

**ARTIGO  
DE REVISÃO****Fisiopatologia da fibromialgia**Marcelo Riberto<sup>1</sup>, Thais Rodrigues Pato<sup>1</sup>**RESUMO**

A fibromialgia é caracterizada por dor crônica, generalizada e pela presença de pontos dolorosos à palpação de regiões específicas do corpo. Estudos concordam quanto à concentração de pacientes na quinta década de vida, associação com o sexo feminino e fatores socioeconômicos como baixos níveis educacionais, baixa renda e estar divorciado. As hipóteses de alterações anatomopatológicas para a fisiopatologia desta síndrome foram descartadas e os achados nesses sentido foram creditados ao sedentarismo. Os mecanismos mais aceitos para o entendimento fisiopatológico da fibromialgia no momento envolvem o desequilíbrio entre a percepção dolorosa e os mecanismos de modulação dessas vias aferentes. Níveis elevados de substância P em líquido e níveis reduzidos de serotonina e seus precursores em líquido, soro e plaquetas são sugestivos desses desequilíbrios, uma vez que a substância P é mediadora das vias aferentes enquanto a serotonina medeia a inibição da dor. Outra explicação para a alteração da atividade da serotonina seria o polimorfismo dos receptores de serotonina, o que pode explicar também o agrupamento familiar desses pacientes. Alterações cerebrais em porções rostrais ao tálamo poderiam ser responsáveis pela percepção elevada de estímulos ambientais, com a conseqüente perversão de informações proprioceptivas, térmicas e táteis ou pressórica em sensações dolorosas. Finalmente, os mecanismos reducionistas de explicação fisiopatológica da fibromialgia não têm encontrado respaldo na literatura e explicações multicausais são as mais aceitas, incluindo os mecanismos psicossociais, que não foram abordados neste artigo.

**PALAVRAS CHAVE**

Fibromialgia, fisiopatologia, dor generalizada, inibição da dor, serotonina.

**ABSTRACT**

Fibromyalgia is characterized by chronic widespread pain and the presence of tender points on palpation of specific regions of body surface. There is some agreement in various studies on its concentration during the fifth decade of life, association with female gender, as well as socioeconomic factors like low educational levels, low income and being divorced. Hypothesis of anatomopathologic disorders as fisiopathologic explanations of this syndrome have been discarded, since the morphologic alterations were attributed to sedentary lifestyle. At the moment, the most accepted mechanisms for is fisiopathologic understanding include the misbalance between pain perception and modulation mechanisms of afferent pathways. Elevated levels of substance P in the liquor and reduced concentrations of serotonin and its precursors are evidence in this direction, once substance P is a mediator of pain pathways while serotonin mediates its inhibition. Another justification to the reduced activity of serotonin is the polymorphism of cell receptors to this substance, what may also explain the familial grouping of these patients. Cerebral alterations, rostral to the thalamus, could also be responsible for the elevated perception of environmental stimuli, and the perversion of proprioception, pressure and thermal information into pain. Finally, reductionism is not an explanation for fibromyalgia, and multiple explanations have been proposed and accepted, without the exclusion of each other, including psychosocial factor, which have not been explored in this text.

**KEY WORDS**

Fibromyalgia, fisiopathology, pain, pain inhibition, serotonin

-----  
1 Médico fisiatra assistente da Divisão de Medicina de Reabilitação do HCLínicas da Faculdade de Medicina da USP

Enviado em Abril de 2004, aceito em Agosto de 2004

Endereço  
Rua Diderot 43, Vila Mariana, São Paulo SP 04116-030 dmr@hcnet.usp.br

## INTRODUÇÃO

A fibromialgia é uma síndrome dolorosa crônica caracterizada pela distribuição generalizada das queixas álgicas e pela presença de pontos dolorosos à palpação de regiões específicas do corpo, conforme critérios definidos pelo colégio Norte-Americano de Reumatologia<sup>1</sup> e validados para o contexto brasileiro em 1998<sup>2</sup>. Além das queixas dolorosas, vários outros sintomas são presentes envolvendo estruturas não pertencentes ao aparelho locomotor, entre eles estão as alterações do sono, cefaléia, parestesia em membros, fadiga, queixas gastrintestinais e genitourinárias<sup>3, 4</sup>.

Essa síndrome acomete pessoas de ambos sexos, porém há uma clara associação com o sexo feminino, que corresponde a 90% dos casos em amostras estrangeiras<sup>5, 6</sup> e nacionais<sup>7, 8</sup>. A média de idade dos pacientes está ao redor da quinta década de vida, porém estudos epidemiológicos de base populacional realizados nos Estados Unidos da América sugerem que sua maior prevalência esteja na sexta e sétima décadas<sup>4</sup>. Condições associadas ao aparecimento da síndrome incluem menor escolaridade e estar divorciado. Fatores de risco descritos por Wolfe são: depressão (hospitalização, tratamento presente ou atual, história familiar), níveis elevados de somatização e ansiedade, sensação de derrame articular, parestesia, rigidez matinal, alteração do sono, fadiga, cólon irritável, má percepção e satisfação com o estado de saúde<sup>4, 6</sup>.

### Alterações anatomopatológicas

A primeira descrição presente na literatura de um quadro clínico semelhante ao da fibromialgia é a de Gowers, que em 1904 descreve uma síndrome caracterizada por dor lombar e a presença de dor à palpação de pontos dolorosos dessa região. Sua hipótese era de que se tratasse de um quadro inflamatório adjacente a tais estruturas sensíveis, por isso a nomenclatura atribuída ao quadro foi de fibrosite. Posteriormente, a investigação anatomopatológica dos pontos dolorosos forneceu indícios de que alterações dessas estruturas musculares poderiam ser responsáveis pela dor generalizada. Todavia, o aprofundamento de tais investigações e a comparação com achados presentes em outros grupos populacionais permitiu evidenciar que achados não específicos da fibromialgia, mas sim do sedentarismo e falta de atividade física, que podem ser consequência, e não causa, do quadro doloroso. O mesmo tem acontecido com as hipóteses embasadas em lesões do aparelho locomotor, sejam musculares ou do tecido conectivo<sup>9</sup>. Achados histológicos de atrofia muscular pareceram explicações interessantes a princípio, mas não se mostraram específicas e parecem estar mais associadas ao sedentarismo.

### Distúrbios da percepção da dor

O modelo fisiopatológico que melhor descreve a fibromialgia parte da observação de que o aparecimento dos sintomas dolorosos ocorre de forma geralmente espontânea, simétrica e num sentido craniocaudal, contrariando uma hipótese de lesões periféricas e sugerindo uma origem nervosa central para a síndrome<sup>10, 11</sup>.

Substratos funcionais para a hipótese de percepção dolorosa incluem a elevação da concentração de substância P e os distúrbios metabólicos do metabolismo da serotonina.

A substância P (SP) é um neuromodulador presente em fibras nervosas do tipo C, não-mielinizadas. Quando estimuladas por estímulos nociceptivos, essas fibras liberam SP num grupo específico de neurônios do corno posterior da medula, que passam a responder com potenciais lentos, prolongados e com somação temporal, num fenômeno chamado "windup". Considerando a participação da SP nas respostas dos neurônios nociceptivos, qualquer distúrbio da sua produção, atividade funcional ou degradação pode resultar numa percepção dolorosa defeituosa. Russell<sup>12</sup> comparou pessoas com fibromialgia a controles sem dor e percebeu que no líquor dos indivíduos do primeiro grupo, os níveis de substância P eram mais elevados, o que indica uma maior ativação das vias aferentes dolorosas, porém esse autor não encontrou correlação entre tal alteração e qualquer outra manifestação clínica dessa síndrome, exceto por uma correlação limítrofe com a contagem de pontos dolorosos.

Por outro lado, as vias descendentes inibitórias de dor, que partem de estruturas do tronco encefálico para os diversos níveis segmentares de medula, também parecem estar envolvidas na fisiopatologia da fibromialgia. Esse conjunto de estruturas é denominado Sistema Inibidor de Dor e os principais neurotransmissores envolvidos no seu funcionamento são a serotonina e noradrenalina ao nível do tronco encefálico e as dinorfinas e encefalinas a nível segmentar medular. Esse sistema foi descrito com um tônus basal<sup>13</sup>, o que sugere uma atividade constante, contudo ele também parece ser ativado por condicionamento e estado motivacional. Estímulos nociceptivos são decididamente responsáveis por uma elevação do seu funcionamento, o que o classificaria como uma alça de retroalimentação negativa em relação a sensações dolorosas<sup>14, 15</sup>. Fica demonstrado que os estímulos dolorosos seriam capazes inicialmente de produzir a sensação desagradável da dor, mas posteriormente estimulariam estas vias descendentes, atuando assim como moduladores da dor.

As alterações do metabolismo da serotonina implicam na redução da atividade do Sistema Inibidor de Dor, com uma conseqüente elevação da resposta dolorosa frente a estímulos algogênicos ou mesmo o aparecimento de dor espontânea. Níveis reduzidos de serotonina foram detectados no líquor e soro<sup>14, 15</sup>, assim como os níveis dos seus precursores<sup>16</sup>. O mesmo foi observado com os níveis de receptores plaquetários e séricos para essa substância.

Outra hipótese para a reduzida atividade da serotonina é que seus receptores apresentem algum tipo de diferença funcional nesses pacientes. O polimorfismo do gene codificador de receptores para serotonina foi identificado em pacientes com fibromialgia<sup>17</sup> e é mais uma evidência nesse sentido, além de constituir uma explicação para o habitual agrupamento familiar de pacientes portadores de dor crônica, generalizada ou não<sup>18, 19, 20</sup>. O receptor 5-HT<sub>3</sub> está localizado no Sistema Nervoso Central (SNC) e Periférico e pode ser encontrado em várias outras células. Na periferia pode

ser encontrado no sistema nervoso autonômico, em nervos sensitivos e no sistema nervoso entérico. No SNC está localizado em vários sítios, entre eles o hipocampo, amígdala, núcleo solitário, núcleo vaudatus, núcleo accubens, córtex cingulado e corno posterior da medula espinhal. Este receptor modula a liberação de neurotransmissores e neuropeptídeos como a dopamina, colesticquinina, acetilcolina, GABA, substância P e a serotonina. Foi demonstrado seu envolvimento com a transmissão sensitiva, regulação de funções autonômicas, processo de dor e controle da ansiedade<sup>21</sup>.

Desta forma, somam-se evidências de uma atuação não coordenada dos mecanismos de nocicepção e de inibição da dor, resultando numa percepção aumentada da dor. Outro mecanismo que poderia explicar tal distorção sensorial é a alteração global de atenção, na qual uma percepção global do meio ambiente elevada por disfunções localizadas em regiões mais rostrais do encéfalo causaria a perversão de estímulos térmicos, táteis e proprioceptivos em sensações dolorosas<sup>22</sup>. Um distúrbio dessa natureza seria responsável por outros achados habituais entre portadores de fibromialgia como a alteração do sono, transtornos ansiosos e outras síndromes disfuncionais associadas a ativação simpática, onde se incluem a cefaléia tensional, cólon irritável, dor torácica atípica e síndrome dismenorréica.

Estudos clínicos de pacientes com fibromialgia mostram que alterações do sono são intimamente relacionadas com a sintomatologia somática, mas não com a personalidade. Assim quanto pior o sono, maior o número de pontos dolorosos e em pacientes com fibromialgia<sup>23,24</sup>. As alterações do sono também foram associadas a cronificação de queixas dolorosas. A privação do sono em pessoas saudáveis é capaz de induzir dolorimento generalizado semelhante ao experimentado pelos pacientes com fibromialgia<sup>25</sup>. Uma vez que também pode ser achado no sono de pessoas normais, o padrão eletroencefalográfico de sono alfa não é específico para pacientes com fibromialgia, apesar de poder servir como um indicador sensível para as queixas subjetivas e para a queixa de sono não reparador<sup>26</sup>.

A possibilidade de que mais de um mecanismo seja responsável pelo aparecimento dos sintomas da fibromialgia ficou mais evidente com o experimento de Sörensen<sup>27</sup>, no qual 18 pacientes foram medicados, por via intravenosa, com soluções de lidocaína, ketamina, morfina e salina. Houve pacientes que responderam favoravelmente a aplicação do placebo salino, enquanto outros pacientes responderam a uma ou várias das soluções, mas não ao placebo e, por fim, aqueles que não responderam a nenhum dos tratamentos. Os autores a cogitaram a possibilidade de que diferentes mecanismos fisiopatológicos estivessem envolvidos em cada pessoa. Este experimento auxilia o entendimento do fracasso terapêutico de muitas intervenções propostas na literatura e que pouco diferem do placebo. Talvez a subdivisão de pacientes conforme sua resposta a testes diagnóstico-terapêuticos como esses fosse um caminho para a melhor compreensão da síndrome, classificando os pacientes de forma mais adequada e permitindo intervenção terapêutica mais efetiva.

Finalmente a fisiopatologia da fibromialgia reside sobre os

mesmos alicerces tão incertos e multicausais quanto a sua etiologia. Todavia, a importância de fatores sociais, emocionais, familiares, aliados a uma característica de maior resposta aos estímulos dolorosos, o baixo nível de condicionamento cardiovascular e performance muscular são as hipóteses mais plausíveis. Evidencia-se assim, que as explicações monocausais e positivistas devem ceder espaço para modelos multifatoriais, que permitam o entendimento dessa síndrome como a somação de desordens que acabam se manifestando pela associação de variados sintomas.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, Bennet RM, Bombardier C, Goldemberg DL et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia. Report of the multicenter criteria committee. *Arthritis Rheum* 1990; 33:160-72
2. Haum MVA, Ferraz MB, Pollak DF Validação dos critérios do Colégio Americano de Reumatologia (1990) para classificação da fibromialgia, em uma população brasileira. *Rev Bras Reumatol* 1999; 39: 221-31
3. Yunus M, Masi AT, Calabro JJ, Miller KA, Feigenbaum SL Primary fibromyalgia (fibrositis): clinical study of 50 patients with matched normal controls. *Semin Arthritis Rheum* 1981;11:151-71
4. Wolfe F, Ross K, Anderson J, Russell IJ, Hebert L The prevalence and characteristics of fibromyalgia in the general population. *Arthritis Rheum* 1995; 38:19-28
5. Prescott E, Kjoller M, Jacobsen S, Bülow PM, Daneskiold-Samsøe B, Kamper-Jørgensen F Fibromyalgia in the adult Danish population: 1. A prevalence study. *Scand J Rheumatol* 1993; 22:233-7
6. White KP, Speechley M, Harth M, Ostbye T The London fibromyalgia study: comparing the demographic and clinical characteristics in 100 random community cases of fibromyalgia versus controls. *J Rheumatol* 1999; 26: 1577-85
7. Riberto M, Battistella LR Comorbidades em Fibromialgia. *Rev Bras Reumatol* 2002; 42: 1-7
8. Martinez JE, Ferraz MB, Sato EI, Atra E Fibromyalgia versus Rheumatoid Arthritis: a longitudinal comparison of the quality of life. *J Rheumatol* 1995; 22: 270-4
9. Simms RW Is there muscle pathology in fibromyalgia syndrome? *Rheum Dis Clin North Am* 1996; 22 (2): 245-66
10. Lautenbacher S, Rollman GB Possible deficiencies of pain modulation in fibromyalgia. *Clin J Pain* 1997; 13: 189-96
11. Clauw DJ, Chrousos GP Chronic pain and fatigue syndromes: overlapping clinical and neuroendocrine features and potential pathogenetic mechanisms. *Neuroimmunomodulation* 1997; 4: 134-53
12. Russell IJ, Orr MD, Littman B, Vipraio GA, Alboukrek D, Michalek JE, Lopez Y, MacKillop F Elevated cerebrospinal fluid levels of substance P in patients with the fibromyalgia syndrome. *Arthritis Rheum* 1994; 37:1593-1601
13. Mense S Neurobiological concepts of fibromyalgia - the possible role of the descending spinal tracts. *Scand J Rheumatol* 2000; 29 suppl: 24-9
14. Mense S Nociception from skeletal muscle in relation to clinical muscle pain. *Pain* 1993; 54:241-89
15. Russell JI, Vaeroy H, Javors M, Nyberg F Cerebrospinal fluid biogenic amine metabolites in fibromyalgia/fibrositis syndrome and rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1992; 35:550-56
16. Moldofsky H, Warsh JJ Plasma tryptophan and musculoskeletal pain in nonarticular rheumatism (fibrositis syndrome) *Pain* 1978; 5: 65-71
17. Bondy B, Spaeth M, Offenbaecher M, Glatzeder K, Stratz T, Schwarz M, Jonge S, Krüger M, Engel RR, Färber L, Pongrantz D, Ackenheil M The T102 polymorphism of the 5-HT2A-receptor gene in fibromyalgia. *Neurobiol Dis* 1999; 6: 433-9
18. Pellegrino MJ, George WW, Sommer A Familiar occurrence of primary fibromyalgia. *Arch Phys Med Rehabil* 1989; 70: 61-3
19. Buskila D, Neumann L Fibromyalgia syndrome and nonarticular tenderness in relatives of patients with fibromyalgia. *J Rheumatol* 1997; 24: 941-4
20. Yunus MB, Khan MA, Rawlings KK, Green JR, Olson JM, Shah S Genetic linkage analysis of multicaser families with fibromyalgia syndrome. *J Rheumatol* 1999; 26:

- 408-12
21. Faber L, Haus U, Spath M, Drechsler. Physiology of the 5-HT<sub>3</sub> receptor. *Scand J Rheumatol Suppl.* 2004;(119):2-28.
  22. Henriksson KG Is fibromyalgia a central pain state? *J Musculoskeletal pain* 2002; 10: 45-57
  23. Croft P, Schollum J, Silman A. Population study of tender points counts and pain as evidence of fibromyalgia. *BMJ* 1994; 309:696-699
  24. Jacobsen S, Daneskiold-Samsøe B. Interrelation between clinical parameters and muscle function in patients with primary fibromyalgia. *Clin Experl Rheumatol* 1989; 7: 493-498
  25. Moldofski H, Scaribrick P, England R et al. Musculoskeletal, Smythe HA Musculoskeletal symptoms and non-REM sleep disturbance in patients with "fibrositis syndrome" and healthy subjects. *Psychosom Med* 1975; 37: 341-51
  26. Moldofsky H. Sleep and pain. *Sleep Med Rev* 2001; 5 (5): 387 - 398
  27. Sørensen J, Bengtson A, Ahlner J, Henriksson KG, Ekselius L, Bengtsson M Fibromyalgia - are there different mechanisms in the processing of pain? A double blind crossover comparison of analgesic drugs. *J Rheumatol* 1997; 24:1615-21