPICÔNDILO LATERAL
7. GLÚTEO MÉDIO
8. TROCANTER
9. JOELHO



7. PONTOS CONTROLE:

LADO DIREITO

- Leito ungueal do polegar
- Ponto médio face dorsal antebraço
- Fronte
- Terço médio do terceiro metatarso

LADO ESQUERDO

- Leito ungueal do polegar
- Ponto médio face dorsal antebraço
- Fronte
- Terço médio do terceiro metatarso

1. Suboccipital - na inserção do músculo suboccipital;
2. Cervical baixo - atrás do terço inferior do esternocleidomastoideo, no ligamento intertransverso C5-C6;
3. Trapézio - ponto médio do bordo superior, numa parte firme do músculo;
4. Supra-espinhoso - acima da escápula, próximo à borda medial, na origem do músculo supra-espinhoso;
5. Segunda junção costo-condral - lateral à junção, na origem do músculo grande peitoral;
6. Epicôndilo lateral - 2 a 5 cm de distância do epicôndilo lateral;
7. Glúteo médio - na parte média do quadrante súpero-externo na porção anterior do músculo glúteo médio;
8. Trocânterico - posterior à proeminência do grande trocânter;
9. Joelho - no coxim gorduroso, pouco acima da linha média do joelho.

2. BRAÇO DIREITO

INJEÇÃO.....HORA.....

QUANTA DOR VOCÊ SENTIU?
NA INJEÇÃO:



nenhuma dor



muita dor

NO 1º MINUTO



nenhuma dor



muita dor

NO 2º MINUTO



nenhuma dor



muita dor

NO 3º MINUTO



nenhuma dor



muita dor

NO 4º MINUTO



nenhuma dor



muita dor

NO 5º MINUTO



nenhuma dor



muita dor

OBSERVAÇÕES SOBRE O TESTE:

.....
.....
.....
.....
.....

EFEITOS ADVERSOS: espalhamento da dor/palidez/parestesia/palpitação/
sudorese/inchaço

.....
.....
.....
.....
.....

AO FINAL DO TESTE:

PA:.....mmHg

FC:.....bpm

2. BRAÇO DIREITO

INJEÇÃO.....HORA.....

QUANTA DOR VOCÊ SENTIU?
NA INJEÇÃO:



nenhuma dor



muita dor

NO 1º MINUTO



nenhuma dor



muita dor

NO 2º MINUTO



nenhuma dor



muita dor

NO 3º MINUTO



nenhuma dor



muita dor

NO 4º MINUTO



nenhuma dor



muita dor

NO 5º MINUTO



nenhuma dor



muita dor

OBSERVAÇÕES SOBRE O TESTE:

.....
.....
.....
.....
.....

EFEITOS ADVERSOS:

.....
.....
.....
.....
.....

AO FINAL DO TESTE:

PA:.....mmHg

FC:.....bpm

Nome: _____
Data: _____

AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO AUTONÔMICA

EXAMES: _____
_____ E _____

TESTE 1: AVALIAÇÃO DA RESPOSTA DA FREQUÊNCIA CARDÍACA DURANTE A RESPIRAÇÃO PROFUNDA:

Resultado: o < intervalo R-R da inspiração e o > intervalo R-R da expiração, em cada ciclo, são convertidos em batimentos por minutos (bpm). O resultado é a média da diferença da frequência cardíaca máxima e a mínima dos 6 ciclos.

Horário _____

normal: > 15 bpm limítrofe: 11 a 14 bpm anormal: < 10 bpm

Resultado do teste:

R-R insp. _____

INSP. ____ bpm ____ bpm ____ bpm ____ bpm ____ bpm ____ bpm

R-R exp. _____

EXP. ____ bpm ____ bpm ____ bpm ____ bpm ____ bpm ____ bpm

DIFERENÇA = _____ χ =

Observações _____

TESTE 2: AVALIAÇÃO DA RESPOSTA DA FREQUÊNCIA CARDÍACA À MANOBRA DE VALSALVA:

Resultado: taxa de Valsalva = a razão entre as durações do > intervalo R-R após a manobra (bradicardia) e do < intervalo R-R durante o esforço (taquicardia do esforço)
- valor final: média das 3 razões (repetições da manobra com intervalo 1 min.)

Horário _____

normal: > 1,21 limítrofe: 1,11 a 1,21 anormal: < 1,10

Resultado do teste:

> R-R após _____ = _____ = _____ = _____ χ =

< R-R durante _____

Observações _____

TESTE 3: AVALIAÇÃO RESPOSTA DA FREQUÊNCIA CARDÍACA AO ORTOSTATISMO: TESTE DA RAZÃO 30/15 (resposta imediata da frequência cardíaca ao levantar)

Resultado: taxa cardíaca = razão 30/15

Horário _____

normal: > 1,04 limítrofe: 1,01 a 1,03 anormal: < 1,00

Resultado do teste:

$\frac{R-R (30^{\circ}-31^{\circ})}{R-R (15^{\circ}-16^{\circ})} = \frac{\quad}{\quad} = \text{$

Observações _____

TESTE 4: AVALIAÇÃO DA RESPOSTA DA PRESSÃO ARTERIAL AO ORTOSTATISMO:

Cálculo = PAS deitado – PAS de pé

Horário _____

normal: < 10 mmHg

limítrofe: 11 a 29 mmHg

anormal: > 30 mmHg

DEITADO PA: ____/____ mmHg ____/____ mmHg ____/____ mmHg χ = ____/____ mmHg

FC: ____ bpm ____ bpm ____ bpm

DE PÉ: 1º ____/____ mmHg ____ bpm

2º ____/____ mmHg ____ bpm

3º ____/____ mmHg ____ bpm

4º ____/____ mmHg ____ bpm

5º ____/____ mmHg ____ bpm

Resultado do teste:

PAS deitado ____ mmHg - PAS de pé (1º) ____ mmHg =

mmHg

Observações _____

TESTE 5: AVALIAÇÃO DA RESPOSTA DA PRESSÃO ARTERIAL À PREENSÃO SUSTENTADA:

Resultado = > PAD durante o esforço - média das 3 PAD de repouso.

Horário _____

- normal: > 16 mmHg

limítrofe: 11 a 15 mmHg

anormal: < 10 mmHg

REPOUSO: PA: ____/____ mmHg ____/____ mmHg ____/____ mmHg

FC: ____ bpm ____ bpm ____ bpm

ESFORÇO: 1' ____/____ mmHg ____ bpm

2' ____/____ mmHg ____ bpm

3' ____/____ mmHg ____ bpm

4' ____/____ mmHg ____ bpm

5' ____/____ mmHg ____ bpm

6' ____/____ mmHg ____ bpm

Resultado do teste:

χ PAD REPOUSO = _____ mmHg

> PAD ESFORÇO: _____ mmHg

> PAD ESFORÇO - χ PAD REPOUSO =

mmHg

Observações _____

CRONOGRAMA DO ESTUDO: INVESTIGADOR

DATA	PRÉ-VISITA ORIENTAR	VISITA	AVALIAÇÕES E PROCEDIMENTOS
			RECRUTAMENTO TCLE
SEMANA 1 _____ _____		V1	DOR EVOCADA NA PEDIDO DE EXAMES AVALIAÇÃO 1 AGENDAR DOR EVOCADA AD
SEMANA 5 _____ _____		V2	TESTES SNA DOR EVOCADA AD ENTREGA DE EXAMES AVALIAÇÃO 2 ENTREGA E ORIENTAÇÕES PARA TOMAR MEDICAMENTO AGENDAR V3
SEMANA 9 _____ _____		V3	AVALIAÇÃO 3 ORIENTAÇÕES REDUÇÃO DE DOSE AGENDAR V4
SEMANA 13 _____ _____		V4	AVALIAÇÃO 4 ENTREGA E ORIENTAÇÕES PARA TOMAR MEDICAMENTO AGENDAR V5
SEMANA 17 _____ _____		V5	AVALIAÇÃO 5 ORIENTAÇÕES REDUÇÃO DE DOSE
SEMANA 19		V6	FIM DO ESTUDO LIBERAÇÃO DA PACIENTE.

	PROCEDIMENTO
AVALIAÇÃO 1	INTERROGATORIO SINTOMÁTICO, AVALIAÇÃO PADRÃO
AVALIAÇÃO 2	SLEDAI, SLICC, FIQ, SF-36, INTERROGATORIO SINTOMATICO, EAV
AVALIAÇÃO 3	FIQ, SF-36, INTERROGATORIO SINTOMATICO, EAV
AVALIAÇÃO 4	FIQ, SF-36, INTERROGATORIO SINTOMATICO, EAV
AVALIAÇÃO 5	FIQ, SF-36, INTERROGATORIO SINTOMATICO, EAV

CRONOGRAMA DO ESTUDO: PACIENTE

NOME _____

DATA	PRÉ-VISITA ORIENTAÇÕES	VISITA	AVALIAÇÕES E PROCEDIMENTOS
SEMANA 1 _____ _____	SUSPENDER REMÉDIOS PARA DOR 48 HORAS ANTES DA DATA LEVAR MEDICAMENTOS	V1	INJEÇÃO DE NORADRENALINA PEDIDO DE EXAMES AVALIAÇÃO AGENDAR V2: _____
SEMANA 5 _____ _____	SUSPENDER ANALGESICOS 48 HORAS ANTES DA DATA USAR SAIA OU CALÇA LEVAR EXAMES	V2	TESTES DE PRESSÃO E ELETROCARDIOGRAMA INJEÇÃO DE ADRENALINA ENTREGA DE EXAMES AVALIAÇÃO ENTREGA E ORIENTAÇÕES PARA TOMAR MEDICAMENTO AGENDAR V3: _____
SEMANA 9 _____ _____	TRAZER O FRASCO COM O MEDICAMENTO EM USO	V3	AVALIAÇÃO ORIENTAÇÕES PARA REDUÇÃO DA DOSE DO MEDICAMENTO AGENDAR V4: _____
SEMANA 13 _____ _____		V4	AVALIAÇÃO ENTREGA E ORIENTAÇÕES PARA TOMAR MEDICAMENTO AGENDAR V5: _____
SEMANA 17 _____ _____	TRAZER O FRASCO COM O MEDICAMENTO EM USO	V5	AVALIAÇÃO ORIENTAÇÕES PARA REDUÇÃO DA DOSE DO MEDICAMENTO AGENDAR V6: _____
SEMANA 19		V6	FIM DO ESTUDO

Medicamento: tomar 1 cápsula às 8: 00 horas e outra às 20:00 horas por 4 semanas – entre a visita 2 (V2) e a visita 3 (V3)

REDUÇÃO DA DOSE: após 4 semanas de uso, após a V3, tomar 1 cápsula pela manhã durante 1 semana. Na semana seguinte, tomar 1 cápsula em dias alternados (exemplo: 2ª, 4ª e 6ª feira). Nas 2 semanas seguintes, não tomar o medicamento e voltar para a visita V4.

Após a visita V4 tomar o medicamento 2X ao dia (às 8:00 e às 20:00 horas) por 4 semanas e voltar para V5 e nas 2 semanas seguintes seguir as orientações para redução da dose:

REDUÇÃO DA DOSE: após 4 semanas de uso, após a V5, tomar 1 cápsula pela manhã durante 1 semana. Na semana seguinte, tomar 1 cápsula em dias alternados (exemplo: 2ª, 4ª e 6ª feira). Nas 2 semanas seguintes, não tomar o medicamento e voltar para a VISITA FINAL.

MÉTODO - AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO AUTÔNOMICA

Material: ECG, eletrodos, notebook, aparelho para medir pressão, cronômetro, manômetro de mercúrio, dinamômetro, seringa de 10 mL, ficha de anotação.

- A.** Ligar ECG ao notebook, ligar aparelhos à tomada, abrir programa Wincardio e preencher os dados da paciente. Anotar o número dos exames.
- B.** Colocar a paciente sentada na maca e ligar os eletrodos.
 Amarelo = braço esquerdo,
 Verde = perna esquerda,
 Vermelho = braço direito e
 Preto = perna direita.

C. TESTE 1: avaliação da resposta da frequência cardíaca durante a respiração profunda: - † sentada e calma

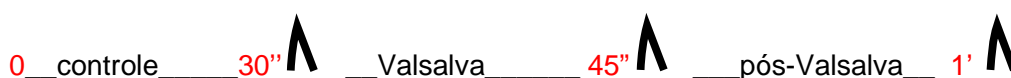
- explicar à paciente como é a respiração profunda: inspirar durante 5 segundos e expirar por outros 5 segundos.
- registrar o ECG e gravar o RITMO
- marcar no traçado o início de cada inspiração e expiração.
- REGISTRO DO EXAME: 0 a 1' = RESPIRAÇÃO NORMAL
 1' a 2' = RESPIRAÇÃO PROFUNDA – MARCAR A CADA 5"

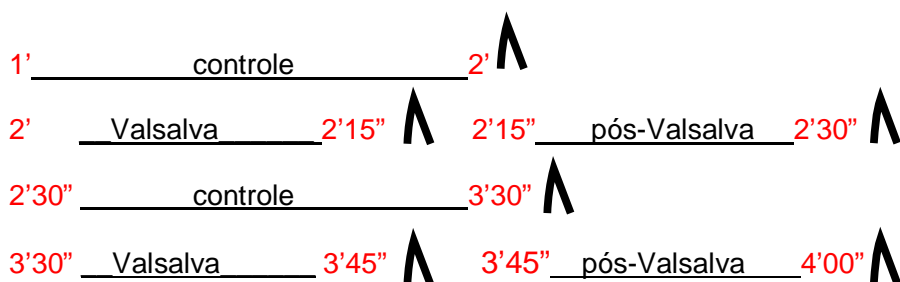


D. TESTE 2: avaliação da resposta da frequência cardíaca à manobra de Valsalva:

- † sentada
- explicar à paciente como é a manobra de Valsalva: soprar em um bico conectado ao manômetro de mercúrio com esforço suficiente para manter a pressão expiratória em 40 mmHg por 15 segundos (marcado em vermelho no manômetro).
- o registro do ECG é contínuo durante a manobra e por outros 15 segundos após a liberação do esforço.
- realizar a manobra 3 vezes, com intervalo de 1 minuto
- registrar o ECG e gravar o RITMO
- marcar no traçado o início de cada manobra de Valsalva e os 15" pós manobra.

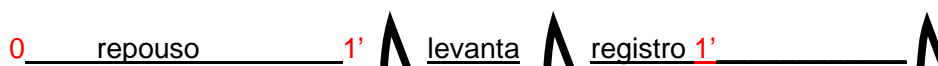
- REGISTRO DO EXAME:





E. TESTE 3: avaliação resposta da frequência cardíaca ao ortostatismo: teste da razão 30/15 (resposta imediata da frequência cardíaca ao levantar)

- ♣ deitada
 - registro ECG contínuo
 - orientar a paciente para segurar o conjunto de cabos do ECG, antes de levantar, durante o ato de levantar e depois até a finalização do registro.
 - solicitar à paciente que se levante de uma só vez, colocando-se de pé ao lado da maca.
 - marcar no traçado o início da manobra de levantar, o momento em que a paciente coloca o pé no chão e registrar por mais 1 minuto.
 - registrar o ECG e gravar o RITMO
- REGISTRO DO EXAME:



F. TESTE 4: avaliação da resposta da pressão arterial ao ortostatismo:

- ♣ deitada e relaxada
- aferir a PA após 3 a 5 minutos de repouso, 3 vezes, com intervalo de 1 minuto entre as medidas.
- solicitar à paciente que se levante de uma só vez, colocando-se de pé ao lado da maca.
- aferir a PA no primeiro minuto após a paciente se levantar e, depois, orientando a paciente para permanecer de pé e quieta, aferir a PA no segundo, terceiro, quarto e quinto minutos.

G. TESTE 5: avaliação da resposta da pressão arterial à preensão sustentada:

- ♣ deitada após fazer a medida da força máxima de preensão da paciente, usando o dinamômetro.
- aferir a PA após 3 a 5 minutos de repouso, 3 vezes, com intervalo de 1 minuto entre as medidas.
- orientar a paciente para segurar o dinamômetro de modo a manter a luz vermelha acesa durante no mínimo 5 minutos.
- aferir a PA em intervalos de 1 minuto, durante o tempo que durar a preensão.