



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO  
CENTRO DE CIÊNCIAS MÉDICAS (CCM)  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE TRANSLACIONAL

CAROLINA DIAS DA SILVA AMORIM

**AVALIAÇÃO DO IMPACTO CLÍNICO DA EXPRESSÃO GÊNICA DE  
INTERLEUCINA 8 EM PACIENTES COM FIBROMIALGIA**

Recife

2023

CAROLINA DIAS DA SILVA AMORIM

**AVALIAÇÃO DO IMPACTO CLÍNICO DA EXPRESSÃO GÊNICA DE  
INTERLEUCINA 8 EM PACIENTES COM FIBROMIALGIA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Translacional da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para obtenção do título de mestre em Saúde translacional.

Área de concentração: Saúde Humana e Tecnologias Integrativas.

Orientador (a): Dr<sup>a</sup>. Claudia Diniz Lopes Marques

Universidade Federal de Pernambuco

Recife

2023

Catálogo na fonte:  
Bibliotecário: Elaine Freitas, CRB4:1790

A524a	Amorim, Carolina Dias da Silva Avaliação do impacto clínico da expressão gênica de interleucina 8 em pacientes com fibromialgia/ Carolina Dias da Silva Amorim. – 2023. 75 p. : il.  Orientadora: Claudia Diniz Lopes Marques. Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco, Centro de Ciências Médicas. Programa de Pós-graduação em Saúde Translacional. Recife, 2023.  Inclui referências, apêndices e anexos.  1. Fibromialgia. 2. Interleucina 8. 3. Depressão. 4. Fadiga. 5. Sono. 6. Obesidade. I. Marques, Claudia Diniz Lopes (orientadora). II. Título.  614                      CDD (23.ed.)                      UFPE (CCS 2023 - 229)
-------	---

CAROLINA DIAS DA SILVA AMORIM

**AVALIAÇÃO DO IMPACTO CLÍNICO DA EXPRESSÃO GÊNICA DE  
INTERLEUCINA 8 EM PACIENTES COM FIBROMIALGIA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Translacional da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para obtenção do título de mestre em Saúde Translacional.

Área de concentração: Saúde Humana e Tecnologias Integrativas.

Aprovada em: 21/06/2023

**BANCA EXAMINADORA**

---

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Claudia Diniz Lopes Marques (Orientadora)  
Universidade Federal de Pernambuco

---

Prof<sup>o</sup>. Dr. Ricardo Oliveira da Silva  
Universidade Federal de Pernambuco

---

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Aline Ranzolin  
Hospital das Clínicas da UFPE/Ebserh

---

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Nara Gualberto Cavalcanti  
Hospital das Clínicas da UFPE/Ebserh

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço aos meus grandes, pequenos e intensos homens: Claudio, Josué e Inácio por me ensinarem a amar cada dia mais nas belezas e nas dores da vida. Claudio com sua leveza e coragem, tão companheiro. Josué com esse amor avassalador de uma criança e Inácio com sua eterna bravura, esteve apenas três dias entre nós, porém os mais marcantes de minha vida.

Ao meu amado pai, minha amada mãe que são um exemplo indescritível de quem ama e vive pelo outro, pelos filhos, pelo trabalho, pelos netos, não tenho palavras para o que vocês são em minha vida. Mainha um amor sem fim, mesmo no cansaço, na doença e painho uma fortaleza de equilíbrio e sabedoria.

À minha amada irmã, minha companheira de aventuras, de choros e alegrias que sempre me mostrou um melhor caminho pra seguir, o lado bom de tudo e me inspirou tanto quando defendeu o seu mestrado.

Por fim, não menos importante, minha orientadora Claudia, com toda paciência me ensinou a fazer um pouco de ciência na rotina turbulenta de médica, ela é uma daquelas pessoas que marcam a gente, grande mulher em sabedoria e simpatia!

## RESUMO

Fibromialgia (FM) é uma síndrome musculoesquelética caracterizada por dor difusa e crônica associada a sintomas como fadiga, distúrbios do sono/cognição, cefaleia, depressão e ansiedade, decorrente de alterações no processamento da dor. Alguns trabalhos têm demonstrado aumento de algumas interleucinas (IL1, IL6, IL8, IL10, IL17 e TNF- $\alpha$ ) em pacientes com FM quando comparados a controles, no entanto, ainda não há uniformidade e consenso nos resultados. Sabe-se que pacientes com FM apresentam maior frequência de obesidade quando comparado com a população geral e estudos recentes mostram aumento de interleucina 8 (IL8) em ambas patologias. Não existem estudos avaliando IL8 na FM e associação com obesidade e sintomas da doença. O objetivo do presente estudo foi verificar o impacto da expressão gênica de IL8 nos parâmetros clínicos dos pacientes com FM e comparar se essa expressão está aumentada em relação ao grupo de comparação (GC). Trata-se de um estudo transversal, observacional, descritivo e analítico, realizado no período de agosto a dezembro de 2021, sendo a amostra de casos composta por pacientes com diagnóstico de FM (GFM) atendidos no serviço de reumatologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco (HC-UFPE). O GC foi composto por acompanhantes dos pacientes e funcionários do hospital. Foram coletados dados clínicos e demográficos nos dois grupos além de peso e altura para cálculo do Índice de Massa Corpórea (IMC). Foram aplicados questionários para: fadiga (*Functional assessment of chronic illness therapy*), depressão (*Inventário de depressão de Beck*), sono (escala numérica do sono) e impacto da FM (*Fibromyalgia Impact Questionnaire Revised*) e coleta de sangue periférico para avaliação da expressão gênica de IL8 analisada através da diferença entre o gene alvo (IL8) e o gene controle endógeno (B-actina). Foram consideradas variáveis do estudo: expressão da IL8, sexo, idade, raça, atividade física, tempo de doença, situação ocupacional, comorbidades, uso de medicações, valores dos questionários para fadiga, sono, depressão e impacto da fibromialgia. Pacientes com FM não apresentaram maior frequência na expressão gênica de IL8 comparados ao GC, porém entre os indivíduos que expressam IL8, o grupo FM teve uma maior expressão gênica. Não houve associação da IL8 com piores índices de FIQ-R, distúrbio do sono, IMC ou fadiga, porém houve associação com depressão, onde expressar IL8 teve associação com piores índices no IDB ( $p=0,002$ ).

Pacientes com FM não expressam IL8 com maior frequência comparado ao GC e pacientes com expressão de IL8 apresentam maior associação com depressão moderada do que pacientes que não expressaram IL8.

**Palavras-chave:** Fibromialgia; Interleucina 8; depressão; fadiga; sono; obesidade.

## ABSTRACT

Fibromyalgia (FM) is a musculoskeletal syndrome characterized by diffuse and chronic pain associated with other symptoms such as fatigue, sleep/cognition disorders, headache, depression, and anxiety, resulting from a change in pain processing. Some working has shown an increase in some interleukins (IL1, IL6, IL8, IL10, IL17 and TNF- $\alpha$ ) in patients with FM when compared to controls, however, there is still no uniformity and consensus in the results. It is known that patients with FM have a higher frequency of obesity compared to the general population and recent studies have shown an increase in interleukin 8 (IL8) in patients with obesity as well as in FM. There is no study evaluating IL8 in FM and association with obesity and other clinical parameters. To verify the impact of IL8 gene expression on the clinical parameters of patients with FM and compare whether IL8 gene expression is increased in relation to the comparison group (CG). Cross-sectional, observational, descriptive and analytical study, carried out from August to December 2021, with the sample of cases consisting of patients diagnosed with FM (GFM) treated at the rheumatology service of the Hospital das Clínicas of the Federal University of Pernambuco (HC-UFPE). The CG was composed of patients' companions and hospital staff. Clinical and demographic data were collected in both groups, in addition to weight and height for calculating the Body Mass Index (BMI), application of questionnaires for: fatigue (Functional assessment of chronic illness therapy), depression (Beck depression inventory), sleep (numerical sleep scale) and impact of FM (Fibromyalgia Impact Questionnaire Revised) and peripheral blood collection for evaluation of IL8 gene expression analyzed through the difference between the target gene (IL8) and the endogenous control gene (B-actin). Study variables were: expression of IL8, sex, age, race, physical activity, duration of illness, occupational situation, comorbidities, use of medications, values of questionnaires for fatigue, sleep, depression and impact of fibromyalgia. Patients with FM did not show a higher frequency of IL8 gene expression compared to the CG, but among individuals who express IL8, the FM group had a higher gene expression. There was no association of IL8 with worse FIQ-R indices, sleep disturbance, BMI or fatigue, but there was an association with depression, where expressing IL8 showed worse indices in BDI ( $p= 0.002$ ). Patients with FM do not have a higher frequency of IL8 expression compared to CG and patients with IL8 expression

have a greater association with moderate depression than patients who do not express IL8.

**Keywords:** Fibromyalgia; interleukin 8; depression; fatigue; sleep; obesity.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 -	Localização dos 18 <i>tender points</i> estabelecidos como critérios para diagnóstico de Fibromialgia pelo Colégio Americano de Reumatologia	19
Quadro 1 -	Critérios preliminares de diagnóstico para a fibromialgia	20
Quadro 2 -	Descrição das variáveis do estudo	28
Figura 2 -	Fluxograma do delineamento da pesquisa	31
Figura 3 -	Fluxograma do estudo	33
Figura 4 -	Associação entre índice de massa corpórea com qualidade do sono (NRS), grau de depressão (IDB), grau de fadiga (FACIT-F) e impacto da FM avaliado pelo FIQ-R no GFM (A) e com qualidade do sono (NRS), grau de depressão (ID.B) e grau de fadiga (FACIT-F) no GC (B)	36
Figura 5 -	Expressão gênica de IL8 (deltaCT) no GFM e no GC.	39
Figura 6 -	Associação da expressão gênica de IL8 (deltaCT) com IMC no grupo FM (A) e no GC (B)	40
Figura 7 -	Associação entre expressão gênica da IL8 (deltaCT) com qualidade do sono medido através do NRS	41
Figura 8 -	Associação entre expressão gênica da IL8 (deltaCT) com nível de fadiga avaliado pelo FACIT	41
Figura 9 -	Associação entre expressão gênica da IL8 (deltaCT) com relação à prática de atividade física	42
Figura 10 -	Associação entre expressão gênica da IL8 (deltaCT) com depressão avaliado pelo IDB	42
Figura 11 -	Associação da expressão gênica de IL8 (deltaCT) com IDB estratificada em normal, leve, moderada e grave	43

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Comparação das características clínicas e demográficas dos pacientes com Fibromialgia e do grupo de comparação	34
Tabela 2 -	Características clínicas dos pacientes do grupo FM	35
Tabela 3 -	Associação da atividade física com as escalas de sono, FACIT e Depressão estratificado pela condição de Fibromialgia	43

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACR	Colégio Americano de Reumatologia, do inglês: <i>American College of Rheumatology (ACR)</i>
CEP	Comitê de ética em pesquisa
CT	<i>Threshold Cycle</i>
dCT	<i>Delta threshold cycle</i>
DNA	Ácido desoxiribonucleico
EGS	Escala de Gravidade dos Sintomas
FACIT	Questionário sobre fadiga, do inglês: <i>Fatigue Assessment of Chronic Illness Therapy</i>
FIQ-R	Questionário revisado sobre impacto da Fibromialgia, do inglês: <i>Fibromyalgia Impact Questionnaire Revised</i>
FM	Fibromialgia
GC	Grupo controle
GFM	Grupo fibromialgia
HC	Hospital das Clínicas
IDB	Inventário de Depressão de Beck
IDG	Índice de Dor Generalizada
IFN $\gamma$	Interferon Gama
IL	Interleucina
IMC	Índice de Massa Corpórea
LCR	Líquido cefalorraquidiano
ME	Musculoesquelética
NRS	Escala Numérica de Sono, do inglês: <i>Numeric Rating Scale for Sleep</i>
OMS	Organização Mundial de Saúde
PCR	Proteína C reativa
PRGC	peptídeo relacionado ao gene da calcitonina <i>Rating Scale of Sleep</i>
RNA	Ácido ribonucleico
SNC	Sistema Nervoso Central

TCLE	Termo de Consentimento Livre Esclarecido
TNF	Fator de Necrose Tumoral
UFPE	Universidade Federal de Pernambuco

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	<b>15</b>
<b>2</b>	<b>JUSTIFICATIVA</b> .....	<b>18</b>
<b>3</b>	<b>FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA</b> .....	<b>19</b>
3.1	EPIDEMIOLOGIA.....	19
3.2	DIAGNÓSTICO .....	19
3.3	ETIOLOGIA E FISIOPATOLOGIA.....	21
3.4	NEUROFISIOLOGIA DA DOR .....	22
3.5	FIBROMIALGIA E INTERLEUCINAS .....	22
3.6	INTERLEUCINA 8, OBESIDADE, FADIGA E SONO.....	23
3.7	TRATAMENTO .....	24
<b>4</b>	<b>OBJETIVOS</b> .....	<b>26</b>
4.1	OBJETIVO GERAL .....	26
4.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	26
<b>5</b>	<b>MÉTODOS</b> .....	<b>27</b>
5.1	LOCAL, TIPO E PERÍODO DE ESTUDO.....	27
5.2	POPULAÇÃO.....	27
<b>5.2.1</b>	<b>Critérios de inclusão</b> .....	<b>27</b>
<b>5.2.2</b>	<b>Critérios de exclusão</b> .....	<b>27</b>
5.3	VARIÁVEIS DO ESTUDO .....	28
5.4	INSTRUMENTOS DE COLETA DE DADOS .....	29
<b>5.4.1</b>	<b>Inventário de Depressão de Beck (IDB)</b> .....	<b>29</b>
<b>5.4.2</b>	<b>Questionário de Impacto da Fibromialgia – Revisado (FIQ-R)</b> .....	<b>29</b>
<b>5.4.3</b>	<b><i>Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT-F)</i></b> .....	<b>29</b>
<b>5.4.4</b>	<b>Escala numérica da qualidade do sono (NRS)</b> .....	<b>30</b>
<b>5.4.5</b>	<b>Índice de massa corpórea (IMC)</b> .....	<b>30</b>
5.5	COLETA DOS DADOS .....	30

5.6	ANÁLISE E INTERPRETAÇÃO DOS DADOS .....	32
5.7	ASPECTOS ÉTICOS .....	32
<b>6</b>	<b>RESULTADOS .....</b>	<b>33</b>
<b>7</b>	<b>DISCUSSÃO.....</b>	<b>46</b>
<b>8</b>	<b>CONCLUSÕES.....</b>	<b>51</b>
	<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>52</b>
	<b>APÊNDICE A - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE).....</b>	<b>59</b>
	<b>APÊNDICE B - PROTOCOLO DE ATENDIMENTO / INSTRUMENTO DE COLETA PARA PESQUISA DE FIBROMIALGIA e IL8.....</b>	<b>63</b>
	<b>ANEXO A - INVENTÁRIO DE DEPRESSÃO DE BECK (IDB) .....</b>	<b>64</b>
	<b>ANEXO B - QUESTIONÁRIO SOBRE O IMPACTO DA FIBROMIALGIA REVISADO (FIQ-R).....</b>	<b>68</b>
	<b>ANEXO C - <i>FUNCTIONAL ASSESSMENT OF CHRONIC ILLNESS THERAPY (FACIT-F)</i> .....</b>	<b>73</b>
	<b>ANEXO D - <i>NRS-SLEEP (NUMERIC RATING SCALE FOR SLEEP)</i> .....</b>	<b>74</b>
	<b>ANEXO E - PARECE DO COMITÊ DE ÉTICA.....</b>	<b>75</b>

## 1 INTRODUÇÃO

A fibromialgia (FM) é uma síndrome dolorosa crônica não inflamatória caracterizada por dor difusa (JAHAN *et al.*, 2012), associada a outros sintomas como fadiga, distúrbio do humor e sono, alterações cognitivas, cefaleia, alterações gastrointestinais, entre outros (GALVEZ-SÁNCHEZ; REYES-DEL PASO, 2020). Apesar de alguns fatores serem conhecidos por predispor à FM, como trauma físico, eventos emocionais e fatores genéticos, sua etiologia ainda é desconhecida (GALVEZ-SÁNCHEZ; REYES-DEL PASO, 2020; JONES *et al.*, 2019).

Os primeiros critérios de classificação foram definidos em 1990 pelo *American College of Rheumatology* (JAHAN *et al.*, 2012; JONES *et al.*, 2015) e, em 1992, a Organização Mundial da Saúde (OMS) reconheceu-a como uma doença. Duas décadas após, esses critérios foram modificados (JONES *et al.*, 2015; WOLFE *et al.*, 2010) e, mais recentemente, em 2016, foram novamente adaptados. A partir da publicação dos primeiros critérios de classificação, a FM passou a ser compreendida como uma síndrome na qual a sensibilização do sistema nervoso central (SNC) à dor apresenta papel preponderante (GALVEZ-SÁNCHEZ; REYES-DEL PASO, 2020; ARNOLD *et al.*, 2019), ocorrendo uma resposta desordenada dos nociceptores.

A completa compreensão da FM requer uma avaliação abrangente da dor, da função e do contexto psicossocial, já que é um estado de saúde complexo e heterogêneo no qual há um distúrbio no processamento da dor associado a características secundárias (HEYMANN *et al.*, 2010). A presença da FM envolve redução importante na qualidade de vida (JONES *et al.*, 2015; WOLFE *et al.*, 2010) e seu diagnóstico tornou-se instrumento essencial para o manejo de outras patologias dolorosas crônicas (WOLFE *et al.*, 2010).

Para ter diagnóstico de FM, o paciente deve apresentar dor difusa por mais de 3 meses e apresentar sintomas associados (fadiga, distúrbios do sono, alterações cognitivas, cefaleia, depressão ou dor abdominal) em intensidade significativa, preenchendo pontuação específica em questionário validado para a doença. Após revisão dos critérios diagnósticos em 2011, a doença é confirmada quando apresenta pontuação maior ou igual a sete no Índice de Dor Generalizada (IDG) e maior ou igual a cinco na Escala de Gravidade dos Sintomas (EGS) ou pontuação entre três e seis no IDG e EGS maior ou igual a nove (WOLFE *et al.*, 2010). Dentre os critérios que

definem a patologia, não há dados laboratoriais ou de imagem característicos, sendo o diagnóstico feito apenas com a história clínica e exame físico (GALVEZ-SÁNCHEZ; REYES-DEL PASO, 2020). Sendo a dor crônica extremamente limitante e o principal sintoma da doença, busca-se compreender quais mecanismos de ação são responsáveis pela alteração da resposta nociceptiva na FM.

Apesar de inflamação e destruição celular estarem correlacionadas à resposta dolorosa, a dor crônica provavelmente não é a consequência direta da inflamação aguda ou dano celular (WYLDE *et al.*, 2011; BESWICK *et al.*, 2012). Por exemplo, a dor relacionada à artrite não se correlaciona diretamente com a magnitude da inflamação ou lesão articular (WYLDE *et al.*, 2011). Na artrite reumatoide, 12% a 70% dos pacientes persistem com dor apesar de provas inflamatórias mínimas e remissão sustentada da atividade de doença (BESWICK *et al.*, 2012). Exemplo similar ocorre na osteoartrose, onde 20% dos pacientes após artroplastia total de joelho referem dor grave após 3 anos do procedimento cirúrgico (BESWICK *et al.*, 2012).

A dor crônica afeta mais de 20% da população na Europa (RAOOF *et al.*, 2018) podendo resultar de atividade neuronal aberrante, incluindo descarga ectópica, sensibilização periférica de neurônios sensitivos primários e sensibilização do SNC (RAOOF *et al.*, 2018; JI; CHAMESSIAN; ZHANG, 2016). Uma das principais hipóteses investigadas na FM refere-se às alterações dos mecanismos nociceptivos, relacionados à percepção, transmissão e controle central da dor, que resultaria em hiperalgesia e/ou alodínia (LOGGIA *et al.*, 2014). Essas alterações resultariam na má percepção de estímulos como os térmicos, táteis e proprioceptivos, o que desencadeia a interpretação errônea dos mesmos como sendo estímulos álgicos em regiões sensoriais do córtex cerebral. Alguns trabalhos avaliaram a hipótese da participação de mecanismos imunológicos na gênese e evolução da dor na FM, mas os resultados encontrados também são contraditórios e até o momento não permitem confirmar nem descartar esta hipótese (BAZZICHI *et al.*, 2007). Uma das grandes limitações no entendimento da FM é a falta de marcadores objetivos para diagnóstico e tratamento. Um marcador biológico é uma característica que pode ser objetivamente medida como indicador dos processos biológicos podendo ser células, enzimas, proteínas, interleucinas (IL), hormônios ou genes. Até então tem-se demonstrado alteração de vários marcadores, porém sem consenso nas pesquisas. Alguns dos mediadores inflamatórios estudados na FM e na dor crônica são: IL1 $\beta$ , IL6, IL18, IL10, IL15, fator de necrose tumoral alfa (TNF $\alpha$ ) e IFN $\gamma$  (RAOOF *et al.*, 2018). Mais recentemente tem-

se encontrado associação de dor crônica com níveis elevados de TNF $\alpha$  e interleucina 8 (IL8), porém os estudos ainda não são conclusivos (O'MAHONY *et al.*, 2021). Em 2019 foi realizado trabalho com modelos murinos utilizando a droga Reparixina, um antagonista da IL8, que foi capaz de reduzir lombalgia crônica (KROCK, MILLECAMPS, ANDERSON, 2019).

Além da relação com dor crônica, estes mediadores inflamatórios estão envolvidos em outras patologias e já está documentado que ocorre aumento de algumas interleucinas como IL6 e IL8 na obesidade. Entre as citocinas inflamatórias relacionadas à piora das dores articulares em pacientes com obesidade, estão a interleucina 6 (IL6), o TNF- $\alpha$  e a IL1, produzidas por adipócitos e macrófagos (KOBAYASHI *et al.*, 2015). O TNF- $\alpha$  aumenta também a produção IL8, outra citocina pró-inflamatória (O'MAHONY *et al.*, 2021).

Entre os fatores de pior prognóstico da FM está a obesidade, comorbidade mais prevalente nesta doença quando comparado a população saudável (D'ONGHIA *et al.*, 2021). Além da prevalência, alguns estudos demonstraram relação de obesidade com piores índices da FM através do FIQ-R (ATZENI *et al.*, 2021). Diversos estudos já demonstraram aumento de proteína c reativa (PCR) e outras citocinas como IL8 em pacientes com obesidade, porém, apenas em 2012, foi vista relação de provas inflamatórias e obesidade em pacientes com FM (XIAO; HAYNESS; MICHALEK, 2013), sendo relatado aumento significativo da PCR associado ao índice de massa corpórea (IMC) elevado.

Este trabalho objetiva verificar expressão gênica de IL8 e sua possível associação com depressão, distúrbio do sono, fadiga e obesidade em mulheres com FM e pessoas sem FM através de questionários padronizados.

## **2 JUSTIFICATIVA**

Como pacientes com FM possuem maior frequência de obesidade e há estudos evidenciando aumento de níveis séricos de IL8 em pacientes com obesidade e estudos contraditórios sobre este aumento em pacientes com FM, é possível que a IL8 tenha papel na sintomatologia da FM. A partir desse conhecimento, a IL8 poderia funcionar como um biomarcador para pacientes com FM, especialmente aqueles que apresentam obesidade associada, e tornar-se um possível alvo terapêutico.

### 3 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

#### 3.1 EPIDEMIOLOGIA

A FM é uma doença que cursa com dor crônica difusa, tendo prevalência média mundial de 2,7% sendo mais frequente entre as mulheres numa relação de 3:1 (SIRACUSA; PAOLA; CUZZOCREA, 20211). É mais prevalente nas Américas (3,1%) e possui menor prevalência na Ásia (1,7%) (QUEIROZ, 2013). No Brasil, a prevalência é de aproximadamente 2,5%, semelhante a outros países, sendo de 3,9% em mulheres e 1,1% em homens (REZENDE *et al.*, 2013). Com a utilização dos critérios diagnósticos modificados do *American College of Rheumatology* (ACR-2010), foi observada uma diminuição na diferença entre mulheres e homens, caindo de 8:1 para 4:1, quando comparado aos critérios diagnósticos anteriormente empregados (SANTOS JUNIOR; MARSON; NEPOMUCENO, 2020).

#### 3.2 DIAGNÓSTICO

Inicialmente o diagnóstico de FM era sugerido pela presença de pontos dolorosos em regiões anatômicas específicas (*tender points*), sendo necessário apresentar sensibilidade dolorosa à palpação de, pelo menos, 11 dos 18 *tender points* definidos (WOLFE *et al.*, 2010) (Figura 1).

**Figura 1.** Localização dos 18 *tender points* estabelecidos como critérios para classificação de Fibromialgia pelo Colégio Americano de Reumatologia.



Fonte: Okifuji *et al.* (2010).

Devido à dificuldade em localizar e avaliar os *tender points* nos serviços ambulatoriais, em 2010 foram publicados os critérios do Colégio Americano de Reumatologia (ACR) (WOLFE *et al.*, 2010), abolindo a contagem de pontos sensíveis à palpação, enfatizando a associação de fadiga, distúrbios do sono, distúrbios cognitivos e somáticos associados à dor crônica generalizada. Nesse critério são calculados dois escores: um índice de dor generalizada (IDG), composto por 19 áreas potencialmente dolorosas a serem identificadas pelos pacientes durante avaliação física, e uma escala de gravidade dos sintomas (EGS), que resulta da soma dos escores de fadiga, distúrbios do sono, distúrbios cognitivos e sintomas somáticos (0 a 3 pontos cada item), podendo o escore final variar de 0 a 12 (WOLFE *et al.*, 2010) (Quadro 1). Em 2011, a EGS foi modificada, o que possibilitou a criação de uma versão autorrelatada, a fim de ser usada em estudos epidemiológicos (WOLFE *et al.*, 2011; HEYMANN *et al.*, 2010).

**Quadro 1.** Critérios preliminares de diagnóstico para a fibromialgia.

Critérios preliminares de diagnóstico para a <b>fibromialgia</b>					
Um indivíduo satisfaz os critérios de diagnóstico para a fibromialgia quando estão reunidas as seguintes 3 condições:					
WPI $\geq 7$ e SS $\geq 5$ ou $3 \leq$ WPI $\leq 6$ e SS $\geq 9$ ;					
Os sintomas estiveram presentes num nível semelhante durante, pelo menos 3 meses;					
A pessoa não tem uma doença que justifique a dor.					
Escala					
O WPI avalia o número de áreas em que a pessoa teve dor ao longo da última semana (pontuação entre 0 e 19).					
Área	Sim	Não	Área	Sim	Não
Mandíbula Direita	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Mandíbula Esquerda	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ombro Direito	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Ombro Esquerdo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Braço Direito	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Braço Esquerdo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Antebraço Direito	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Antebraço Esquerdo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Anca Direita	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Anca Esquerda	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Coxa Direita	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Coxa Esquerda	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Perna Direita	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Perna Esquerda	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Região Dorsal	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Região Cervical	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Região Lombar	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Região Torácica	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
			Região Abdominal	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<p>Legenda: WPI: Índice de Dor Generalizada SS: Escala de Gravidade dos Sintomas.</p>					
<p><b>A pontuação na SS</b> – é a soma do nível de gravidade de cada um dos 3 sintomas a seguir indicados com o índice de gravidade dos sintomas somáticos em geral (pontuação final entre 0 e 13).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Fadiga</li> <li>– Acordar cansado</li> <li>– Sintomas cognitivos</li> </ul> <p>Para cada um dos 3 sintomas acima, indicar o nível de gravidade durante a semana passada, utilizando a seguinte escala:</p> <p>0 = Sem gravidade.</p> <p>1 = Gravidade ligeira: geralmente leve ou intermitente.</p> <p>2 = Gravidade moderada: problema considerável, muitas vezes presente e/ou em um nível moderado.</p> <p>3 = Gravidade severa: persistente, perturbador da vida diária.</p> <p>Considerando os sintomas somáticos em geral*, indicar se a pessoa tem:</p> <p>0 = Ausência de sintomas</p> <p>1 = Alguns sintomas</p> <p>2 = Um número moderado de sintomas</p> <p>3 = Uma grande quantidade de sintomas</p> <p>* Sintomas somáticos a considerar: dor muscular, síndrome do cólon irritável, fadiga/cansaço, pensar ou relembrar problemas, fraqueza muscular, cefaleia, dor/cãibras no abdômen, dormência/formigueiro, tonturas, insônias, depressão, obstipação, dor na parte superior do abdômen, náuseas, nervosismo, dor no peito, visão turva, febre, diarreia, boca seca, prurido, pieira, fenômeno de Raynaud, urticária/vergões, zumbido nos ouvidos, vômitos, azia, úlceras orais, perda/mudança de paladar, convulsões, olhos secos, dispneia, perda de apetite, erupção cutânea, fotossensibilidade, dificuldades de audição, hematomas com facilidade, queda de cabelo, micção frequente, dor ao urinar e espasmos da bexiga.</p>					

As medidas de seguimento para os pacientes com FM são: escala analógica para dor e questionários de qualidade de vida ou do impacto que a doença tem na vida dos pacientes através do *Fibromyalgia Impact Questionnaire* (FIQ) e sua forma revisada, cujas versões foram traduzidas e validadas para o Brasil (PAIVA *et al.*, 2013; LUPI *et al.*, 2017).

### 3.3 ETIOLOGIA E FISIOPATOLOGIA

Acredita-se que o início da FM frequentemente esteja associado a algum agente desencadeante que se comporta como “fator gatilho” e aciona a síndrome. Dentre esses agentes podemos citar: trauma físico ou emocional, doenças infecciosas, perdas prolongadas do sono, modificações hormonais, mudanças climáticas e doenças autoimunes (BHARGAVA; HURLEY, 2022). A fisiopatologia da FM ainda é pouco esclarecida e pode estar relacionada com a alteração nas respostas inflamatórias, mecanismos periféricos e distúrbios no SNC (BOTE *et al.*, 2014; KADETOFF *et al.*, 2012; JACOMINI; SILVA, 2007; GOLDENBERG; BURCKHARDT; CROFOORD, 2004). Outra hipótese para a etiologia é que a síndrome possa estar associada com distúrbios inflamatórios acompanhados por mudanças no sistema imune neuro-endócrino (ORTEGA *et al.*, 2009; VAN WEST; MAES, 2001).

Apesar da FM ser considerada uma doença não inflamatória, estudos confirmam que pacientes com FM apresentam altas concentrações de mediadores inflamatórios como a IL8 e PCR, com liberação de citocinas pró-inflamatórias por monócitos e aumento na capacidade funcional dos neutrófilos quando comparadas a mulheres saudáveis com a mesma faixa etária (BOTE *et al.*, 2014; ROSS *et al.*, 2010; GÜR; OKTAYOGLU, 2008; BAZZICHI *et al.*, 2007). A IL8 pode provocar a dor simpática, promovendo um importante papel na propagação da dor (WALLACE *et al.*, 2001; CUNHA *et al.*, 1991). A percepção dolorosa na fibromialgia também pode ser justificada por uma complexa interação entre mecanismos centrais e periféricos como a isquemia muscular e disfunções na modulação endógena da dor (KADETOFF *et al.*, 2012). Estudos têm proposto que estímulos periféricos exacerbados podem promover alterações na resposta à dor do SNC (WOOLF *et al.*, 2011). Pacientes com FM apresentam redução generalizada nos limiares de dor mecânica e térmica, somação temporal com a estimulação repetitiva do músculo, sensação dolorosa com maior

amplitude e com maior duração de tempo (dor persistente) (WOOLF *et al.*, 2011; OLESEN *et al.*, 2010; STAUD; ROBINSON; PRICE, 2007).

### 3.4 NEUROFISIOLOGIA DA DOR

A interação entre dor e inflamação é bidirecional, os neurônios sensitivos nociceptivos não só respondem aos sinais imunológicos, mas diretamente fazem modulação da inflamação (JI; CHAMESSIAN; ZHANG, 2016). Estes neurônios não só expressam receptores que respondem às citocinas inflamatórias, como também produzem mediadores inflamatórios (JI; CHAMESSIAN; ZHANG, 2016). No processo conhecido por inflamação neurogênica, um estímulo nocivo libera neuropeptídeos como substância P e peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (PRGC) levando ao extravasamento de fluidos e células sanguíneas (JI; CHAMESSIAN; ZHANG, 2016).

Além da ação dos neurônios, existe também atuação do sistema imunológico (RAOOF *et al.*, 2018; UÇEYLER; HÄUSER; SOMMER, 2011). Em modelos de dor neuropática, dor óssea induzida pelo câncer e dor da inflamação crônica, foi demonstrado que a micróglia e macrófagos do SNC participam do processamento da dor crônica (JI; CHAMESSIAN; ZHANG, 2016). Nestes modelos, a micróglia e células do sistema imune mudam de um estado inativo para o fenótipo ativado que está associado com produção dos mediadores inflamatórios como interleucinas e consequente diminuição do limiar da dor (JI; CHAMESSIAN; ZHANG, 2016).

### 3.5 FIBROMIALGIA E INTERLEUCINAS

As citocinas (do grego: *cyto* = célula e *kinos* = movimento) podem possuir características pró-inflamatórias, como por exemplo: IL1, IL2, IL6, IL8, TNF $\alpha$ , interferon gama (IFN $\gamma$ ) e IL17 ou anti-inflamatórias, como por exemplo: IL4, IL10 e IL13. São frequentemente usadas como indicadores da atividade imunológica e, tornaram-se alvos de estudos que buscam compreender a fisiopatologia da dor na FM (GRACE *et al.*, 2011). Uma revisão sistemática da literatura realizada em 2011, avaliou por meio de metanálise, 25 artigos que abordavam níveis de citocinas em pacientes com FM e concluiu que os níveis de IL1, IL6 e IL8 encontram-se significativamente aumentados (UÇEYLER; HÄUSER; SOMMER, 2011). Este aumento de interleucinas poderia estar induzindo uma inflamação sistêmica nos indivíduos com FM e estaria relacionado à ocorrência de sintomas como: dor, rigidez articular, fadiga e depressão.

As alterações inflamatórias podem ocorrer e causar dor, porém não necessariamente ocasionar dano tecidual.

Em diversos estudos, a IL8 foi encontrada em níveis elevados no plasma de pacientes com FM e, apesar de dados conflitantes, uma metanálise por Uceyler em 2011 afirmou que os estudos de melhor qualidade confirmaram níveis plasmáticos altos de IL8 em pacientes com diagnóstico de FM (UCEYLER *et al.*, 2011). A produção e liberação da IL8 é estimulada pela substância P, que induz lesão tecidual e ativação das células da glia (BAZZICHI *et al.*, 2007), sugerindo que os sintomas da FM são mediados, também, por ativação simpática destas células. Esta interleucina é produzida por células do SNC, pelas células da micróglia e astrócitos, promovendo mudanças na excitabilidade neuronal, o que eleva níveis de glutamato, substância neuroexcitatória que contribui para o mecanismo de sensibilização central da dor na FM (PUMA *et al.*, 2001). Outro mecanismo proposto é que na FM há elevação da substância P no líquido cefalorraquidiano (LCR), responsável por ativar mastócitos periféricos que liberam IL8, ativando neurônios sensitivos cronicamente, culminando no aumento do tônus nociceptivo, que contribui para o aumento da dor (ANG *et al.*, 2011).

### 3.6 INTERLEUCINA 8, OBESIDADE, FADIGA E SONO

A obesidade é uma doença complexa, multifatorial que, juntamente com o sobrepeso, atinge um terço da população mundial (D'ONGHIA *et al.*, 2021). Apesar das limitações já conhecidas, a atual definição de obesidade baseia-se no IMC, onde divide-se o peso (em kg) pelo quadrado da altura (em metros). Um valor entre 25 até 29,9 indica sobrepeso e um valor maior ou igual a 30 indica obesidade (ANTONOPOULOS *et al.*, 2016). Junto com as complicações tradicionais da obesidade, estudos clínicos têm feito correlação positiva entre valores altos de IMC e dor musculoesquelética (ME) (D'ONGHIA *et al.*, 2021).

A obesidade é conhecida como um estado de inflamação crônica e como fator de risco para várias doenças crônicas, porém, mais recentemente, tem sido estudada a correlação de dor difusa e obesidade (TIMMERMAN; CALFA; STUIFBERGEN, 2013). Sendo a FM uma doença sem tratamento curativo, faz-se necessário estudar os fatores que possam gerar piora dos sintomas da doença, sendo o excesso de peso um candidato possível (TIMMERMAN; CALFA; STUIFBERGEN, 2013). As evidências

mostram que a obesidade é comum em pacientes com FM: 32% a 50% são obesos e 21% a 28% têm sobrepeso (OKIFUJI *et al.*, 2010). Ter IMC mais alto parece se correlacionar com pior qualidade de vida e preparo físico reduzido (NEUMANN *et al.*, 2008). Outro fator de grande importância entre obesidade e FM seria o distúrbio do sono, onde evidências suportam relação positiva entre obesidade e menor tempo de sono na população geral (OKIFUJI *et al.*, 2010). Pacientes com FM reportam qualidade de sono ruim e a qualidade do sono parece ser um fator significativo para piora de fadiga e dor (THEADOM; CROPLEY; HUMPHREY, 2007).

O acúmulo de tecido adiposo induz ativação de células imunes, ocorrendo liberação de citocinas inflamatórias, como IL8 (AUGUET *et al.*, 2020). O aumento de IL8 em pacientes com obesidade é reconhecido na prática clínica e pode estar relacionado ao incremento no risco cardiovascular desses indivíduos (KIM *et al.*, 2006).

Até o momento, não há estudos na literatura investigando expressão gênica de IL8 em pacientes com FM e associação com obesidade, distúrbio do sono, depressão e fadiga.

### 3.7 TRATAMENTO

O tratamento da FM é um grande desafio para todo profissional de saúde. O ideal é realizar uma abordagem multidisciplinar, com enfoque nas estratégias não farmacológicas, associadas às farmacológicas (ÜÇEYLER; HÄUSER; SOMMER, 2008). É fundamental proporcionar informação sobre a doença, assegurando aos pacientes que os sintomas são reais e não produto da sua imaginação. Além disso, o paciente deve ser educado sobre o caráter benigno da sua condição, sem capacidade de deformação (HAWKINS, 2013). Faz-se fundamental a participação ativa do paciente, tendo como pilar do tratamento, a atividade física (BUSCH *et al.*, 2008). Por muitos anos, os programas de exercício físico mais incentivados, que promovem os maiores ganhos na diminuição do impacto da FM, eram sem carga e sem grande impacto para o sistema locomotor como dança, caminhada, bicicleta, natação e hidroterapia (BUSCH *et al.*, 2008). Trabalhos mais recentes mostram que exercícios aeróbicos associados ao treino de força promovem os melhores resultados nos pacientes com FM (MASQUELIER; D'HAERYERE, 2021). Os programas de educação em saúde onde são explicados os detalhes da doença e suas comorbidades são de

grande utilidade. Em 2008 foi elaborado por Souza e colaboradores, um programa de educação em saúde específico para FM denominado Escola Interrelacional de Fibromialgia, que tinha como meta ensinar técnicas de autotratamento e estratégias para lidar com os sintomas como fadiga, distúrbio do sono e humor (SOUZA *et al.*, 2008) e demonstrou melhora nas escalas de impacto da doença.

O tratamento farmacológico varia de acordo com o sintoma predominante de cada paciente, podendo ser utilizados: analgésicos, opioides, antidepressivos tricíclicos, inibidores da recaptção de serotonina, inibidores da recaptção de serotonina e noradrenalina, relaxante muscular e anticonvulsivantes (OLIVEIRA JÚNIOR; ALMEIDA, 2018).

## 4 OBJETIVOS

### 4.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar o impacto clínico dos níveis de expressão gênica da IL8 em pacientes com diagnóstico de FM.

### 4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Comparar expressão gênica de IL8 no sangue entre a população com FM e o grupo de comparação (GC).
- Verificar se existe associação entre expressão de IL8 do grupo FM e GC com: depressão, distúrbio do sono, fadiga, obesidade e exercício físico.
- Descrever os dados epidemiológicos dos pacientes com FM: raça, atividade laboral, uso de medicações, estado civil, comorbidades e nível de atividade física.

## 5 MÉTODOS

### 5.1 LOCAL, TIPO E PERÍODO DE ESTUDO

Foi realizado um estudo transversal, observacional, analítico, com grupo de comparação, no período de agosto a dezembro de 2021, no ambulatório de FM do serviço de reumatologia do HC-UFPE/Ebserh.

### 5.2 POPULAÇÃO

A amostra foi por conveniência, levando em consideração número de pacientes atendidos no serviço e custos com material para avaliação de expressão gênica. O grupo caso (GFM) foi selecionado a partir dos pacientes em acompanhamento clínico regular no ambulatório especializado de FM, de acordo com os critérios de inclusão/exclusão. Para o GC foram selecionados indivíduos sem doença dolorosa crônica e que não faziam uso de medicação anti-inflamatória ou corticoide, a partir de funcionários do hospital e acompanhantes dos pacientes pareados por idade com GFM.

#### 5.2.1 Critérios de inclusão

- Mulheres com Idade entre 18 e 60 anos;
- Grupo de casos: Diagnóstico estabelecido de FM pelos critérios 2010 e 2016 do *American College of Rheumatology* (WOLFE *et al.*, 2010; WOLFE *et al.*, 2016);
- Grupo de comparação: mulheres sem FM ou outra doença dolorosa crônica, pareados por sexo e idade com o grupo de casos;
- Consentimento em participar do estudo.

#### 5.2.2 Critérios de exclusão

- Pacientes com diagnóstico de outras doenças reumatológicas autoimunes ou inflamatórias associadas;
- Ser do sexo masculino;

- Diagnóstico de neoplasia ou infecção atual;
- Déficit cognitivo, auditivo ou visual que impeça a aplicação dos instrumentos de avaliação;
- Uso de anti-inflamatório e/ou corticoide nos últimos 7 dias antes da coleta de sangue.

### 5.3 VARIÁVEIS DO ESTUDO

Foram consideradas variáveis da pesquisa o resultado da expressão gênica de IL8 dos pacientes com FM e do GC, o cálculo do IMC, além dos valores obtidos dos diferentes questionários e aspectos demográficos. Não foram definidas variáveis dependentes e independentes porque não existe definição na literatura com relação a expressão gênica de IL8 na população saudável e em pacientes com doença dolorosa crônica. Não estão estabelecidos os valores de normalidade, como também a relação entre expressão gênica e os valores séricos. Além disso, não há consenso na literatura sobre existir aumento da dosagem sérica de IL8 na FM, e não há estudos sobre expressão gênica desta interleucina. Diante da escassez de pesquisas relacionadas a expressão gênica de IL8 e dor crônica e à falta de conhecimento de valores considerados normais, no nosso estudo, não foi estabelecido desfechos primários e secundários, considerando que é possível encontrar vários desfechos a depender do comportamento da IL8 em pacientes com FM e GC.

A descrição das variáveis pode ser observada no Quadro 2

**Quadro 2.** Descrição das variáveis do estudo.

Idade	Em anos completos
Escolaridade	Em anos de estudo
Cor	Auto-referida (branca, preta, parda, amarela, indígena)
Situação ocupacional	Trabalhando, afastada, aposentada, desempregada, nunca trabalhou.
Comorbidades	Variável dicotômica – sim ou não
Tempo de doença	Em anos
Nível de atividade física	Minutos por semana

Impacto da fibromialgia	<i>Fibromyalgia Impact Questionnaire-Revised (FIQ-R)</i>
Nível de depressão	Inventário de Depressão de Beck
Nível de fadiga	<i>Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT)</i>
Qualidade do sono	<i>Numeric Rating Scale of sleep quality (NRS)</i>
Índice de massa corpórea	Normal, sobrepeso, obesidade grau I, II e III
Expressão de IL8	DeltaCT

Fonte: A autora (2023).

## 5.4 INSTRUMENTOS DE COLETA DE DADOS

### 5.4.1 Inventário de Depressão de Beck (IDB)

O Inventário de Depressão de Beck (*Beck Depression Inventory*) - Anexo A - é uma escala autorrelatada composta por 21 itens com resposta de zero até três que avalia o grau de depressão do paciente. De acordo com o somatório das perguntas, podemos classificar da seguinte forma: 0 até 9 (indivíduo sem depressão), 10 até 18 (depressão leve a moderada), 19 até 29 (depressão moderada a grave) e 30 até 63 (depressão grave). Foi validada e adaptada para língua portuguesa em 2012 por Gomes-Oliveira (GOMES-OLIVEIRA *et al.*, 2012).

### 5.4.2 Questionário de Impacto da Fibromialgia – Revisado (FIQ-R)

O *Fibromyalgia Impact Questionnaire Revised* (FIQ-R) - Anexo B - é um questionário que avalia o impacto da FM, além da diminuição de funcionalidade do paciente e qualidade de vida, através de perguntas sobre atividade de vida diária, dor, cansaço, memória, equilíbrio, sono e aspectos psicológicos. Foi validado, adaptado e traduzido para a língua portuguesa em 2013 por Paiva (PAIVA *et al.*, 2013).

### 5.4.3 *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy* (FACIT-F)

O *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy* (FACIT-F) - Anexo C - é um instrumento para avaliar fadiga, inicialmente elaborado para pacientes com câncer

e posteriormente adaptado para diversas doenças crônicas, como Lúpus, Artrite reumatoide e Anemia. É composto por 13 perguntas que avaliam a fadiga através da condição física e psicológica do paciente. O questionário varia de 0 a 52 e quanto maior o resultado, menor o nível de fadiga. Foi validado e adaptado para língua portuguesa em 2015 por Zumpano (ZUMPANO *et al.*, 2015).

#### **5.4.4 Escala numérica da qualidade do sono (NRS)**

A *Numeric Rating Scale of sleep quality* (NRS) – Anexo D - é uma avaliação de um item apenas (qualidade do sono) através da escolha de um número que melhor descreve a qualidade do seu sono nas últimas 24 horas. É atribuído uma nota ao item, variando de 0 até 10, onde 0 é o melhor sono possível e 10 o pior sono possível.

#### **5.4.5 Índice de massa corpórea (IMC)**

O IMC é um índice que avalia estado nutricional, o qual expressa a relação entre o peso corporal e a estatura ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ). Um valor abaixo de 18,5 indica desnutrição. Outros parâmetros são: 18,5 a 24,9 (peso normal), 25 a 29,9 (sobrepeso), um valor maior ou igual a 30 indica obesidade sendo o valor entre 30 e 34,9: obesidade grau I, entre 35 e 39,9 obesidade grau II e acima ou igual a 40 obesidade grau III (ANTONOPOULOS *et al.*, 2016).

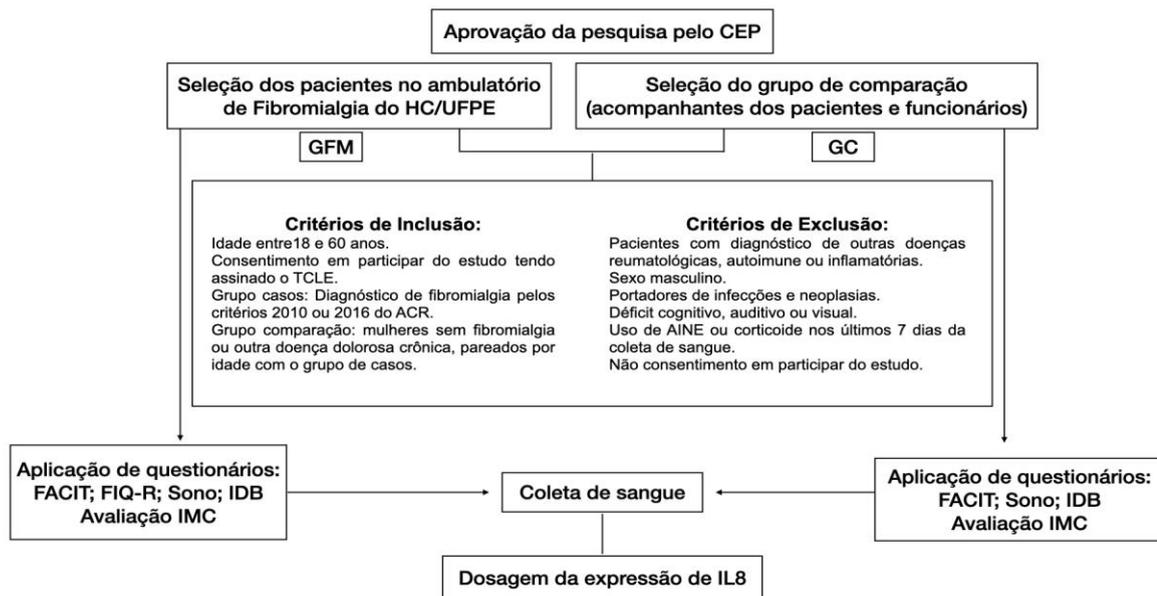
### **5.5 COLETA DOS DADOS**

Após assinar o TCLE (Apêndice A), os pacientes do GFM foram avaliados clinicamente e responderam aos questionários do protocolo do estudo: IDB, FIQ-R, FACIT-F e NRS. No GC foram aplicados os questionários: IDB, FACIT-F e NRS (Apêndice B).

A coleta de sangue foi realizada em ambos os grupos, por punção periférica de veia braquial, com retirada de 10 mililitros, sendo armazenado em tubo EDTA. Após centrifugado, o sobrenadante foi pipetado e armazenado em freezer - 80° C, até a realização da expressão gênica. Foi feito controle interno da reação de PCR com o gene de referência (endógeno) beta-actina para poder normalizar os resultados obtidos do gene alvo (IL8). Para o cálculo do nível de expressão da IL8 utilizou-se o

método "delta Ct" (dCT) para quantificação relativa, onde CT (*threshold cycle*) é o ciclo da PCR em tempo real, no qual a amplificação atinge a fase logarítmica. O dCT é a diferença de expressão do gene alvo (IL8) e o controle endógeno (B-actina) de uma determinada amostra. As amostras foram avaliadas em duplicata e foram consideradas as que obtiveram a diferença menor que 0,5 a partir dos Cts das duplicatas. Através desses resultados foram calculados o DCt e DDCt (diferença entre DCt do GFM e GC) para avaliação de expressão do gene alvo. Para extração do RNA, foi utilizado o kit QIAamp RNA Blood Mini Kit® (Qiagen), para síntese de DNA foi utilizado o kit QuantiTect® Reverse Transcription Kit (Qiagen), onde se utilizou 1µL de gDNA Wipeout Buffer em 6µL de RNA extraído. Por fim, para análise da expressão gênica de IL8 foi feito qPCR com kit GoTaq® qPCR Master Mix (PROMEGA), através do equipamento StepOne Plus™ (Applied Biosystems).

Na figura 2 pode ser observado o fluxograma de delineamento da pesquisa.



**Figura 2.** Fluxograma do delineamento da pesquisa.

GFM: Grupo Fibromialgia; GC: Grupo Comparação; TCLE: termo de consentimento livre e esclarecido; ACR: *American college of rheumatology*; AINE: anti-inflamatório não esteroide; FACIT: *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy*; FIQ-R: *Fibromyalgia Impact Questionnaire-Revised*; IDB: Inventário de Depressão de Beck; IMC: Índice de massa corpórea.

Fonte: A autora (2023).

## 5.6 ANÁLISE E INTERPRETAÇÃO DOS DADOS

Para a caracterização dos pacientes, foi apresentada a distribuição de frequência para as variáveis categóricas e o teste aplicado foi o teste Qui-Quadrado. Para as variáveis quantitativas, foi aplicado, inicialmente, o teste de Shapiro-Wilks para verificar se a variável tinha distribuição normal. Para variáveis com distribuição normal, são apresentadas, como medidas descritivas, a média e o desvio padrão e testada a diferença entre os grupos pelo teste T-Student. Para as variáveis onde não foi comprovada a normalidade, a descrição foi pela apresentação da mediana e intervalo interquartilico e o teste de Kruskal-Wallis foi aplicado. Para verificar a associação entre as variáveis quantitativas foi aplicado o teste Qui-Quadrado de Pearson. Para a comparação entre as medianas dos escores de IMC foi aplicado o teste de Kruskal-Wallis,. A significância adotada para a análise foi de 5% ( $p < 0,05$ ) e o *software* utilizado foi o Stata versão 14.

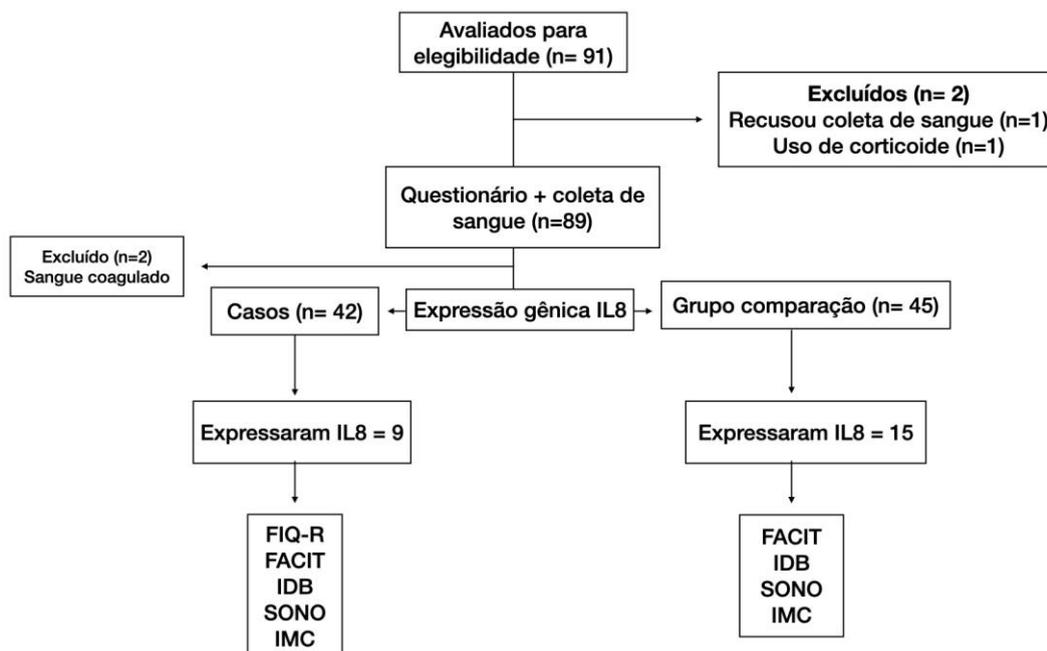
## 5.7 ASPECTOS ÉTICOS

A pesquisa foi iniciada após aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) com Seres Humanos do HC/UFPE em setembro de 2021 sob parecer 5.004.684, em 28 de setembro de 2021, tendo sido seguidos todos os aspectos éticos específicos estabelecidos pela resolução 466/2012 (Anexo E). Todos os indivíduos assinaram o TCLE (Apêndice A) antes da realização de qualquer procedimento relacionado com a pesquisa. As fichas preenchidas na coleta de dados ficarão armazenadas em pastas específicas para este fim, guardadas em armário fechado com chave, de propriedade da pesquisadora principal do estudo, localizado no Serviço de Reumatologia do HC/UFPE. Os dados tabulados serão armazenados em *pendrive* protegidos com senha por um período de 5 anos, após o qual serão deletados do mesmo.

## 6 RESULTADOS

Para inclusão no estudo foram avaliados 91 pacientes, dos quais, 89 foram incluídos (44 pacientes no GFM e 45 no GC), sendo todas mulheres entre 18 e 60 anos. Conforme pode-se observar no fluxograma do estudo, apresentado na figura 3, a análise do sangue foi feita em apenas 42 do grupo FM por coagulação no tubo de coleta.

**Figura 3.** Fluxograma do estudo.



FACIT: *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy*; FIQ-R: *Fibromyalgia Impact Questionnaire-Revised*; IDB: Inventário de Depressão de Beck; IMC: Índice de massa corpórea

Fonte: A autora (2023).

No GFM, a média de idade foi de 42,6 anos *versus* uma média de 42,5 no GC ( $p=0,945$ ). Entre pacientes com FM, 70,5% eram pardas *versus* 44,4% do GC. No que se refere às comorbidades, o GFM teve maior frequência de depressão (34,1%), diabetes (25%) e hipertensão (36,4%). No interrogatório de sintomas, a dispareunia estava presente em 47,7% do grupo FM, sendo a diferença estatisticamente significativa quando comparada ao grupo controle, onde só foi reportada em uma

paciente ( $p < 0,001$ ). A frequência de obesidade, avaliada pelo IMC, foi maior entre as pacientes com FM (52,5%), enquanto no GC o percentual de obesidade foi de 29,5% (Tabela 1). Com relação à prática de exercício físico, no GFM 31 (70,5%) pacientes não faziam nenhuma atividade física *versus* 24 (43,6%) do GC ( $p = 0,038$ ).

Conforme pode ser observado ainda na tabela 1, as medianas dos escores das escalas NRS e IDB foram significativamente mais elevadas no GFM com  $p < 0,001$ . Também foi observada diferença relacionada à frequência de depressão considerada moderada e grave no GFM. No questionário FACIT-F, a mediana de pontos no GFM foi menor do que a observada no GC ( $p < 0,001$ ).

**Tabela 1.** Comparação das características clínicas e demográficas dos pacientes com Fibromialgia e do grupo de comparação.

<b>Características</b>	<b>GFM (n = 44)</b>	<b>GC (n = 45)</b>	<b>p-valor</b>
<b>Idade</b> (média, DP)	42,6 (7,2)	42,5 (7,0)	0,945
<b>Cor da pele</b>			
Branca	11 (25,0%)	<b>18 (40,0%)</b>	<b>0,033</b>
Parda	<b>31 (70,5%)</b>	20 (44,4%)	
Negra	2 (4,5%)	7 (15,6%)	
<b>Trabalho</b>			
Desempregada	25 (56,8%)	1 (0%)	<b>0,001</b>
Trabalho manual	12 (27,3%)	4 (8,9%)	
Trabalho intelectual	4 (9,1%)	40 (88,9%)	
Afastada	3 (6,8%)	1 (2,2%)	
<b>Estado civil</b>			
Casada	23 (52,3%)	19 (42,2%)	0,157
Solteira	12 (27,3%)	21 (46,7%)	
Viúva	2 (4,5%)	0 (0%)	
Divorciada	7 (15,9%)	5 (11,1%)	
<b>Comorbidades</b>			
Depressão	15 (34,1%)	3 (6,7%)	<b>0,001</b>
Diabetes	11 (25,0%)	2 (4,4%)	<b>0,007</b>

Hipertensão	16 (36,4%)	1 (2,2%)	<b>0,001</b>
Dispareunia	21 (47,7%)	0 (0%)	<b>0,001</b>
Asma	0 (0%)	3 (6,7%)	0,242
Dislipidemia	3 (6,8%)	0 (0%)	0,117
Osteoporose	1 (2,3%)	1 (2,2%)	1,000
Artrose	3 (6,8%)	0 (0%)	0,117
Tabagismo	1 (2,3%)	2 (4,4%)	1,000
Drogas ilícitas	0 (0%)	1 (2,2%)	1,000
<b>IMC</b>			
Normal	8 (18,2%)	20 (45,5%)	<b>0,018</b>
Sobrepeso	13 (29,5%)	11 (25,5%)	
Obesidade	23 (52,3%)	13 (29,5%)	
<b>Realiza exercício físico</b>	0 (0%)	6 (13,3%)	<b>0,012</b>
Aeróbico	10 (22,7%)	8 (17,8%)	0,561
Resistido	2 (4,5%)	8 (17,8%)	0,090
Ambos	0 (0,0%)	6 (13,3%)	<b>0,026</b>
Não faz	31 (70,5%)	24 (43,6%)	<b>0,038</b>
<b>Tempo de atividade física</b>			
30 a 120 min	6 (13,6%)	11 (24,4%)	0,237
150 a 300 min	7 (15,9%)	10 (22,2%)	
<b>NRS – Mediana (P<sub>25</sub> – P<sub>75</sub>)</b>	9 (8 – 10)	2 (1 – 4)	<b>&lt;0,001</b>
<b>IDB – Mediana (P<sub>25</sub> – P<sub>75</sub>)</b>	27,5 (23 – 35)	6 (3 – 10)	<b>&lt;0,001</b>
Sem depressão	0 (0%)	<b>32 (72,7%)</b>	<b>&lt;0,001</b>
Depressão leve	5 (11,4%)	9 (20,4%)	
Depressão moderada	<b>20 (45,4%)</b>	3 (6,8%)	
Depressão grave	<b>19 (43,2%)</b>	0 (0%)	
<b>FACIT – Mediana (P<sub>25</sub> – P<sub>75</sub>)</b>	14 (8 – 19,5)	40 (33 – 48)	<b>&lt;0,001</b>
Expressão de IL8 (média, DP)	7,91 (4,66)	6,60 (3,36)	0,437

GFM: Grupo Fibromialgia; GC: Grupo comparação; FACIT - *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy*; NRS: *Numeric Rating Scale of sleep quality*; IDB: Inventário de Depressão de Beck.  
Fonte: A autora (2023).

Caracterizando o GFM, a mediana do tempo do diagnóstico de FM foi de 10 anos, o tempo médio de dor foi 13 anos e a mediana do FIQ-R foi de 86,7 (tabela 2). Quanto às medicações, a mais frequentemente usada foi amitriptilina (24,7%), seguida de gabapentina (19,1%), duloxetina (14,6%) e ciclobenzaprina (10,1%), conforme pode ser observado na tabela 2.

**Tabela 2.** Características clínicas dos pacientes do grupo FM.

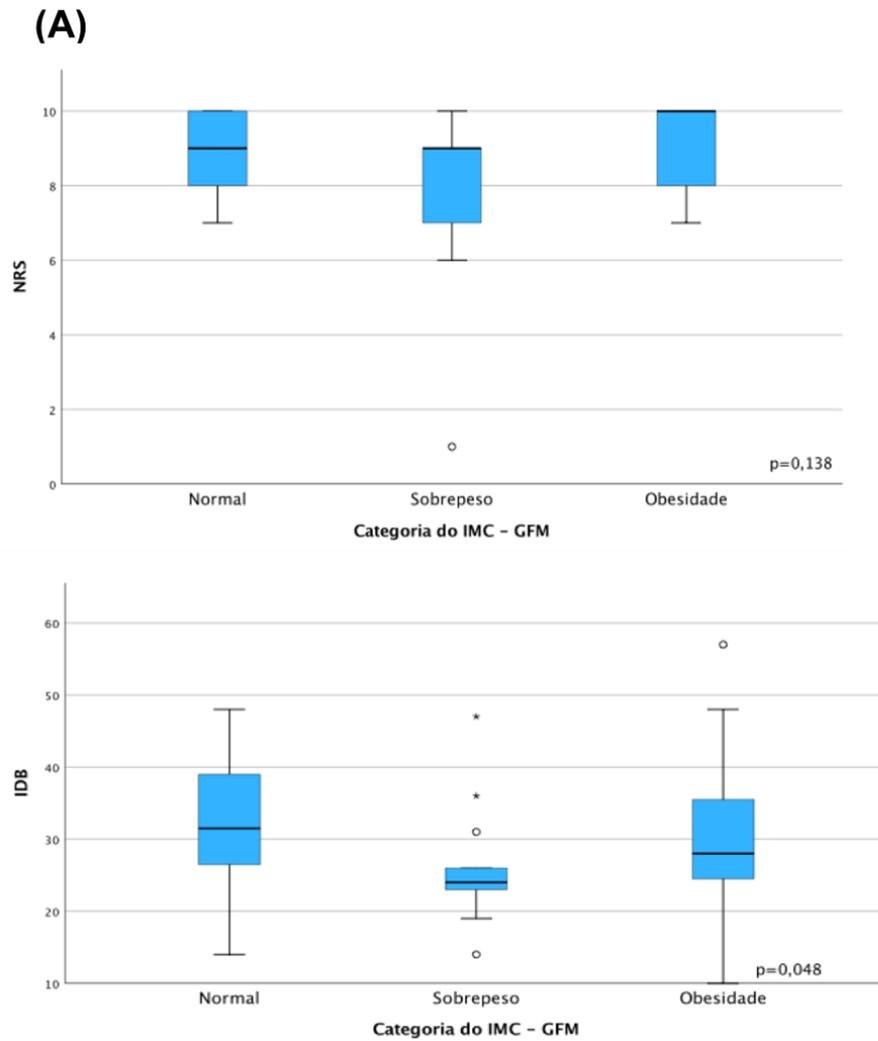
<b>Características</b>	<b>Estatísticas</b>
<b>Tempo de diagnóstico (anos) – Mediana (P<sub>25</sub> – P<sub>75</sub>)</b>	10 (5,5 – 14)
<b>Tempo de dor (anos) – Mediana (P<sub>25</sub> – P<sub>75</sub>)</b>	13,5 (9 - 19)
<b>FIQ-R – Mediana (P<sub>25</sub> – P<sub>75</sub>)</b>	86,7 (78,9 – 94,7)
<b>Medicação</b>	
Amitriptilina	22 (24,7%)
Gabapentina	17 (19,1%)
Duloxetina	13 (14,6%)
Ciclobenzaprina	9 (10,1%)
Fluoxetina	6 (6,7%)
Clonazepam	6 (6,7%)
Analgésico simples	2 (2,2%)
Opioide fraco	2 (2,2%)
Opioide forte	2 (2,2%)
Pregabalina	3 (3,4%)
Nortriptilina	1 (1,1%)
Trazodona	1 (1,1%)

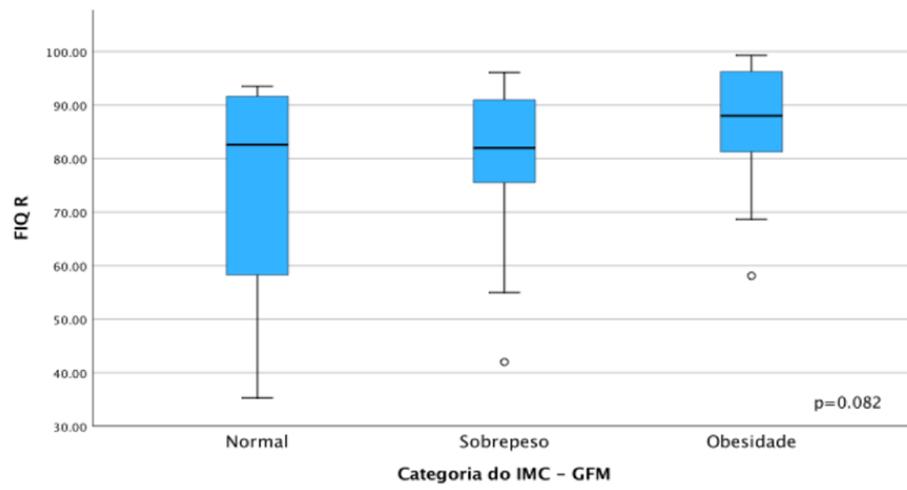
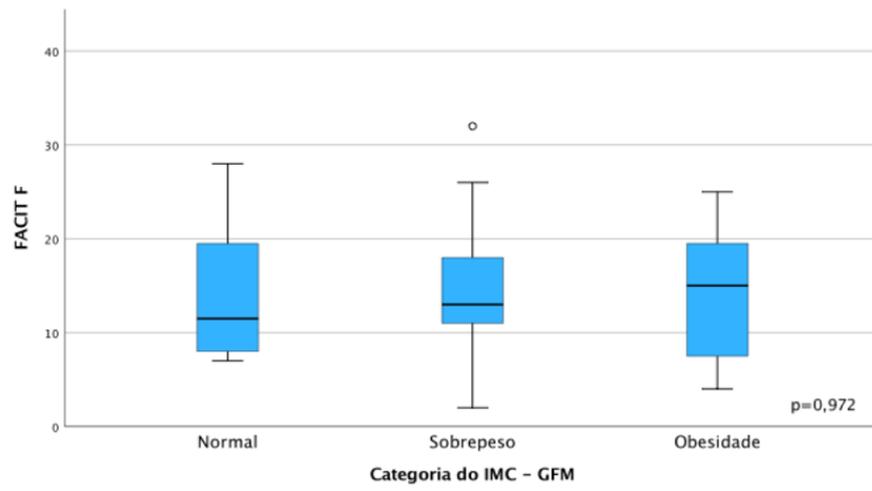
FIQ-R: *Fibromyalgia Impact Questionnaire-Revised*.

Fonte: A autora (2023).

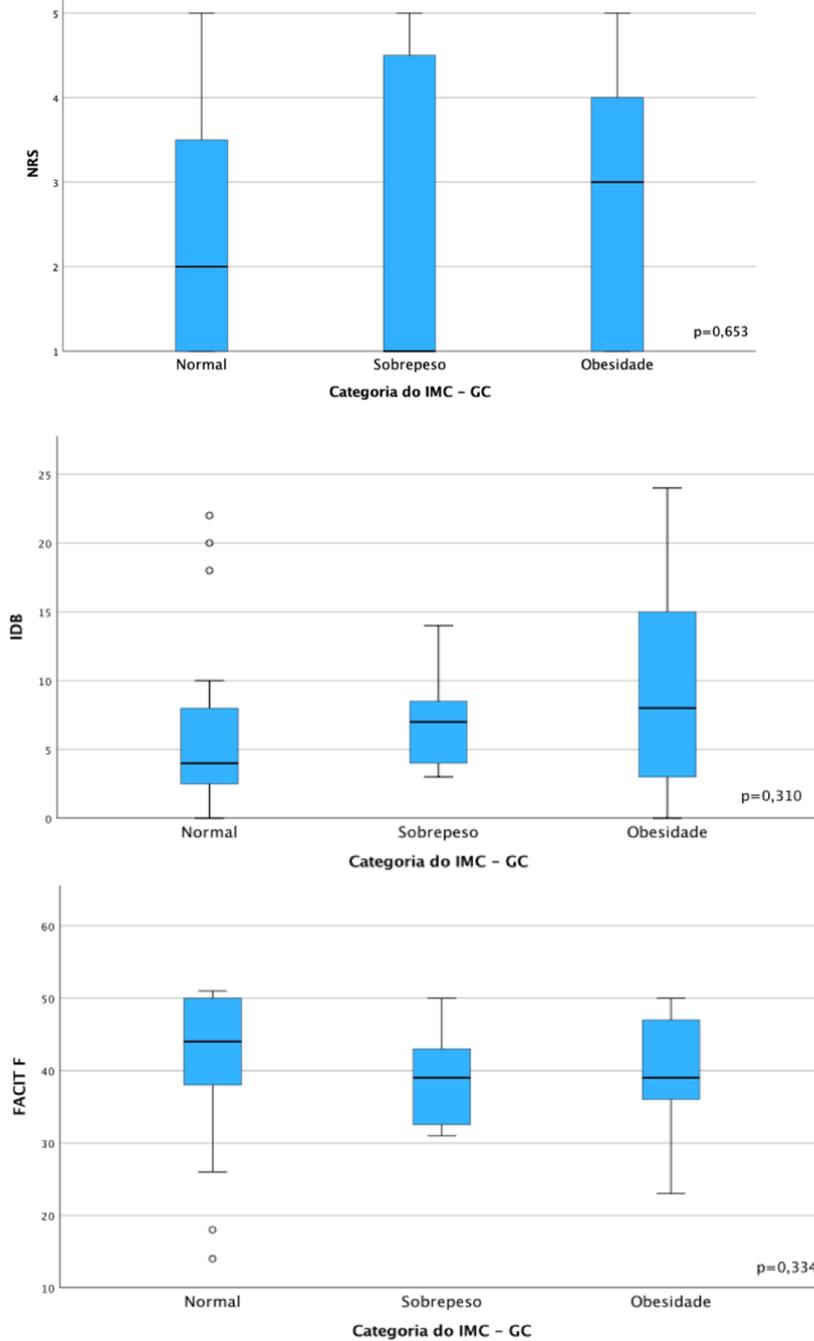
Não foi observada associação entre as medianas das escalas IDB, NRS, FACIT-F e FIQ-R com o IMC estratificado em eutrófico, sobrepeso e obesidade no GFM e das escalas IDB, NRS, FACIT-F no GC (Figura 4).

**Figura 4.** Associação entre IMC com qualidade do sono (NRS), grau de depressão (IDB), grau de fadiga (FACIT-F) e impacto da FM avaliado pelo FIQ-R no GFM (A) e com qualidade do sono (NRS), grau de depressão (ID.B) e grau de fadiga (FACIT-F) no GC (B).





(B)

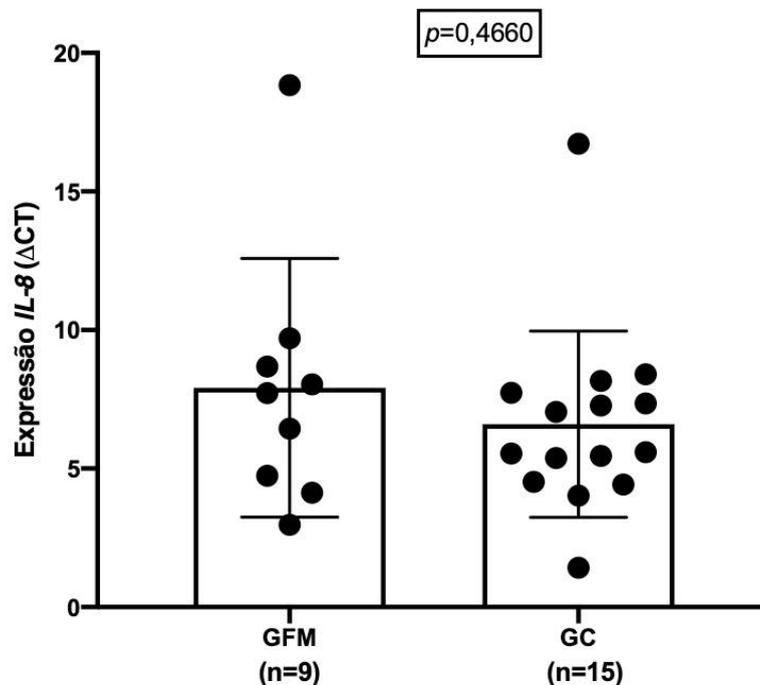


*NRS: Numeric Rating Scale of sleep quality; IMC: Índice de massa corpórea; IDB: Inventário de Depressão de Beck; IMC: Índice de massa corpórea; FACIT: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; IMC: Índice de massa corpórea; FIQ-R: Fibromyalgia Impact Questionnaire-Revised; IMC: Índice de massa corpórea*

Fonte: A autora (2023).

Na avaliação da expressão gênica de IL8, representada na figura 5, foram avaliadas 87 das 89 amostras, tendo duas sido excluídas por coagulação do sangue e impossibilidade de preparar o material para análise. Dentre as 87, 42 foram do GFM e 45 do GC. Foi obtida a expressão gênica em apenas 9 amostras do GFM e 15 do GC conforme figura 5. Não houve diferença significativa do delta-CT entre os grupos. Também não houve diferença significativa entre a expressão relativa entre os grupos, porém as 9 amostras do GFM estavam reguladas positivamente (*up regulated*) em relação às 15 do GC.

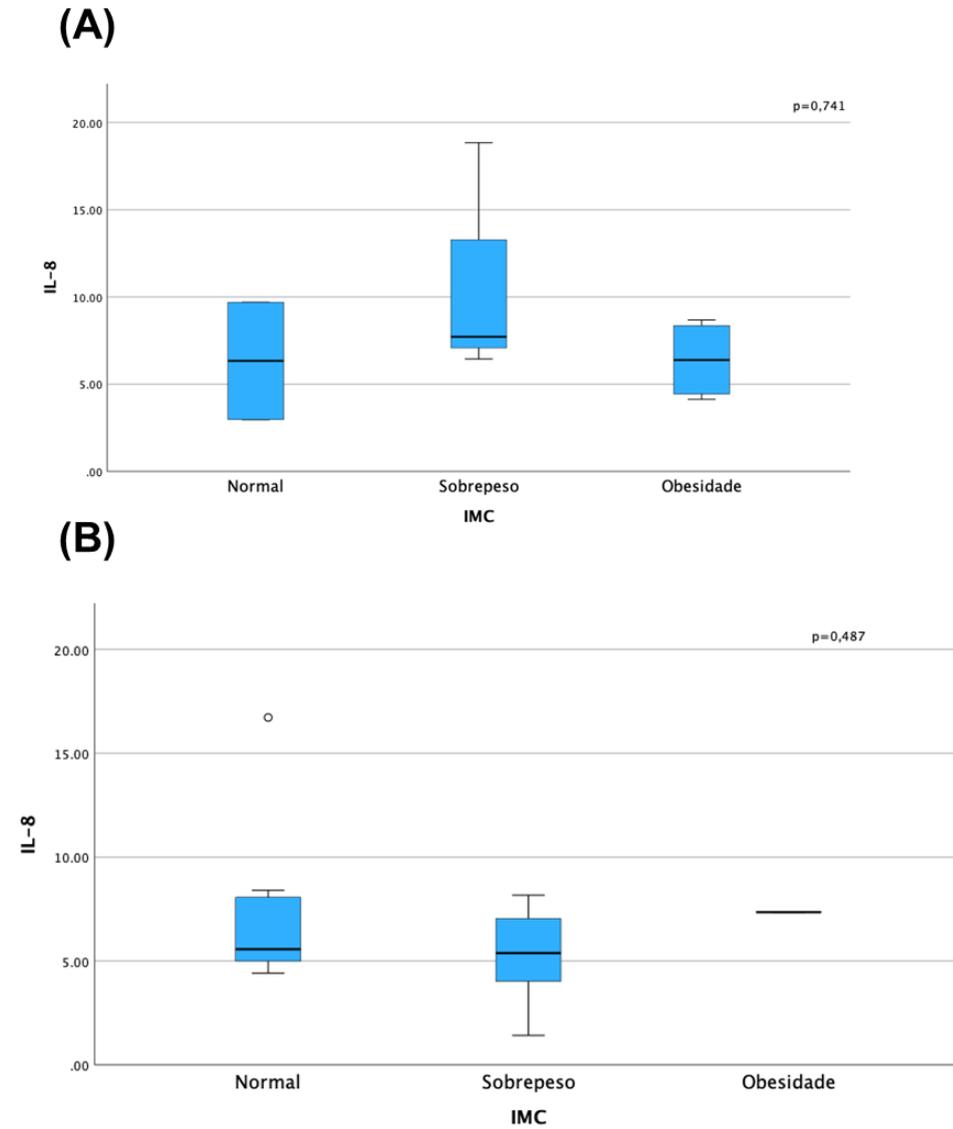
**Figura 5.** Expressão gênica de IL8 (deltaCT) no GFM (Grupo Fibromialgia) e no GC (Grupo Comparação).



Fonte: A autora (2023).

Não foi observada associação entre a expressão gênica de IL8 com relação ao valor do IMC (figura 6), NRS (figura 7), FIQ-R, FACIT-F (figura 8). Ao avaliar IL8 e exercício físico, foi observado que pacientes do GFM que não obtiveram expressão de IL8 eram os que praticavam menos exercício físico ( $p= 0,039$ ) conforme figura 9. Com relação a depressão observa-se que dentre o grupo com expressão de IL8 (GFM e GC), foram observados piores índices de depressão ( $p= 0,0026$ ) como vemos na figura 10 e 11.

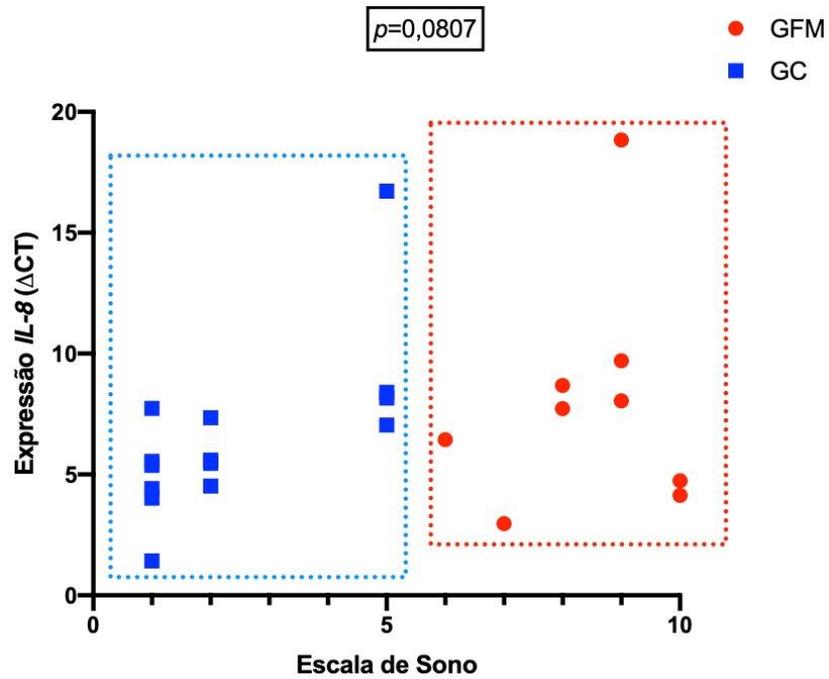
**Figura 6.** Associação da expressão gênica de IL8 (deltaCT) com IMC no grupo GFM (A) e no GC (B).



IMC: Índice de massa corpórea; GFM: Grupo Fibromialgia; GC: grupo comparação.

Fonte: A autora (2023).

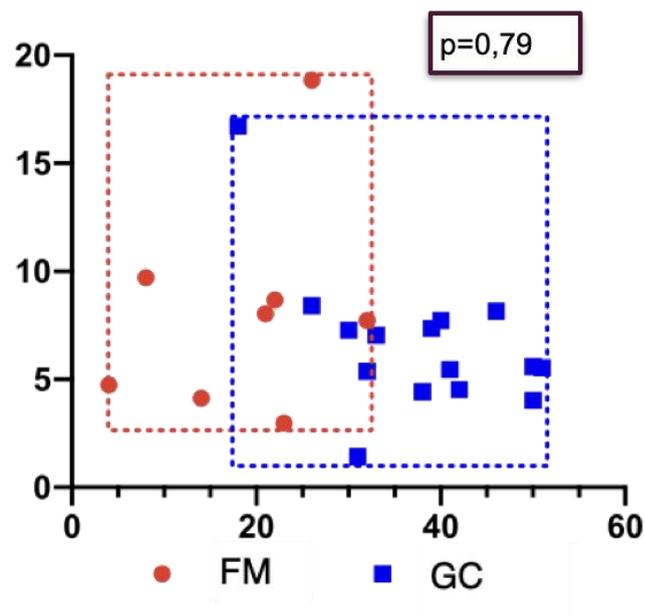
**Figura 7.** Associação entre expressão gênica da IL8 (deltaCT) com qualidade do sono medida através do NRS.



NRS: *Numeric Rating Scale of sleep quality*; GFM: Grupo Fibromialgia; GC: grupo comparação.

Fonte: A autora (2023).

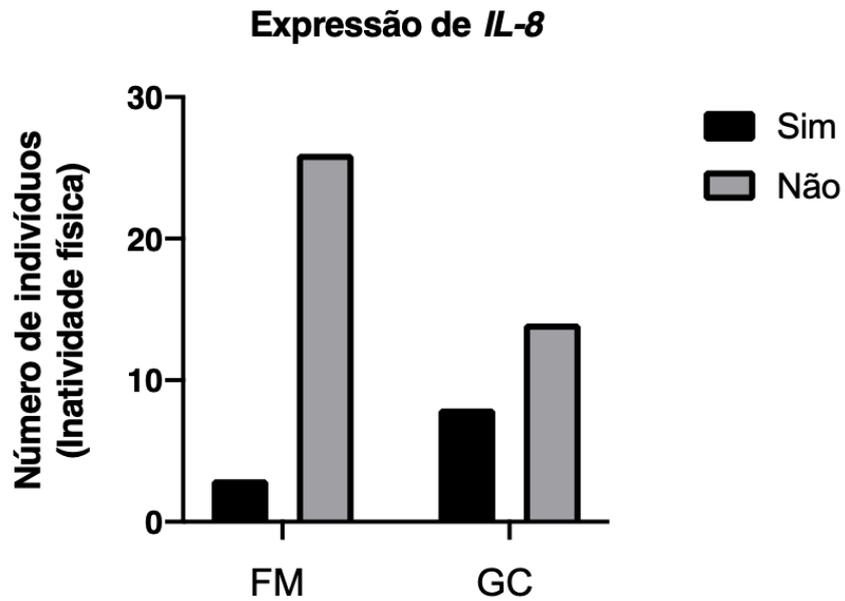
**Figura 8.** Associação entre expressão gênica da IL8 (deltaCT) com nível de fadiga avaliado pelo FACIT.



FM: Fibromialgia; GC: grupo comparação

Fonte: A autora (2023)

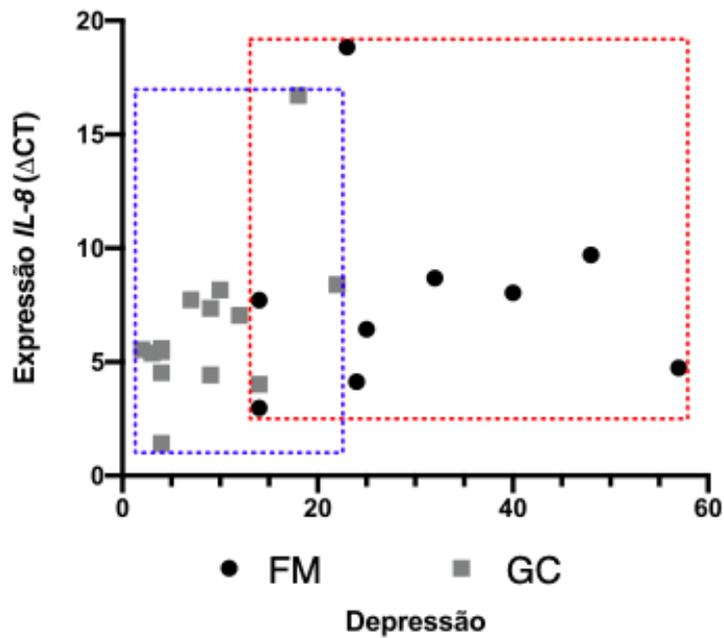
**Figura 9.** Associação entre expressão gênica da IL8 (deltaCT) com relação à prática de atividade física.



FM: Fibromialgia; GC: grupo comparação.

Fonte: A autora (2023).

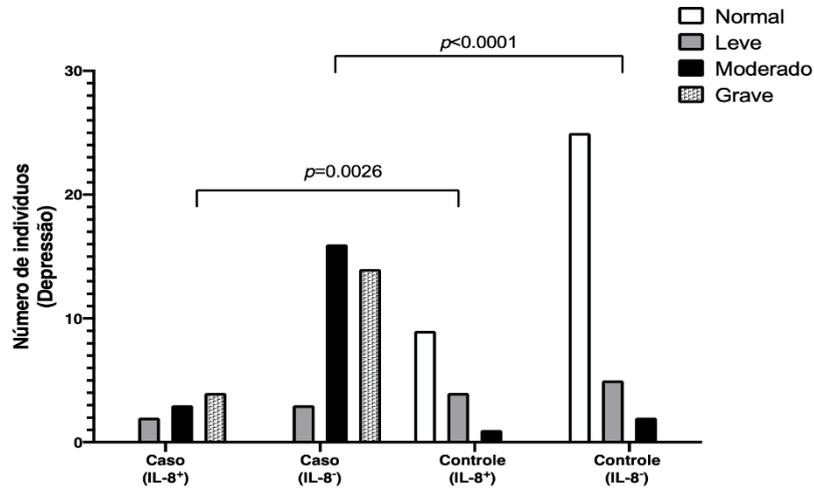
**Figura 10.** Associação entre expressão gênica da IL8 (deltaCT) com depressão avaliado pelo IDB.



FM: Fibromialgia; GC: grupo comparação

Fonte: A autora (2023).

**Figura 11.** Associação da expressão gênica de IL8 (deltaCT) com IDB estratificada em normal, leve, moderada e grave.



Fonte: A autora (2023).

No que se refere à prática de exercício físico, 70,5% no GFM não praticavam *versus* 46,6% do GC. Ao avaliar o exercício com as escalas, entre as pacientes com FM houve associação entre não fazer atividade física e piores índices de depressão ( $p= 0,019$ ). Houve associação, em ambos os grupos, entre piores índices de fadiga entre os indivíduos que não faziam atividade física (GC  $p= 0,052$  e FM  $p=0,004$ ). Em relação ao impacto da FM, houve maior mediana de FIQ-R entre os casos que não faziam atividade física ( $p=0,016$ ) como observa-se na tabela 3.

**Tabela 3.** Associação da prática de exercício física com as escalas de sono, fadiga e depressão estratificado pela condição de Fibromialgia.

<b>Características</b>	<b>Faz atividade física</b>	<b>Não faz atividade física</b>	<b>p-valor</b>
<b>Grupo Fibromialgia</b>			
Escala de sono Mediana (P <sub>25</sub> – P <sub>75</sub> )	9 (7,5- 9) 23 (14,5 – 29)	10 (8 - 10) 29,5 (25 – 36,5)	0,105 <b>0,017</b>
IDB – Mediana (P <sub>25</sub> – P <sub>75</sub> )	4 (33,3%)	1 (3,1%)	<b>0,019</b>
Classificação - Número (%)	5 (41,7%)	15 (46,9%)	
Depressão leve	3 (25%)	16 (50%)	
Depressão moderada	20,5 (13 – 25,5)	11 (7 – 16,5)	<b>0,004</b>
Depressão grave	79,3 (61,5 -85,5)	89,2 (81,2 – 95,9)	<b>0,016</b>
FACIT – Mediana (P <sub>25</sub> – P <sub>75</sub> )			
FIQ-R – Mediana (P <sub>25</sub> – P <sub>75</sub> )			
<b>Grupo Comparação</b>			
Escala de sono Mediana (P <sub>25</sub> – P <sub>75</sub> )	2 (1 – 3)	2 (1 – 5)	<b>0,265</b>
IDB – Mediana (P <sub>25</sub> – P <sub>75</sub> )	4 (3 – 6)	7 (4 – 10)	<b>0,028</b>
	14 (82,3%)	<b>18 (66,7%)</b>	<b>0,665</b>
Sem depressão	2 (11,8%)	7 (25,9%)	
Depressão leve			
Depressão moderada	<b>1 (5,9%)</b>	2 (7,4%)	
<b>FACIT – Mediana (P<sub>25</sub> – P<sub>75</sub>)</b>	44 (40 – 49)	39 (32 – 47)	<b>0,052</b>

IDB: Inventário de Depressão de Beck; FACIT: *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy*; FIQ-R: *Fibromyalgia Impact Questionnaire-Revised*

Fonte: A autora (2023).

## 7 DISCUSSÃO

No presente estudo, não foi observada diferença entre a expressão gênica de IL8 nas pacientes com FM comparadas com mulheres sem FM, e, embora a expressão tenha ocorrido em um maior número de indivíduos sem FM, no GFM a expressão estava *up regulated* com relação ao GC. Em relação ao impacto da expressão gênica da IL8 sobre os sintomas da FM, foi observada associação com piores escores de depressão pelo IDB ( $p= 0,002$ ). Não foi observada associação da expressão gênica de IL8 com FIQ-R, distúrbio do sono, IMC ou fadiga.

Nosso trabalho mostra que não existe uma maior frequência na expressão da interleucina 8 em indivíduos com FM, muito menos que essa expressão esteja associada com piora na doença, já que não houve associação com FIQ-R, onde são avaliados vários parâmetros clínicos da FM, inclusive a dor. No entanto, as pacientes com FM estavam *up regulated*, o que representa uma maior expressão no grupo FM. Como não existe *cut off* da expressão gênica na literatura, avalia-se o resultado observando o número de deltaCT em relação ao grupo de pacientes sem FM. Esse dado revela que há um estímulo maior de expressar o gene da IL8 na FM, podendo existir uma resposta imunológica induzindo produção de IL8. No entanto, não podemos afirmar que esse RNA mensageiro será convertido em proteína, já que existem vários mecanismos de regulação pós-transcricional. Ou seja, observar que existe aumento no estímulo de expressar IL8 não significa que esta interleucina estará de fato mais elevada a nível sérico. Seria de grande valor estudar ao mesmo tempo expressão gênica e nível sérico para entender se estar "*up regulated*" na expressão quer dizer exatamente ter IL8 elevada no sangue e a partir disso saber a importância de estudar expressão gênica de IL8 na FM.

Não houve diferença em indivíduos obesos, onde esperávamos aumento da IL8 diante do estado inflamatório gerado pela obesidade onde já se conhece o aumento de várias interleucinas séricas e da PCR. Observamos que, independentemente do tufismo, não ocorreu aumento da expressão de IL8, o que pode representar que a obesidade, a depender do grau, não ativa expressão gênica, mas tem a capacidade de gerar interleucina em grande quantidade no sangue periférico. Estes resultados podem mostrar que deve existir um comportamento diferente entre as doenças com relação à expressão gênica e o nível sérico, inclusive porque existe mais de uma via de estímulo para produção de IL8.

Estes resultados não podem ser comparados com outros estudos na literatura, pois fazendo busca no PUBMED, até o momento, não há pesquisas sobre expressão gênica, mas sim dosagem sérica (no plasma) e no LCR da interleucina 8 em pacientes com FM. Ao comparar nosso estudo com os anteriores que analisam dosagem plasmática da IL8, existem resultados tanto que corroboram o presente estudo como resultados contrários. A primeira metanálise feita sobre IL8 em 2011, demonstrou aumento de Interleucina 6 e 8 no grupo FM (UÇEYLER; HÄUSER; SOMMER, 2011). Após esta revisão, outros estudos encontraram também aumento dos níveis periféricos de IL8 (RODRIGUEZ-PINTÓ *et al.*, 2014; MENDIETA *et al.*, 2016; MIYOSHI *et al.*, 2008) e também aumento desta interleucina no líquido cefalorraquidiano (KADETOFF *et al.*, 2012). Um estudo brasileiro em 2016 avaliou IL8 e outras citocinas e não encontrou aumento das mesmas ou associação com gravidade da doença, avaliada pelo FIQ-R, ou com depressão (RANZOLIN; DUARTE; BREDEMEIER, 2016).

Mais recentemente, em 2021, uma metanálise mostrou aumento dos níveis séricos de IL8 nos pacientes com FM comparados ao grupo de pessoas sem FM (O'MAHONY *et al.*, 2021). No entanto, diversos trabalhos não encontram esta diferença, sendo o mais recente em 2021, que avaliou vários marcadores, onde a IL8 não se mostrou diferente entre pacientes com FM e saudáveis (DOLCINO *et al.*, 2020). Além dos estudos contraditórios, inclusive dentro do mesmo grupo de pesquisa, as revisões sistemáticas recentes mostram estudos muito pequenos (com menos de 20 pacientes) e sem rigor nos critérios de exclusão como infecção, tornando a avaliação sérica pouco confiável. Outro fator importante que dificulta a comparação com os dados do presente estudo é a forma de avaliar a interleucina (sua medição sérica) onde sabidamente existe muita interferência, grandes variações durante o dia, podendo alterar com infecção e uso de medicações.

Avaliando expressão gênica com obesidade, distúrbio do sono, FIQ-R e exercício físico, não foi evidenciada associação. Na literatura existem estudos que avaliam dosagem sérica, tendo alguns trabalhos demonstrado associação de melhores índices do FIQ-R e menores valores de IL8 no plasma (BOTE *et al.*, 2014). Não há relato sobre nível de expressão gênica relacionado ao FIQ-R, FACIT ou IMC.

No presente estudo, não foi observada diferença entre trofismo através do IMC e expressão de IL8. Na literatura, existe relato da relação de obesidade com avaliação sérica da IL8, mostrando que pacientes com FM e IMC elevado (sobrepeso e

obesidade) tem índices maiores de IL8 na avaliação do sangue periférico (XIAO; HAYNESS; MICHALEK, 2013), porém não existe dados associando obesidade com expressão gênica de IL8.

Além disso, outros estudos demonstram níveis séricos elevados de IL8 em pacientes com obesidade e redução destes níveis após a prática de atividade física regular, como demonstrado em 2016, em um estudo comparando interleucina e grau de atividade física, onde observou-se que quanto mais intenso o exercício, ocorria uma maior diminuição de IL8 em pacientes com FM e obesidade (DORNELAS *et al.*, 2016). No nosso estudo, foi visto que no GC, os pacientes que apresentaram expressão da IL8 não praticam atividade física ( $p= 0,039$ ). No entanto, a prática de atividade física não influenciou na frequência de expressão de IL8 do grupo FM.

Com relação ao grau de fadiga, avaliado pelo FACIT, não foi vista associação entre ter mais fadiga e apresentar expressão de IL8. Na literatura não existe avaliação semelhante comparando expressão gênica com fadiga na população com FM. Há trabalhos, porém, com fadiga e expressão gênica de IL8 e IL10 em outras patologias como câncer, mostrando associação significativa na expressão e piora não apenas da fadiga, mas também de dor e depressão dos pacientes com câncer (REYES-GIBBY *et al.*, 2013).

Avaliando IDB, há diferença no número de indivíduos com depressão moderada e IL8, ou seja, pacientes que expressaram IL8 encontravam-se com maior frequência na classificação de depressão moderada ( $p = 0,002$ ). Este dado difere de outro estudo que avaliou IL8 e IL6 na população com FM, utilizando dosagem sérica, onde não foi vista associação com distúrbio do humor (MENDIETA *et al.*, 2016).

Na análise do IMC com as variáveis depressão, fadiga e sono, o presente estudo não demonstrou diferença significativa, enquanto outros estudos apontam correlação de depressão e fadiga com obesidade (APARICIO *et al.*, 2011, CORREA-RODRÍGUEZ *et al.*, 2019). No entanto, estudo mais recente com 239 pacientes com e sem FM, utilizando a mesma escala (Inventário de Depressão de Beck) não demonstrou relação entre depressão e obesidade, observando, porém, relação da prática de atividade física com menor nível de depressão (SERPAS; ZETTEL-WATSON; CHERRY, 2021).

Com relação ao controle da doença, avaliado pelo FIQ-R, pode-se inferir que, se houvesse uma amostra maior de pacientes, poderia ser encontrado relação com IMC, pois apresentou  $p= 0,082$ . Este dado corrobora com outros trabalhos que

demonstraram associação de piora do FIQ-R e outras escalas de dor com IMC mais alto. Um estudo recente em 2021 avaliou 2339 pacientes com FM separados em dois grupos: baixo peso e eutróficos *versus* sobrepeso e obesidade, concluindo que no grupo sobrepeso e obesidade os valores de FIQ-R eram muito maiores (ATZENI *et al.*, 2021).

No que se refere à atividade física, componente importante para tratamento da Obesidade e da Fibromialgia, mais da metade do grupo FM não praticava nenhum exercício físico, *versus* 41% do grupo controle. Houve associação entre praticar atividade física e ser eutrófico e foi confirmada associação com piora da depressão pelo IDB ( $p= 0,019$ ) além de piores índices no FACIT e FIQ-R entre aqueles que não faziam nenhum exercício físico. Este dado corrobora resultado de um ensaio clínico randomizado onde pacientes com FM foram divididos em grupos com programa de atividade física aeróbica (caminhada), resistido (musculação) e no grupo sem acompanhamento de atividade física, mostrando que os que faziam exercício tiveram valor do FIQ-R significativamente menor ( $p < 0,01$ ), sendo que o grupo de caminhada apresentou valores ainda menores comparado ao exercício resistido (KAYO *et al.*, 2012). Em nosso estudo, tivemos apenas uma paciente que fazia exercício resistido, não podendo comparar se houve diferença entre as modalidades. Uma revisão guarda-chuva, publicada em 2020, que analisou 37 revisões sistemáticas, mostrou que exercício aeróbico e treino de força muscular são os tratamentos não farmacológicos mais usados na FM, existindo evidência forte de que atividade física adaptada reduz percepção de dor e melhora na qualidade de vida dos pacientes com FM (MASQUELIER; D'HAERYERE, 2021).

Algumas limitações devem ser consideradas neste estudo, como a amostra pequena de pacientes e a possibilidade de diferença socioeconômica entre o grupo FM e GC. Esta diferença pode refletir aspectos nutricionais, nível de estresse, acesso à saúde e interferir no valor da IL8. Além da composição da amostra, devemos ressaltar que a escala de sono é uma pergunta que se refere ao último dia de sono, o que mascara a avaliação geral do sono por considerar apenas um dia e ser um autorrelato, podendo ter fatores de confusão para esta nota. Alguns trabalhos utilizam dispositivos para avaliar qualidade do sono de maneira mais objetiva.

Outra limitação foi não ter avaliado o valor sérico da IL8 para entender se há diferença entre expressão gênica e valor no plasma periférico, entender melhor se há variação da expressão e do nível plasmático, inclusive para poder comparar com os

dados da literatura.

## 8 CONCLUSÕES

No presente estudo, concluímos que não há diferença na frequência de expressão gênica da IL8 ao comparar GFM e GC, porém o GFM está *up regulated* com relação ao GC.

Ter expressão gênica de IL8 não teve associação com sono, fadiga, obesidade e FIQ-R entre pacientes com FM, porém ocorreu associação de expressar IL8 e ter depressão moderada. No GC não houve associação de expressão IL8 e os parâmetros clínicos: sono, fadiga, depressão e IMC.

Pacientes com FM têm maior frequência de obesidade com tendência de associação com níveis mais altos do FIQ-R, porém o valor do IMC não teve associação com piores índices de sono, fadiga, depressão e expressão de IL8.

## REFERÊNCIAS

- ANG, D. C. *et al.* MCP-1 and IL-8 as pain biomarkers in fibromyalgia: a pilot study. **Pain medicine**, [s.l.], v. 12, n. 8, p. 1154–1161, 2011.
- ANTONOPOULOS, A. S. *et al.* From the BMI paradox to the obesity paradox: the obesity-mortality association in coronary heart disease. **Obesity Reviews: an Official Journal of the International Association for the Study of Obesity**, [s.l.], v. 17, n. 10, p. 989-1000, 2016.
- ARNOLD, L. M. *et al.* AAPT Diagnostic Criteria for Fibromyalgia. **J Pain**, [s.l.], v. 20, n. 6, p. 611-628, 2019.
- ATZENI, F. *et al.* The association between body mass index and fibromyalgia severity: data from a cross-sectional survey of 2339 patients. **Rheumatology advances in practice**, [s.l.], v. 5, n. 1, p. 1-9, 2021.
- AUGET, T. *et al.* Relationship between IL-8 circulating levels and TLR2 hepatic expression in women with morbid obesity and nonalcoholic steatohepatitis. **International Journal Molecular Science**, [s.l.], v. 1, p. 1-9, 2020.
- BAZZICHI, L. *et al.* Cytokine patterns in fibromyalgia and their correlation with clinical manifestations. **Clinical and Experimental Rheumatology**, [s.l.], v. 25, n. 2, p. 225-230, 2007.
- BESWICK, A. D. *et al.* What proportion of patients report long-term pain after total hip or knee replacement for osteoarthritis? A systematic review of prospective studies in unselected patients. **BMJ Open**, [s.l.], v. 2, n. 1, p. e000435, 2012.
- BHARGAVA, J.; HURLEY, J. A. **Fibromyalgia**. *In*: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2022.
- BOTE, M. E. *et al.* An exploratory study of the effect of regular aquatic exercise on the function of neutrophils from women with fibromyalgia: role of IL-8 and noradrenaline. **Brain, behavior, and immunity**, [s.l.], v. 39, p. 107-112, 2014.

BUSCH, A. J. *et al.* Exercise for fibromyalgia: a systematic review. **The Journal of rheumatology**, [s.l.], v. 35, n. 6, p. 1130-1144, 2008.

CORREA-RODRÍGUEZ, M. *et al.* The Association of Body Mass Index and Body Composition with Pain, Disease Activity, Fatigue, Sleep and Anxiety in Women with Fibromyalgia. **Nutrients**, [s.l.], v. 11, n. 5, p. 1193, 2019.

CUNHA, F. Q. *et al.* Interleukin-8 as a mediator of sympathetic pain. **British Journal of Pharmacology**, [s.l.], v. 104, p. 765-767, 1991.

DOLCINO, M. *et al.* Gene Expression Profiling in Fibromyalgia Indicates an Autoimmune Origin of the Disease and Opens New Avenues for Targeted Therapy. **Journal of clinical medicine**, [s.l.], v. 9, p. 10-14, 2020.

D'ONGHIA, M. *et al.* Fibromyalgia and obesity: A comprehensive systematic review and meta-analysis. **Seminars in arthritis and rheumatism**, [s.l.], v. 51, n. 2, p. 409-424, 2021.

GALVEZ-SÁNCHEZ, C. M.; REYES-DEL PASO, G. A. Diagnostic Criteria for Fibromyalgia: Critical Review and Future Perspectives. **Journal of clinical medicine**, [s.l.], v. 9, n. 4, p. 1219-20, 2020.

GOMES-OLIVEIRA, M. H. *et al.* Validation of the Brazilian Portuguese version of the Beck Depression Inventory-II in a community sample. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, São Paulo, v. 34, n. 4, p. 389-394, 2012.

GRACE, P. M. *et al.*, Adoptive transfer of peripheral immune cells potentiates allodynia in a graded chronic constriction injury model of neuropathic pain. **Brain, Behavior and Immunity**, [s.l.], v. 25, n. 3, p. 503-513, 2011.

GOLDENBERG, D. L.; BURCKHARDT, C.; CROFOORD, L. Management of fibromyalgia syndrome. **The journal of American Medical Association**, Barcelona, v. 292, n. 19, p. 2388-2395, 2004.

GÜR, A.; OKTAYOGLU, P. Central Nervous System Abnormalities in Fibromyalgia and Chronic Fatigue Syndrome: New Concepts in Treatment. **Current Pharmaceutical Design**, [s.l.], v. 14, n. 13, p. 1274-1294, 2008.

HAWKINS, R. A. Fibromyalgia: a clinical update. **The Journal of the American Osteopathic Association**, [s.l.], v. 113, n. 9, p. 680-689, 2013.

HEYMANN, R. E. *et al.*, Consenso Brasileiro do Tratamento da Fibromialgia. **Revista Brasileira de Reumatologia**, Rio de Janeiro, v. 50, n. 1, p. 56-66, 2010.

JACOMINI, L. C. L.; SILVA, N. A. Disautonomia: um conceito emergente de Síndrome de Fibromialgia. **Revista Brasileira de Reumatologia**, São Paulo, v. 47, n. 5, p. 1-9, 2007.

JAHAN, F. *et al.* Fibromyalgia Syndrome: an overview of pathophysiology, diagnosis and management. **Oman Medical Journal**, [s.l.], v. 27, n. 3, p. 192-195, 2012.

JI, R. R.; CHAMESSIAN, A.; ZHANG, YU-QIU. Pain regulation by non-neuronal cells and inflammation. **Science**, [s.l.], v. 354, n. 6312, p. 572-577, 2016.

JONES, G. T. *et al.*, The prevalence of fibromyalgia in the general population: a comparison of the American College of Rheumatology 1990, 2010, and modified 2010 classification criteria. **Arthritis Rheumatology**, [s.l.], v. 67, n. 2, p. 568-75, 2015.

KADETOFF, D. *et al.* Evidence of central inflammation in fibromyalgia-increased cerebrospinal fluid interleukin-8 levels. **Journal of Neuroimmunology**, [s.l.], v. 242, n. 1-2, p. 33-38, 2012.

KAYO, A. H. *et al.* Effectiveness of physical activity in reducing pain in patients with fibromyalgia: a blinded randomized clinical trial. **Rheumatology International**, [s.l.], v. 32, p. 2285-2292, 2012.

KIM, C. S.; PARK, H. S.; KAWADA, T. *et al.* Circulating levels in human obese subjects and associated with obesity-related parameters. **International Journal of Obesity**, London, v. 30, n. 9, p.1347-1355, 2006.

KOBAYASHI, Y. *et al.* Macrophage-T cell interactions mediate neuropathic pain through the glucocorticoid-induced tumor necrosis factor ligand system. **Journal of Biological Chemistry**, [s.l.], v. 290, n. 20, p.12603-13, 2015.

KROCK, E.; MILLECAMPS, M.; ANDERSON, K. M. *et al.* Interleukin-8 as a therapeutic target for chronic low back pain: Upregulation in human cerebrospinal fluid and pre-clinical validation with chronic reparixin in the SPARC-null mouse model. **EBioMedicine**, [s.l.], v. 43, n. 487-500, 2019.

LOGGIA, M. L. *et al.* Disrupted brain circuitry for pain-related reward/punishment in fibromyalgia. **Arthritis & rheumatology**, [s.l.], v. 66, n. 1, p. 203-212, 2014.

LUPI, J. B. *et al.* Brazilian Portuguese version of the Revised Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQR-Br): cross-cultural validation, reliability, and construct and structural validation. **Journal Disability and Rehabilitation**, Oxfordshire, v. 39, n. 16, p. 1650-1663, 2017.

MASQUELIER, E.; D'HAYERE. Journal Physical activity in the treatment of fibromyalgia. **Joint Bone Spine**, [s.l.], v. 88, n. 5, p.123-35, 2021.

MENDIETA, D. *et al.* IL-8 and IL-6 primarily mediate the inflammatory response in fibromyalgia patients. **Journal of Neuroimmunology**, [s.l.], v. 290 p. 22-5, 2016.

MIYOSHI, K., *et al.* Interleukin-18-mediated microglia/astrocyte interaction in the spinal cord enhances neuropathic pain processing after nerve injury. **Journal of Neuroscience**, [s.l.], v. 28, n. 48, p. 12775-87, 2008.

NEUMANN, L. *et al.* A cross-sectional study of the relationship between body mass index and clinical characteristics, tenderness measures, quality of life, and physical functioning in fibromyalgia patients. **Clinical Rheumatology**, [s.l.], v. 27, p. 1543-1547, 2008.

ORTEGA, E. *et al.* Exercise in fibromyalgia and related inflammatory disorders: Known effects and unknown chances. **Exercise Immunology Review**, [s.l.], v. 15, p. 42-65, 2009.

OLESEN, S. S. *et al.* Descending inhibitory pain modulation is impaired in patients with Chronic Pancreatitis. **Clinical Gastroenterology and Hepatology**, [s.l.], v. 8, p. 724-730, 2010.

O'MAHONY, L. F. *et al.* Is fibromyalgia associated with a unique cytokine profile? A systematic review and meta-analysis. **Rheumatology**, England, v. 60, n. 6, p. 2602-2614, 2021.

OKIFUJI, A. *et al.* Relationship Between Fibromyalgia and Obesity in Pain, Function, Mood, and Sleep. **The Journal of Pain**, [s.l.], v. 11, n. 12, p. 1329-37, 2010.

OLIVEIRA JÚNIOR, J.; ALMEIDA, M. O tratamento atual da fibromialgia. **Brazilian Journal of pain**, São Paulo, v. 1, n. 3, p. 255-262, 2018.

PAIVA, E. S. *et al.* A Brazilian Portuguese version of the Revised Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQR): a validation study. **Clinical Rheumatology**, [s.l.], v. 32, n. 8, p. 1199-1206, 2013.

PUMA, C. *et al.* The chemokine interleukin-8 acutely reduces Ca(2+) currents in identified cholinergic septal neurons expressing CXCR1 and CXCR2 receptor mRNAs. **Journal of Neurochemistry**, [s.l.], n. 78, v. 5, p. 960-971, 2001.

QUEIROZ, L. P. Worldwide epidemiology of Fibromyalgia. **Current Pain and Headache reports**, [s.l.], v. 17, n. 8, p.43, 2013.

RANZOLIN, A.; DUARTE, A. L.; BREDEMEIER, M. *et al.* Evaluation of cytokines, oxidative stress markers and brain-derived neurotrophic factor in patients with fibromyalgia - A controlled cross-sectional study. **Cytokine**, [s.l.], v. 84, p. 25-28, 2016.

RAOOF, R. *et al.* Divergent roles of immune cells and their mediators in pain. **Rheumatology**, England, v. 57, n. 3, p. 429-440, 2018.

REYES-GIBBY, C. C. *et al.* Genetic variations in interleukin-8 and interleukin-10 are associated with pain, depressed mood, and fatigue in lung cancer patients. **Journal of Pain and Symptom Management**, [s.l.], v.46, n. 2, p.161-172, 2013.

RODRIGUEZ-PINTÓ, I. *et al.* Fibromyalgia and cytokines. **Immunology Letters**, [s.l.], v. 161, n. 2, p. 200-203, 2014.

ROSS, R. L. *et al.* Preliminary evidence of increased pain and elevated cytokines in fibromyalgia patients with defective growth hormone response to exercise. **The Open Immunology Journal**, [s./], v. 3, p. 9-18, 2010.

SANTOS JUNIOR, E. P.; MARSON, P. G.; NEPOMUCENO, V. R. Estudo epidemiológico da fibromialgia em ambulatório municipal de reumatologia no Estado do Tocantins. **Revista Cereus**, Tocantins, v. 12, n. 3, p. 259-271, 2020.

SIRACUSA, R.; PAOLA, R. D.; CUZZOCREA, S. Fibromyalgia: Pathogenesis, Mechanisms, Diagnosis and Treatment Options Update. **International Journal of Molecular Sciences**, [s./], v. 22, p. 3891, 2021.

SERPAS, D. G.; ZETTEL-WATSON, L.; CHERRY, B. J. Fibromyalgia status and depressive symptoms are linked to body mass index and physical performance in mid to late life. **Psychology, Health & Medicine**, [s./], v. 28, n. 5, p. 1230-1243, 2021.

SOUZA, J. B. *et al.* Escola Inter-relacional de Fibromialgia: aprendendo a lidar com a dor: estudo clínico randomizado. **Revista Brasileira de Reumatologia**, São Paulo, v. 48, n. 4, p. 218-225, 2008.

STAUD, R.; ROBINSON, M. E.; PRICE, D. D. Temporal summation of second pain and its maintenance are useful for characterizing widespread central sensitization of fibromyalgia patients. **Journal of Pain**, [s./], v. 8, p. 893-901, 2007.

THEADOM, A.; CROPLEY, M.; HUMPHREY, K. L. Exploring the role of sleep and coping in quality of life in fibromyalgia. **Journal of Psychosomatic Research**, [s./], v. 62, n. 2, p. 145-151, 2007.

TIMMERMAN, G. M.; CALFA, N. A.; STUIFBERGEN, A. K. Correlates of body mass index in women with fibromyalgia. **Journal of Orthopaedic Nursing**, [s./], v. 32, n. 2, p. 113-9, 2013.

UÇEYLER, N.; HÄUSER, W.; SOMMER, C. Systematic review with meta-analysis: cytokines in fibromyalgia syndrome. **BMC Musculoskeletal Disorders**, [s./], v. 12, n. 1, p. 245-8, 2011.

VAN WEST, D.; MAES, M. Neuroendocrine and immune aspects of fibromyalgia. **BioDrugs**, [s.l.], v. 15, n. 8, p. 521-531, 2001.

WALLACE, D. *et al.* Cytokines play an aetiopathogenetic role in fibromyalgia: a hypothesis and pilot study. **Rheumatology**, [s.l.], v. 40, n. 7, p. 743-749, 2001.

WOLFE, F. *et al.* The American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity. **Arthritis Care Research**, [s.l.], v. 62, n. 5, p. 600-10, 2010.

WOLFE, F. *et al.* Fibromyalgia criteria and severity scales for clinical and epidemiological studies: a modification of the ACR preliminary diagnostic criteria for Fibromyalgia. **The Journal Rheumatology**, [s.l.], v. 38, n. 6, p. 1113-1122, 2011.

WOLFE, F. *et al.* Revisions to the 2010/2011 fibromyalgia diagnostic criteria. **Seminars in Arthritis and Rheumatism**, [s.l.], v. 46, n. 3, p. 319-29, 2016.

WYLDE, V. *et al.* Persistent pain after joint replacement: prevalence, sensory qualities, and postoperative determinants. **Pain**, [s.l.], v. 152, n. 3, p. 566-72, 2011.

XIAO, Y.; HAYNESS, W. L.; MICHALEK, J. E. Elevated serum high-sensitivity C-reactive protein levels in fibromyalgia syndrome patients correlate with body mass index, interleukin-6, interleukin-8, erythrocyte sedimentation rate. **Rheumatology International**, [s.l.], v. 33, n. 5, p. 1259-64, 2013.

ZUMPANO, C. E. **Tradução, adaptação transcultural e validação do Banco de Itens Saúde Global do Patient-Reported Outcomes Measurement Information System para a Língua Portuguesa**. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) - Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, 2015.

## APÊNDICE A - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO-UFPE  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE – PPGCS

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO  
(PARA MAIORES DE 18 ANOS OU EMANCIPADOS - Resolução 466/12)

Convidamos o (a) Sr. (a) para participar como voluntário (a) da pesquisa **AVALIAÇÃO DOS NÍVEIS DE INTERLEUCINA 8 EM PACIENTES COM FIBROMIALGIA E CORRELAÇÃO COM: DEPRESSÃO, DISTÚRBO DO SONO, FADIGA E IMC**, sob a responsabilidade da pesquisadora CAROLINA DIAS DA SILVA AMORIM, Telefone: (81) 9.8867.6390, e-mail: [carol.diiias@hotmail.com](mailto:carol.diiias@hotmail.com), e orientação da Dra. Claudia Diniz Lopes Marques. Telefone: (81) 9.9294-5459, e-mail: [claudia.reumatologia@gmail.com](mailto:claudia.reumatologia@gmail.com) e co-orientação da Dra. Aline Ranzolin.

Caso este Termo de Consentimento contenha informações que não lhe sejam compreensíveis, as dúvidas podem ser tiradas com o entrevistador e apenas ao final, quando todos os esclarecimentos forem dados, caso concorde com a realização do estudo, pedimos que rubrique as folhas e assine ao final deste documento, que está em duas vias, uma via lhe será entregue e a outra ficará com o pesquisador responsável. Caso não concorde, não haverá danos algum para você, bem como será possível retirar o consentimento a qualquer momento, também sem nenhuma penalidade.

### INFORMAÇÕES SOBRE A PESQUISA:

A pesquisa tem como objetivo geral avaliar diferença entre os níveis de interleucina 8 (IL8) nos pacientes com fibromialgia e grupo controle de pacientes saudáveis. Como objetivo secundário, avaliar a correlação dos níveis de interleucina com os principais sintomas da doença: dor, distúrbio do sono, humor e fadiga.

A coleta de dados será realizada através de questionários sobre dor, sono, desempenho na qualidade de vida, fadiga e cognição. Além da coleta clínica será feita coleta única de sangue por profissional capacitado sendo necessário apenas 10 mL. Os pacientes serão avaliados nos ambulatórios de reumatologia, pela equipe que fará os questionários e pela equipe de coleta de sangue.

## 1. RISCOS:

- Constrangimento na avaliação com questionários quando os indivíduos irão responder sobre suas limitações funcionais, sintomas de humor e cognitivos. Será minimizado qualquer tipo de constrangimento, pois o profissional irá esclarecer ao paciente que não serão divulgadas as informações, só permanecerá na sala apenas os avaliadores, com o mínimo de pessoas necessárias para o procedimento.
- Dor temporária no momento da punção ou logo após e eventual formação de um pequeno hematoma ou equimose no local. Será minimizado aplicando crioterapia no local de punção

## 2. BENEFÍCIOS:

- Contribuição à ciência e ao melhor conhecimento da fibromialgia.
- Consulta adicional sem custos ao seu calendário rotineiro para coleta de dados e de material sérico, onde também poderá esclarecer dúvidas e, eventualmente, relatar alguma queixa médica, que será tratada.

Todas as informações desta pesquisa serão confidenciais e serão divulgadas apenas em eventos ou publicações científicas, não havendo identificação dos voluntários, a não ser entre os responsáveis pelo estudo, sendo assegurado o sigilo sobre a sua participação. Os dados coletados nesta pesquisa (questionário, entrevistas), ficarão armazenados em (pastas de arquivo no computador pessoal), sob a responsabilidade da pesquisadora Carolina Dias da Silva no endereço acima informado, pelo período de mínimo 5 anos.

Nada lhe será pago e nem será cobrado para participar desta pesquisa, pois a aceitação é voluntária, mas fica também garantida a indenização em casos de danos, comprovadamente decorrentes da participação na pesquisa, conforme decisão judicial ou extrajudicial. Se houver necessidade, as despesas para a sua participação serão assumidas pela pesquisadora.

Em caso de dúvidas relacionadas aos aspectos éticos deste estudo, você poderá consultar o Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos da

UFPE no endereço: (Avenida da Engenharia s/n – 1º Andar, sala 4 - Cidade Universitária, Recife-PE, CEP: 50740-600, Tel.: (81) 2126.8588 – e-mail: [cepccs@ufpe.br](mailto:cepccs@ufpe.br)).

---

(assinatura do pesquisador)

CONSENTIMENTO DA PARTICIPAÇÃO DA PESSOA COMO VOLUNTÁRIO (A)

Eu, \_\_\_\_\_, CPF \_\_\_\_\_, abaixo assinado, após a leitura (ou a escuta da leitura) deste documento e de ter tido a oportunidade de conversar e ter esclarecido as minhas dúvidas com o pesquisador responsável, concordo em participar do estudo **AVALIAÇÃO DOS NÍVEIS DE INTERLEUCINA 8 EM PACIENTES COM FIBROMIALGIA E CORRELAÇÃO COM: DEPRESSÃO, DISTÚRBO DO SONO, FADIGA E IMC**, como voluntário(a). Fui devidamente informado(a) e esclarecido(a) pelo(a) pesquisador(a) sobre a pesquisa, os procedimentos nela envolvidos, assim como os possíveis riscos e benefícios decorrentes de minha participação. Foi-me garantido que posso retirar o meu consentimento a qualquer momento, sem que isto leve a qualquer penalidade (ou interrupção de meu acompanhamento/assistência/tratamento).

Local e data \_\_\_\_\_

Assinatura do participante: \_\_\_\_\_

Presenciamos a solicitação de consentimento, esclarecimentos sobre a pesquisa e o aceite do voluntário em participar. (02 testemunhas não ligadas à equipe de pesquisadores):

Nome:	Nome:
Assinatura:	Assinatura:

**APÊNDICE B - PROTOCOLO DE ATENDIMENTO / INSTRUMENTO DE COLETA  
PARA PESQUISA DE FIBROMIALGIA e IL8**

Data: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

Nome: \_\_\_\_\_ Idade: \_\_\_\_\_ DN \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

Reg: \_\_\_\_\_

Sexo: ( ) F. ( ) M. Cor ( ) Branca ( ) Parda ( ) Negro ( ) outra:

Endereço: \_\_\_\_\_

Telefone para contato:

Estado civil: ( ) solteiro ( ) casado ( ) união estável ( ) viúvo ( ) divorciado

Grau de instrução: \_\_\_\_\_

Situação Ocupacional \_\_\_\_\_ Renda familiar \_\_\_\_\_

Tempo de diagnóstico de FM: \_\_\_\_\_

Medicações em uso: p/fibromialgia:

\_\_\_\_\_

Outras medicações:

\_\_\_\_\_

Comorbidades:

\_\_\_\_\_

Atividade física em minutos/semanas:

Tabagismo: ( ) sim ( ) não

**ANEXO A - INVENTÁRIO DE DEPRESSÃO DE BECK (IDB)**

1. 0 Não me sinto triste.  
1 Eu me sinto triste.  
2 Estou sempre triste e não consigo sair disso.  
3 Estou tão triste ou infeliz que não consigo suportar.
  
2. 0 Não estou especialmente desanimado quanto ao futuro.  
1 Eu me sinto desanimado quanto ao futuro.  
2 Acho que nada tenho a esperar.  
3 Acho o futuro sem esperança e tenho a impressão de que as coisas não podem melhorar.
  
3. 0 Não me sinto um fracasso.  
1 Acho que fracassei mais do que uma pessoa comum.  
2 Quando olho para trás, na minha vida, tudo o que posso ver é um monte de fracassos.  
3 Acho que, como pessoa, sou um completo fracasso.
  
4. 0 Tenho tanto prazer em tudo como antes.  
1 Não sinto mais prazer nas coisas como antes.  
2 Não encontro um prazer real em mais nada.  
3 Estou insatisfeito ou aborrecido com tudo.
  
5. 0 Não me sinto especialmente culpado.  
1 Eu me sinto culpado às vezes.  
2 Eu me sinto culpado na maior parte do tempo.  
3 Eu me sinto sempre culpado.
  
6. 0 Não acho que esteja sendo punido.  
1 Acho que posso ser punido.

- 2 Creio que vou ser punido.
  - 3 Acho que estou sendo punido.
7. 0 Não me sinto decepcionado comigo mesmo.
- 1 Estou decepcionado comigo mesmo.
  - 2 Estou enojado de mim.
  - 3 Eu me odeio.
8. 0 Não me sinto de qualquer modo pior que os outros.
- 1 Sou crítico em relação a mim devido a minhas fraquezas ou meus erros.
  - 2 Eu me culpo sempre por minhas falhas.
  - 3 Eu me culpo por tudo de mal que acontece.
9. 0 Não tenho quaisquer ideias de me matar.
- 1 Tenho idéias de me matar, mas não as executaria.
  - 2 Gostaria de me matar.
  - 3 Eu me mataria se tivesse oportunidade.
10. 0 Não choro mais que o habitual.
- 1 Choro mais agora do que costumava.
  - 2 Agora, choro o tempo todo.
  - 3 Costumava ser capaz de chorar, mas agora não consigo mesmo que o queira.
11. 0 Não sou mais irritado agora do que já fui.
- 1 Fico molestado ou irritado mais facilmente do que costumava.
  - 2 Atualmente me sinto irritado o tempo todo.
  - 3 Absolutamente não me irrita com as coisas que costumavam irritar-me.
12. 0 Não perdi o interesse nas outras pessoas.
- 1 Interesse-me menos do que costumava pelas outras pessoas.

- 2 Perdi a maior parte do meu interesse nas outras pessoas.
  - 3 Perdi todo o meu interesse nas outras pessoas.
13. 0 Tomo decisões mais ou menos tão bem como em outra época.
- 1 Adio minhas decisões mais do que costumava.
  - 2 Tenho maior dificuldade em tomar decisões do que antes.
  - 3 Não consigo mais tomar decisões.
14. 0 Não sinto que minha aparência seja pior do que costumava ser.
- 1 Preocupo-me por estar parecendo velho ou sem atrativos.
  - 2 Sinto que há mudanças permanentes em minha aparência que me fazem parecer sem atrativos.
  - 3 Considero-me feio.
15. 0 Posso trabalhar mais ou menos tão bem quanto antes.
- 1 Preciso de um esforço extra para começar qualquer coisa.
  - 2 Tenho de me esforçar muito até fazer qualquer coisa.
  - 3 Não consigo fazer nenhum trabalho.
16. 0 Durmo tão bem quanto de hábito.
- 1 Não durmo tão bem quanto costumava.
  - 2 Acordo uma ou duas horas mais cedo do que de hábito e tenho dificuldade para voltar a dormir.
  - 3 Acordo várias horas mais cedo do que costumava e tenho dificuldade para voltar a dormir.
17. 0 Não fico mais cansado que de hábito.
- 1 Fico cansado com mais facilidade do que costumava.
  - 2 Sinto-me cansado ao fazer quase qualquer coisa.
  - 3 Estou cansado demais para fazer qualquer coisa.
18. 0 Meu apetite não está pior do que de hábito.

- 1 Meu apetite não é tão bom quanto costumava ser.
- 2 Meu apetite está muito pior agora.
- 3 Não tenho mais nenhum apetite.

19. 0 Não perdi muito peso, se é que perdi algum ultimamente.

- 1 Perdi mais de 2,5 Kg.
- 2 Perdi mais de 5,0 Kg.
- 3 Perdi mais de 7,5 Kg.

Estou deliberadamente tentando perder peso, comendo menos: SIM ( ) NÃO ( )

20. 0 Não me preocupo mais que o de hábito com minha saúde.

1 Preocupo-me com problemas físicos como dores e aflições ou perturbações no estômago ou prisão de ventre.

2 Estou muito preocupado com problemas físicos e é difícil pensar em outra coisa que não isso.

3 Estou tão preocupado com meus problemas físicos que não consigo pensar em outra coisa.

21. 0 Não tenho observado qualquer mudança recente em meu interesse sexual.

- 1 Estou menos interessado por sexo que costumava.
- 2 Estou bem menos interessado em sexo atualmente.
- 3 Perdi completamente o interesse por sexo

## ANEXO B - QUESTIONÁRIO SOBRE O IMPACTO DA FIBROMIALGIA REVISADO (FIQ-R)

Marque o quanto a sua fibromialgia dificultou para executar as atividades abaixo relacionadas, nos últimos 7 dias. Se não for algo que não faça normalmente, simplesmente não responda à pergunta.

Qual o grau de dificuldade para:	Sem dificuldade ----- Muito difícil										
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Escovar ou pentear os cabelos											
Caminhar por 20 minutos sem parar											
Preparar uma refeição caseira											
Passar aspirador de pó, esfregar ou varrer o chão											
Levantar e carregar uma sacola de mercado cheia											
Subir um lance de escadas											
Trocar a roupa de cama											
Ficar sentada(o) continuamente por 45 minutos											
Sair para compras de comida ou de roupas											
<b>1. SOMA DOS ESCORES = / 3 (pontuação máxima é 30)</b>											

Marque como a sua fibromialgia afetou o sua capacidade funcional e bem-estar nos últimos 7 dias:

	Nunca ----- Sempre										
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Fui impedida(o) de finalizar a maioria de minhas tarefas e objetivos da semana											
Senti-me totalmente dominada(o) pelos meus sintomas da fibromialgia											
<b>2. SOMA SIMPLES DOS ESCORES (pontuação máxima é 20)</b>											

Para cada uma das 10 questões abaixo, marque o grau de intensidade dos seus sintomas de fibromialgia, nos últimos dias:

<b>INTENSIDADE DA DOR</b>	Sem dor -----										
	Dor insuportável										
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Avalie de 0 a 10 seu nível de dor											
<b>GRAU DE DISPOSIÇÃO</b>	Disposta(o) -----										
	Indisposta(o)										
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Avalie de 0 a 10 seu grau de disposição											
<b>RIGIDEZ</b>	Nenhuma -----										
	Intensa										
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Avalie de 0 a 10 a rigidez do seu corpo											
<b>QUALIDADE DO SONO</b>	Acorda descansada(o) -----										
	Acorda muito cansada(o)										

	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Avalie de 0 a 10 o seu sono											
<b>GRAU DE DEPRESSÃO / TRISTEZA</b>	Nenhuma -----										
	Muito deprimido / triste										
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Avalie de 0 a 10 seu nível de depressão (tristeza)											
<b>PROBLEMAS DE MEMÓRIA</b>	Boa -----										
	- Fraca										
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Avalie de 0 a 10 seu nível de memória											
<b>GRAU DE ANSIEDADE</b>	Nenhuma -----										
	Muita ansiedade										

	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Avalie de 0 a 10 seu nível de ansiedade											
<b>GRAU DE DOLORIMENTO À PALPAÇÃO</b>	Nenhum -----										
	Muito dolorida(o)										
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Avalie de 0 a 10 seu nível de sensibilidade à dor											
<b>PROBLEMAS DE EQUILÍBRIO</b>	Com equilíbrio -----										
	Sem equilíbrio										
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Avalie de 0 a 10 seu nível de equilíbrio											
<b>SENSIBILIDADE AO AMBIENTE EXTERNO</b>	Nenhuma -----										
	Muito sensível										
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

Avalie de 0 a 10 seu nível de sensibilidade, levando em consideração ruídos altos, luzes fortes, cheiros ou o frio												
<b>3. SOMA DOS ESCORES =</b>												

/ 2 (pontuação máxima é 50)

## ANEXO C - FUNCTIONAL ASSESSMENT OF CHRONIC ILLNESS THERAPY (FACIT-F)

### FACIT-Fatigue Scale (Version 4)

Abaixo encontrará uma lista de afirmações que outras pessoas com a sua doença disseram ser importantes. **Faça um círculo ou marque um número por linha para indicar a sua resposta no que se refere aos últimos 7 dias.**

		Nem um pouco	Um pouco	Mais ou menos	Muito	Muitís- simo
HI 7	Sinto-me fatigado/a .....	0	1	2	3	4
HI 12	Sinto fraqueza generalizada .....	0	1	2	3	4
Au 1	Sinto-me sem forças (sem vontade para nada).....	0	1	2	3	4
An 2	Sinto-me cansado/a .....	0	1	2	3	4
An 3	Tenho dificuldade em <u>começar</u> as coisas porque estou cansado/a .....	0	1	2	3	4
An 4	Tenho dificuldade em <u>acabar</u> as coisas porque estou cansado/a .....	0	1	2	3	4
An 5	Tenho energia .....	0	1	2	3	4
An 7	Sou capaz de fazer as minhas atividades habituais .....	0	1	2	3	4
An 8	Preciso (de) dormir durante o dia .....	0	1	2	3	4
An 12	Estou cansado/a demais para comer .....	0	1	2	3	4
An 14	Preciso de ajuda para fazer as minhas atividades habituais .....	0	1	2	3	4
An 15	Estou frustrado/a por estar cansado/a demais para fazer as coisas que quero .....	0	1	2	3	4
An 16	Tenho que limitar as minhas atividades sociais por estar cansado/a .....	0	1	2	3	4

**ANEXO D - NRS-SLEEP (*NUMERIC RATING SCALE FOR SLEEP*)****A Worst night sleep****A best night sleep**

## ANEXO E - PARECE DO COMITÊ DE ÉTICA

UFPE - HOSPITAL DAS  
CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE  
FEDERAL DE PERNAMBUCO -  
HC/UFPE



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DA EMENDA

**Título da Pesquisa:** AVALIAÇÃO DOS NÍVEIS DE IL-17A EM PACIENTES COM FIBROMIALGIA E CORRELAÇÃO COM: DEPRESSÃO, DISTÚRBO DO SONO, FADIGA E DOR

**Pesquisador:** Carolina Dias da Silva Amorim

**Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 43963421.3.0000.8807

**Instituição Proponente:** UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO

**Patrocinador Principal:** UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 5.004.684

#### Apresentação do Projeto:

As informações contidas nos campos "Apresentação do Projeto", "Objetivo da Pesquisa", "Avaliação dos Riscos e Benefícios" e "Considerações sobre os Termos de Apresentação Obrigatória" foram obtidas dos documentos apresentados para apreciação ética e das informações inseridas pelo pesquisador responsável pelo estudo na Plataforma Brasil.

A fibromialgia (FM) é uma síndrome dolorosa não inflamatória que se manifesta principalmente no sistema musculoesquelético através de dor crônica generalizada. Além disso, pacientes portadores de FM apresentam, frequentemente, sintomas associados à dor, como distúrbios do sono e do humor (depressão e/ou ansiedade), alterações cognitivas, cefaleia/enxaqueca, alterações gastrointestinais, entre outros. A presença da FM envolve redução importante na qualidade de vida dos pacientes acometidos e sua avaliação tornou-se instrumento essencial para patologias crônicas.

Apesar da FM ser classificada como uma doença não inflamatória, considera-se que as citocinas contribuam para a resposta dolorosa exacerbada, onde ocorre um desequilíbrio entre a resposta pró e anti-inflamatória. Não existem marcadores inflamatórios definidos da doença e pesquisas translacionais têm tentado demonstrar alteração nos níveis de algumas citocinas inflamatórias entre elas TNF, IL8, IL6, IL10 (13) e, mais recentemente, IL17A, alteração esta que pode guiar diagnóstico e possibilitar melhor avaliação prognóstica e terapêutica.

**Endereço:** Av. Professor Moraes Rego, 1235, Bloco C,3º andar do prédio principal, Ala Norte, 1ª sala à esquerda do  
**Bairro:** Cidade Universitária **CEP:** 50.670-901  
**UF:** PE **Município:** RECIFE  
**Telefone:** (81)2126-3743 **E-mail:** cep.hcpe@ebserh.gov.br

#### Situação do Parecer:

Aprovado

#### Necessita Apreciação da CONEP:

Não

RECIFE, 28 de Setembro de 2021

Assinado por:  
**Ana Caetano**  
(Coordenador(a))

**Endereço:** Av. Professor Moraes Rego, 1235, Bloco C,3º andar do prédio principal, Ala Norte, 1ª sala à esquerda do  
**Bairro:** Cidade Universitária **CEP:** 50.670-901  
**UF:** PE **Município:** RECIFE  
**Telefone:** (81)2126-3743 **E-mail:** cep.hcpe@ebserh.gov.br