



AVALIAÇÃO DO CATASTROFISMO EM PACIENTES COM FIBROMIALGIA PARA ESTUDO GENÉTICO DE ASSOCIAÇÃO

Gabriela Santana de Oliveira¹
Camila Fernanda da Silveira Alves²
Alessandra Hübner de Souza³
Wolnei Caumo⁴
Daniel Simon⁵

Resumo

O catastrofismo é uma resposta mal adaptativa a dor e tem sido considerado como preditor do funcionamento emocional de indivíduos com condições de dor crônica, como na síndrome da Fibromialgia. O objetivo deste trabalho é avaliar o catastrofismo em pacientes com Fibromialgia. Dados clínicos e sociodemográficos dos pacientes foram obtidos através de um questionário estruturado. O catastrofismo foi avaliado através do instrumento autoaplicável “Pain Catastrophizing Scale” (PCS), versão adaptada para o português. O PCS contém 13 itens divididos em três domínios: desamparo, amplificação e ruminação. O questionário é completado de acordo com pensamento e sentimentos dos pacientes com relação à dor. Os itens são organizados em uma escala Likert de 5 pontos e os escores totais variam de 0 a 52 pontos. Os níveis de catastrofismo variam individualmente, no entanto um escore total de 30 representa um nível clinicamente significativo de catastrofismo em amostra de pacientes com dor crônica. Um total de 61 pacientes foram incluídos no estudo com idade média de $51,9 \pm 8,7$ anos. A maioria dos pacientes, 60 (98,4%), é do sexo feminino. Até o presente, 33 (54,1%) pacientes foram avaliados para o catastrofismo. A média dos escores totais obtidos foi de $29,9 \pm 11,4$. Para os domínios as médias foram $13,7 \pm 5,4$; $6,6 \pm 3,2$ e $9,6 \pm 3,2$ para desamparo, amplificação e ruminação, respectivamente. Os resultados parciais demonstram variabilidade nos níveis de catastrofismo, sendo que a média dos escores totais é associada ao um nível alto e clinicamente significativo em pacientes com dor crônica.

Palavras chave: dor crônica; pensamento; sentimento; “Pain Catastrophizing Scale”

INTRODUÇÃO

O Catastrofismo pode ser definido como uma reação cognitiva e afetiva exagerada a uma esperada ou atual experiência de dor e é considerada uma estratégia de enfrentamento

¹Aluno do curso de graduação de Ciências Biológicas – Bolsista FAPERGS – gabii_santana_@hotmail.com

²Aluna de doutorado do Programa de Pós-Graduação em Biologia Celular e Molecular Aplicada à Saúde – Bolsista CAPES – camilaalves.biologia@gmail.com

³Professora do curso de Farmácia e do Programa de Pós-Graduação em Biologia Celular e Molecular Aplicada à Saúde – alessandrahubnersouza@gmail.com

⁴Professor do curso de Medicina e do Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da UFRGS – wcaumo@hcpa.edu.br

⁵Professor do curso de graduação em Ciências Biológicas e do Programa de Pós-Graduação em Biologia Celular e Molecular Aplicada à Saúde – daniel.simon@ulbra.onmicrosoft.com

mal adaptativa (CLAUW, 2014). A catastrofização da dor está relacionada com a ansiedade e depressão, ambas as condições reportadas alterando a percepção da dor (QUARTANA et al., 2009). Além disso, esta variável psicológico-cognitiva tem sido associada com o aumento da intensidade da dor (SEMINOWICZ et al., 2006; EDWARDS et al., 2006; EDWARDS et al., 2008) e contribui para a cronicidade em algumas síndromes de dor.

A Fibromialgia (FM) é uma síndrome caracterizada principalmente pela dor crônica musculoesquelética generalizada. Esta condição de dor crônica geralmente é acompanhada por fadiga, distúrbios do sono, dores de cabeça, depressão e ansiedade (JAY et al., 2015).

A prevalência global da FM é estimada em 2,7% (QUEIROZ, 2013). Entretanto, existem casos em crianças e adolescentes.

O mecanismo fisiopatológico envolvido na FM compreende uma alteração do mecanismo excitatório e inibitório de controle da dor (KUNER, 2010; CHOY, 2015). Em pacientes com FM, essas vias da dor funcionam de modo desbalanceado, contribuindo para a amplificação dos sinais de dor (CLAUW, 2014).

A maneira como a dor é processada e transmitida através do sistema nervoso é determinada por uma variedade de genes (HOLLIDAY; MCBETH, 2011; ABLIN et al., 2014). Os fatores genéticos podem estar associados com a maneira como a dor é processada e transmitida, bem como com aspectos psicológicos envolvidos na sua percepção.

Apesar da fisiopatologia dos transtornos depressivos ainda não estar totalmente definida, novas pesquisas indicam que a diminuição de neurotrofinas, por exemplo, o Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro (BDNF, do inglês *Brain Derived Neurotrophic Factor*) pode estar envolvidas no mecanismo. O BDNF participa da alteração do balanço de sinapses excitatórias, glutamatérgica, e inibitórias, GABAérgicas, do Sistema nervoso central (SNC) e favorece a amplificação da resposta à dor, mecanismo implicado na SC (ZANETTE et al., 2014). Diversos estudos associam o BDNF com a fisiopatologia de transtornos psiquiátricos, tal como a depressão (NESTLER et al., 2002; HASHIMOTO et al., 2004, DUMAN et al., 2006; HASHIMOTO, 2010; DUMAN et al., 2012; LINDHOLM et al., 2014). O polimorfismo de nucleotídeo único na posição 196 (rs6265, G>A) do gene BDNF, no qual ocorre uma troca de valina por metionina no códon 66 (Val66Met), implica em uma substituição na pro-região da proteína (HARRISBERGER et al., 2014). O polimorfismo Val66Met altera os níveis circulantes de BDNF.

O presente estudo faz parte de um projeto de pesquisa que tem por objetivo avaliar a associação da variante genética Val66Met do gene *BDNF* com o catastrofismo na síndrome da FM. O objetivo do trabalho atual é avaliar o catastrofismo em pacientes com FM.

METODOLOGIA

A amostra está sendo constituída por pacientes com FM, atendidos no Serviço de Dor e Medicina Paliativa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). Os critérios de inclusão estabelecidos são: pacientes com FM, com idade igual ou maior de 18 anos e que apresentem o diagnóstico da síndrome realizado por um médico de acordo com os critérios do Colégio Americano de Reumatologia (WOLFE et al., 1990; WOLFE et al., 2010) . Os critérios de exclusão são: pacientes com FM que apresentem histórico de abuso de substâncias (lícitas ou ilícitas), comorbidade com doença oncológica, incapacidade por determinada desabilidade física ou cognitiva de responder aos instrumentos de avaliação.

Os dados sociodemográficos e clínicos dos pacientes com FM e do grupo controle são obtidos através de uma entrevista, a partir de um questionário estruturado. O catastrofismo será avaliado nos pacientes com FM através da “Pain Catastrophizing Scale” (PCS) descrita e validada por Sehn et al. (2012). A PCS é uma escala utilizada para avaliar o grau de pensamentos catastróficos relacionados com a dor. É um questionário autoaplicável, composto por 13 itens, no qual o paciente deve relatar o grau com que apresenta qualquer pensamento ou sentimento descrito no questionário quando estão com dor (independente se

no momento da entrevista ele estiver ou não com dor). O instrumento é composto por três subescalas: desamparo, magnificação (ampliação/aumento) e ruminação. Na PCS os itens são classificados em uma escala de 5 pontos: mínimo, leve, moderado, intenso e muito intenso. A pontuação para as subescalas são dadas pela soma dos itens correspondentes e a pontuação total é calculada pela soma de todos os itens. A pontuação da PCS varia de 0 a 52 pontos. Os níveis de catastrofismo variam individualmente, no entanto um escore total de 30 representa um nível clinicamente significativo de catastrofismo em amostra de pacientes com dor crônica.

Após a coleta dos dados sociodemográficos e clínicos, uma punção venosa de 4 mL de sangue periférico, utilizando EDTA sódico como anticoagulante é realizada no laboratório do Centro de Pesquisas Clínicas do HCPA. As amostras obtidas são centrifugadas, para separar o plasma das células, e estocadas a -80°C. A extração do DNA das amostras será realizada no laboratório de Genética Molecular Humana da ULBRA utilizando a técnica descrita por Lahiri e Nurnberger (1991).

O polimorfismo Val66Met (rs6265) do gene *BDNF*, será genotipado através da Reação em Cadeia da Polimerase (PCR) em tempo real utilizando ensaios validados TaqMan® SNP Genotyping Assay (Applied Biosystems, Foster City, CA), conforme as instruções do fabricante.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Até o momento foram incluídos 61 pacientes com FM no estudo, a maioria (85, 2%) de origem caucasiana. Características clínicas destes pacientes são apresentadas na tabela 1.

Tabela 1. Caracterização geral da amostra coletada

Variáveis	Pacientes (n=61)
Idade	51,9 ± 8,7
Gênero	
Feminino	60 (98,4%)
Masculino	1 (1,6%)
Média de anos de diagnóstico	6,2 ± 4,6 anos
Atividade Física	
Prática	33 (54,1%)
Não prática	28 (45,9%)
Tratamento psicológico/psicoterapia	
Realiza	23 (37,7%)
Não realiza	38 (62,3%)
Tratamento alternativo	
Realiza	30 (49,2%)
Não realiza	31 (62,3%)

Da amostra obtida até o momento, 33 pacientes já foram parcialmente analisados. As características sociodemográficas, clínicas e psicológicas destes pacientes são apresentadas na Tabela 2.

Tabela 2. Características sociodemográficas, clínicas e psicológicas dos pacientes

Variáveis	Pacientes (n=33)
Índice de Massa Corporal (IMC - Kg/m ²)	
Mulheres	27,4 ± 6,8
Situação Conjugal (%)	
Casado	21 (63,3%)
Não casado	12 (36,7%)
Média de anos de estudo	10,1 ± 4,1
Situação Funcional (%)	
Ativo	15 (45,5%)
Desempregado	5 (15,2%)
Em benefício	13 (39,4%)
Fumante	6 (18,2%)
Não-fumante	27 (81,8%)
<i>Beck Depression Inventory (BDI)</i>	17,9 ± 11,3
<i>Pain Catastrophizing Scale (PCS)</i>	29,9 ± 11,4
Ruminação (RUM)	9,6 ± 3,2
Amplificação/aumento (MAG)	6,6 ± 3,2
Desamparo (DES)	13,7 ± 5,4

Sehn et al. (2012) acrescentaram em seu estudo 50 pacientes com Fibromialgia e obtiveram as médias 31.45 ± 11.98 para PCS, 13.37 ± 6.23 (DES), 6.94 ± 3.45 (MAG) e 11.08 ± 3.48 (RUM). As médias obtidas no atual estudo são bem próximas as encontradas em 2012. Em seu estudo eles demonstraram que a PCS e todas as subescalas estavam relacionadas com a intensidade da dor, sendo assim os pacientes que pontuaram mais alto na escala de pensamento catastrófico também classificaram sua dor como mais intensa.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os resultados parciais do presente estudo demonstram variabilidade nos níveis de catastrofismo, sendo que a média dos escores totais é associada ao um nível alto e clinicamente significativo em pacientes com dor crônica. Sehn et al. (2012), no estudo de adaptação da PCS para a língua portuguesa do Brasil, estudaram 50 pacientes com FM e as médias dos escores obtidas para os três domínios da escala: ruminação, amplificação/aumento e desamparo são semelhantes com as médias encontradas nas análises presentes.

Será dado seguimento ao estudo com a continuidade das coletas e posteriormente a realização das análises moleculares.

REFERÊNCIAS

- ABLIN, J. N.; BUSKILA, D. Predicting fibromyalgia, a narrative review: Are we better than fools and children?. **European Journal of Pain**, Tel Aviv, v. 18, n. 8, p. 1060-1066, 2014.
- CLAUW, D. J. Fibromyalgia: a clinical review. **Jama**, Ann Arbor, v. 311, n. 15, p. 1547-1555, 2014.
- CHOY, E.H. The role of sleep in pain and fibromyalgia. **Nature reviews Rheumatology**, United Kingdom, v. 11, n. 9, p. 513, 2015.

DUMAN, R. S.; LI, N. A neurotrophic hypothesis of depression: role of synaptogenesis in the actions of NMDA receptor antagonists. **Phil. Trans. R. Soc. B**, New Haven, v. 367, n. 1601, p. 2475-2484, 2012.

DUMAN, Ronald S.; MONTEGGIA, Lisa M. A neurotrophic model for stress-related mood disorders. **Biological psychiatry**, USA, v. 59, n. 12, p. 1116-1127, 2006.

EDWARDS, R. R. et al. Pain-related catastrophizing in healthy women is associated with greater temporal summation of and reduced habituation to thermal pain. **The Clinical journal of pain**, Baltimore, v. 22, n. 8, p. 730-737, 2006.

EDWARDS, R. R.; KRONFLI, T.; HAYTHORNTHWAITE, J. A.; SMITH, M. T.; MCGUIRE, L.; PAGE, G. G.. Association of catastrophizing with interleukin-6 responses to acute pain. **Pain**, USA, v. 140, n. 1, p. 135-144, 2008.

HARRISBERGER, F.; SPALEK, K.; SMIESKOVA, R.; SCHMIDT, A.; COYNEL, D.; MILNIK, A.; FASTENRATH, M.; FREYTAG, V.; et al. The association of the BDNF Val66Met polymorphism and the hippocampal volumes in healthy humans: a joint meta-analysis of published and new data. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, Switzerland, v. 42, p. 267-278, 2014.

HASHIMOTO, K.; SHIMIZU, E.; IYO, M. Critical role of brain-derived neurotrophic factor in mood disorders. **Brain research reviews**, Japan, v. 45, n. 2, p. 104-114, 2004.

HASHIMOTO, K.. Brain-derived neurotrophic factor as a biomarker for mood disorders: an historical overview and future directions. **Psychiatry and clinical neurosciences**, Japan, v. 64, n. 4, p. 341-357, 2010.

HOLLIDAY, K. L.; MCBETH, J. Recent advances in the understanding of genetic susceptibility to chronic pain and somatic symptoms. **Current rheumatology reports**, England, v. 13, n. 6, p. 521, 2011.

JAY, G.W.; BARKIN, R. L. Fibromyalgia. **Disease-a-Month**, Miami, v. 61, n. 3, p. 66-111, 2015.

KUNER, R. Central mechanisms of pathological pain. **Nature medicine**, Germany, v. 16, n. 11, p. 1258, 2010.

LAHIRI, D.K.; NURNBERGER JR, J.I. A rapid non-enzymatic method for the preparation of HMW DNA from blood for RFLP studies. **Nucleic acids research**, Indianapolis, v. 19, n. 19, p. 5444, 1991.

LINDHOLM, J.S.O; CASTRÉN, E. Mice with altered BDNF signaling as models for mood disorders and antidepressant effects. **Frontiers in behavioral neuroscience**, Finland, v. 8, p. 143, 2014.

NESTLER, E. J.; BARROT, M.; DILEONE, R. J.; EISCH, A. J.; GOLD, S. J.; MONTEGGIA, L. M. Neurobiology of depression. **Neuron**, USA, v. 34, n. 1, p. 13-25, 2002.

QUARTANA, P.J.; CAMPBELL, C. M.; EDWARDS, R.R. Pain catastrophizing: a critical review. **Expert review of neurotherapeutics**, USA, v. 9, n. 5, p. 745-758, 2009.

QUEIROZ, L.P. Worldwide epidemiology of fibromyalgia. **Current pain and headache reports**, Santa Catarina, v. 17, n. 8, p. 356, 2013.

SEHN, F.; CHACHAMOVICH, E.; VIDOR, L.P.; et al. Cross-cultural adaptation and validation of the Brazilian Portuguese version of the pain catastrophizing scale. **Pain Medicine**, Porto Alegre, v. 13, n. 11, p. 1425-1435, 2012.

SEMINOWICZ, D.A.; DAVIS, K. D. Cortical responses to pain in healthy individuals depends on pain catastrophizing. **Pain**, Canada, v. 120, n. 3, p. 297-306, 2006.

ZANETTE, S.A.; DUSSAN-SARRIA, J.A.; SOUZA, A; et al. Higher serum S100B and BDNF levels are correlated with a lower pressure-pain threshold in fibromyalgia. **Molecular pain**, Porto Alegre, v. 10, n. 1, p. 46, 2014.