



CATOLICA
INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

LISBOA · PORTO · VISEU

**VARIABILIDADE NOS RELATOS DE DOR E A SUA
RELAÇÃO COM A MEMÓRIA DE CURTO PRAZO
EM INDIVÍDUOS COM FIBROMIALGIA**

Dissertação apresentada à Universidade Católica Portuguesa para obtenção do grau de
mestre em Neuropsicologia

Por

Ana Rita Pinheiro Figueiredo Magalhães

Lisboa, 2019



CATOLICA
INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

LISBOA · PORTO · VISEU

VARIABILIDADE NOS RELATOS DE DOR E A SUA RELAÇÃO
COM A MEMÓRIA DE CURTO PRAZO EM INDIVÍDUOS COM
FIBROMIALGIA

PAIN REPORTING VARIABILITY AND ITS RELATION
WITH SHORT-TERM MEMORY IN FIBROMYALGIA INDIVIDUALS

Orientadora de Dissertação

Professora Doutora Rita Canaipa

Professora de Seminário de Dissertação

Professora Doutora Rita Canaipa

Dissertação apresentada à Universidade Católica Portuguesa para obtenção do grau de
mestre em Neuropsicologia

Por

Ana Rita Pinheiro Figueiredo Magalhães

Lisboa, 2019

Resumo

A dor é uma experiência subjetiva difícil de medir. Os estudos têm mostrado que os relatos de dor dos indivíduos revelam ampla variabilidade, mas as razões subjacentes a essa variabilidade continuam por esclarecer. Uma das possibilidades é que a memória de curto prazo possa constituir um fator importante. A fibromialgia (FM) uma síndrome de dor crônica caracterizada por dor e alterações no funcionamento cognitivo, pelo que constitui um modelo útil para a compreensão destes mecanismos. Este estudo teve como objetivo avaliar a variabilidade nos relatos de dor experimental e verificar se esta se relaciona com o desempenho cognitivo numa tarefa de memória de curto-prazo.

Foram recrutados 29 participantes com FM e 15 indivíduos saudáveis que realizaram a tarefa de memória de dígitos da Escala de Memória de Wechsler e foram sujeitos a um protocolo de avaliação de dor que incluía avaliação da variabilidade da dor experimental, através do FAST, avaliação da sensibilidade à dor, através de tarefas de limiares de diferentes modalidades (elétrica, térmica e de pressão) e tolerância térmica, e avaliação de características clínicas, através do Inventário Resumido da Dor, Questionários de Impacto da Fibromialgia, FACIT e Escala Hospitalar de Depressão e Ansiedade.

Os resultados mostraram que os indivíduos com FM revelaram menor variabilidade nos relatos de dor experimental, ou seja, foram mais precisos na avaliação da dor do que os indivíduos do grupo de controlo. No grupo de doentes, quanto melhor o desempenho na tarefa de memória menor a variabilidade.

Estes resultados sugerem que a experiência da dor clínica poderá melhorar a precisão e que competências de memória poderão ser essenciais para uma boa capacidade de reportar a dor. Uma melhor compreensão dos mecanismos cognitivos envolvidos na variabilidade da dor poderá ter implicações na melhoria da avaliação desta experiência e assim, contribuir para melhorias no diagnóstico e tratamento da dor.

Palavra-chave: Avaliação da dor, Variabilidade da dor, FM, FAST (*Focused Analgesia Selection Test*), Memória

Abstract:

Pain is a complex and subjective experience and, as such difficult to measure. Previous studies have found that there is wide variability in the individuals' pain reports, but the reasons underlying this variability is yet to be understood. One of the possibilities is that short-term memory may constitute an important factor. FM is a chronic pain syndrome characterized by pain and changes in cognitive functioning, and as such may be a useful model for understanding these mechanisms. This study aimed to investigate the experimental pain reporting variability and its relations with the cognitive performance in a short-term memory task.

Twenty nine participants with FM and fifteen healthy individuals were recruited and performed the digit memory task of the Wechsler Memory Scale and a pain assessment protocol that included evaluation of the experimental pain reporting variability, using FAST, evaluation of pain sensitivity using thresholds of different modalities (electrical, thermal and pressure) and thermal tolerance tasks, and evaluation of clinical characteristics, through the Brief Pain Inventory, Fibromyalgia Impact Questionnaires, FACIT and Hospital Depression and Anxiety Scale.

The results indicated that individuals with FM had lower experimental pain reporting variability, that is, they were more reliable in assessing pain than individuals in the control group. In the patient group, the better the performance in the memory task, the lower the variability.

These results suggest that the experience of clinical pain may improve the pain reporting reliability and that memory skills may be essential for pain reporting ability. A better understanding of the cognitive mechanisms involved in the variability of pain reporting may have implications for improving the evaluation of this experience and thus contribute to improvements in diagnosis and treatment of pain.

Keyword: Pain Assessment, Pain Variability, FM, FAST, (Focused Analgesia Selection Test), Memory.

Agradecimentos

Em primeiro lugar quero agradecer à Professora Doutora Rita Canaipa, sendo ela minha orientadora de tese, pelo apoio, carinho, dedicação, esforço, compreensão e paciência que teve para comigo, para me ajudar a ultrapassar algumas dificuldades apresentadas, e pelo seu apoio incondicional, estando sempre ao meu lado, pronta para me esclarecer dúvidas.

Em segundo lugar, quero também agradecer ao Hospital do Egas Moniz, o qual me acolheu, para proceder à recolha dos dados clínicos, de ambos os grupos inseridos no meu estudo.

De uma forma especial e sem esquecer os meus familiares e amigos que me ajudaram a ultrapassar algumas barreiras, quero agradecer em especial e de enorme importância, à minha mãe, à minha irmã e ao meu namorado, que sempre me motivaram e estiveram sempre ao meu lado nos melhores e piores momentos que tive durante este percurso, estando sempre ao meu lado e me apoiando em tudo o que eu sempre quis.

Índice

Introdução	pág.1
Revisão de literatura	pág.2
Dor	pág.2
Avaliação da dor	pág.4
Contexto Clínico	pág. 4
Escalas Unidimensionais	pág.4
Escalas Multidimensionais	pág.6
Contexto de laboratório	pág. 8
Novo paradigma de avaliação da dor: O FAST e a Variabilidade da Dor	pág. 8
Dor crónica	pág. 10
Fibromialgia	pág. 12
Alterações no processamento da Dor na Fibromialgia	pág. 14
Funcionamento Cognitivo na Fibromialgia	pág. 15
Objetivos do estudo	pág. 19
Métodos	pág. 21
Participantes	pág. 21
Instrumentos	pág. 21
Procedimentos	pág. 25
Estatística	pág.25
Resultados	pág. 27
Participantes.....	pág.27
Fast	pág. 29

Sensibilidade à dor	pág. 32
Memória de dígitos	pág.33
Características psicológicas e clínicas	pág. 33
Correlação entre a variabilidade dos relatos de dor e a tarefa de memória.....	pág. 35
Correlação entre a sensibilidade à dor e a tarefa de memória	pág. 35
Correlação entre os resultados na tarefa de memória de dígitos e as características clínicas e psicológicas	pág. 36
Discussão	pág. 38
Variabilidade nos relatos de dor	pág.38
Sensibilidade à dor	pág. 39
Tarefa de memória	pág. 40
Relação entre a variabilidade da dor e a memória	pág. 42
Relação entre a sensibilidade à dor e a memória	pág. 42
Relação entre as características psicológicas e clínicas e a memória	pág. 43
Limitações e estudos futuros	pág. 43
Conclusão	pág. 46
Referências bibliográficas	pág. 48
Anexos	pág. 55

Índice de tabelas

Tabela 1. Dados demográficos associados quer ao grupo de controlo (saudáveis), quer ao grupo de Fibromialgias	pág.27
Tabela 2. Anos de diagnóstico e anos de simptomatologia; medicação	pág. 28
Tabela 3. Medidas de resultados do FAST	pág. 30
Tabela 4. Pontuações médias das medidas de limiar e tolerância à dor	pág.32
Tabela 5. Pontuações obtidas na tarefa de memória	pág.33
Tabela 6. Médias e desvios padrões dos resultados dos questionários aplicados, bem como a significância no teste de Mann-Whitney entre o grupo FM e HC	pág. 34
Tabela 7. Correlação de Spearman entre as medidas de resultados do FAST e Memória de Dígitos	pág. 35
Tabela 8. Correlações entre os resultados na tarefa de memória de dígitos e a sensibilidade à dor	pág.36
Tabela 9. Correlações entre os resultados na tarefa de memória de dígitos e os questionários	pág. 36

Índice de figuras

Figura 1. Anatomia das vias da dor	Pág. 3
Figura 2. Escala visual de intensidades de dor	pág. 5
Figura 3. Exemplo de uma escala numérica de intensidade de dor	pág. 5
Figura 4. Pontuações médias obtidas em resposta às 7 intensidades de estímulo aplicadas	pág. 29
Figura 5. Comparação das média do FAST entre grupos (ICC e R ²)	pág.31

Introdução

A Fibromialgia é uma síndrome caracterizada por dor crónica musculoesquelética generalizada (Wolfe, et al., 1990). É uma condição de dor incapacitante, que apresenta como sintomas principais dores e fadiga, e outros sintomas como, perturbações do sono, rigidez matinal, perturbações gastrointestinais (colón irritável), défices cognitivos, depressão e ansiedade (Wolfe, et al., 2010). Estima-se que a sua prevalência seja de cerca de 3 a 6% da população a nível mundial (Di Tella, et al., 2015), sendo que os dados portugueses sugerem 1.7%; (Branco, et al., 2016). A dor nesta condição clínica tem sido muito estudada e existe algum consenso de que os doentes têm problemas no processamento central (Lee et al., 2011) e periférico (Oaklander et al., 2013) da dor.

Foi também descrita, nesta síndrome uma elevada variabilidade da dor clínica (Harris, et al., 2005), mas continua ainda por esclarecer se os doentes também revelam elevada variabilidade nos relatos de dor experimental, e quais os fatores individuais que se poderão relacionar com essa variabilidade. Dados clínicos e experimentais sugerem que a intensidade da dor em indivíduos com dor crónica nem sempre é constante, mas este fenómeno parece ser particularmente frequente em indivíduos com FM, que tendem a descrever o seu nível de dor clínica como muito variável ao longo do dia. A magnitude de variabilidade da dor pode refletir, em parte, as alterações no processamento da dor relacionadas com a patogénese da síndrome ou pode dever-se às dificuldades dos indivíduos em reportarem a dor que sentem através das típicas escalas de medida. No primeiro caso, considerar-se-ia que a variabilidade reportada se trataria de variância real, atribuída à síndrome, e no segundo, considerar-se-ia que seria variância de erro, resultado dos problemas na utilização das escalas.

De entre os vários sintomas que caracterizam a FM, os défices na memória têm sido muito destacados e podem ser uma das razões que dificultam a coerência nos relatos de dor. Deste modo, o objetivo do presente estudo é o de caracterizar a variabilidade nos relatos de dor na FM e verificar se essa variabilidade se relaciona com o desempenho em tarefas de memória de curto-prazo.

Revisão de Literatura

Dor

A dor é conceptualizada como uma “experiência sensorial e emocional desagradável, associada a um dano real ou potencial dos tecidos” (IASP, 1994). Esta é sempre subjetiva, uma vez que cada individuo aprende a aplicar a palavra dor por experiências vividas relacionadas com lesões que ocorreram desde o início da vida. Apesar de habitualmente se associar à dor, as experiências relacionadas potencialmente com a rotura/lesão de tecidos, a dor pode ocorrer quando não há lesão identificada nos tecidos. Toda a dor, independente de ser causada ou não por danos nos tecidos, deve ser aceite, desde que seja descrita dessa mesma forma.

A nova proposta de definição de dor apresentada pela IASP ainda este ano considera a dor “uma experiência aversiva sensorial e emocional, que normalmente é causada por, ou é a causa de lesão atual ou potencial dos tecidos”(IASP, 2019). A dor é vista como experiência subjetiva que pode ser influenciada por diversos fatores, biológicos, sociais e psicológicos (IASP, 2019) e, por isso, é entendida como uma percepção complexa, e não uma sensação simples apenas, já que o papel da modulação do SNC (sistema nervoso central) é crucial nesta experiência, amplificando-a ou diminuindo-a tendo em conta uma multiplicidade de fatores (emoções, cognições, contexto, fisiologia, etc.).

Os recetores específicos na pele detetam os estímulos e enviam os sinais de dor para o SNC através de fibras nervosas que se estendem até ao corno dorsal da espinal medula. Estes recetores incluem recetores de limiar baixo, que respondem a níveis de intensidade inferiores e de limiares mais altos, os quais detetam estímulos nocivos intensos. As fibras A δ e C são responsáveis pela sensação e diferenciação de estímulos, mecânicos, térmicos ou químicos. As fibras A δ respondem a estímulos mecânicos e químicos, possuem um diâmetro médio e medeiam a dor aguda bem localizada e/ou rápida. As fibras C são fibras não mielinizadas de pequeno diâmetro que transmitem dor pouco/mal localizada. São fibras de condução lenta e polimodais, respondendo a diversas modalidades sensoriais (temperatura, prurido, toque, etc.) (Basbaum, Bautista, Scherrer,

& Julius, 2009). As fibras A δ projetam-se para a lâmina I e V no corno dorsal. As fibras C projetam-se para as lâminas I e II (Basbaum, Bautista, Scherrer, & Julius, 2009).

Os neurónios de projeção das lâminas I e V são os principais constituintes de saída do corno dorsal para o cérebro, os quais se encontram na origem de múltiplas vias, incluindo tratos espinotalâmicos e espinoreticolotalâmicos, que transmitem as mensagens de dor ao tálamo e tronco cerebral (Basbaum, Bautista, Scherrer, & Julius, 2009).

Estruturas como o córtex somatossensorial, o córtex do cíngulo anterior e o córtex da ínsula estão relacionados com as propriedades cognitivas e emocionais de ativação que resulta em dor. A componente sensorial da dor parece estar relacionada com ativações do córtex somatossensorial primário e secundário. Outros estudos mostram também que as áreas corticais pré-frontais e outras regiões, tal como os gânglios da base e cerebelo são também frequentemente ativadas quando um indivíduo experiencia dor (Basbaum, Bautista, Scherrer, & Julius, 2009)

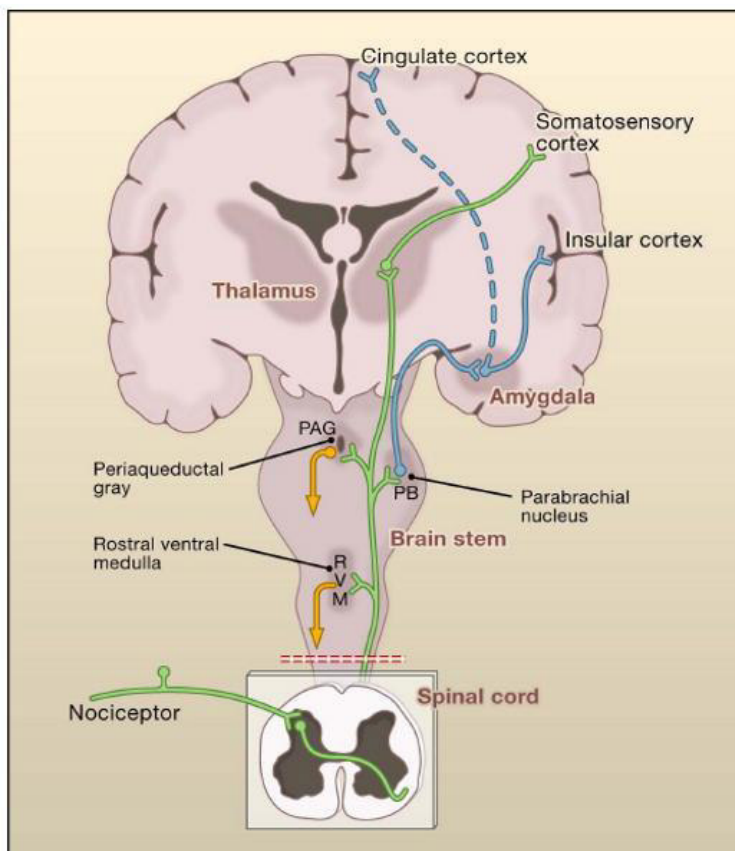


Figura 1. Anatomia das vias da dor. (Basbaum, et al. 2009)

Avaliação da Dor

Por ser uma experiência subjetiva complexa, a dor coloca enormes desafios em termos de diagnóstico, terapêutica e avaliação, sendo difícil obter uma medição confiável, válida e precisa da sua intensidade. Apesar dos inúmeros progressos no que diz respeito à avaliação da dor, continua a ser difícil comparar esta experiência em diferentes indivíduos ou no mesmo indivíduo, em diferentes momentos. Ainda assim, diversos métodos e paradigmas têm vindo a ser desenvolvidos para avaliar a dor, quer em laboratório (em contextos de investigação com animais e humanos) quer em contextos clínicos (Chapman, et al., 1985). Há diversos paradigmas de avaliação possíveis, como os de observação, os psicofisiológicos e as medidas de autorrelato. Estas últimas, são medidas particularmente valiosas para avaliação da dor (Chapman, et al., 1985). Os relatos subjetivos de dor, fornecidos pelo indivíduo, são por isso, os procedimentos mais utilizados na investigação e na avaliação clínica da dor, sendo utilizados para avaliar a dor, bem como o alívio da mesma após tratamento (Chapman, et al., 1985).

Contexto clínico

Os instrumentos de autorrelato são geralmente utilizados de modo a quantificar a experiência de dor clínica, através do relato subjetivo do indivíduo (Chapman, et al., 1985).

Escalas unidimensionais

Existe um vasto conjunto de escalas de avaliação de dor, nas quais se pode avaliar a intensidade de dor crónica e aguda. As escalas mais comuns para quantificar a dor são as Escalas Visuais Analógicas (Visual Analogue Scales, VAS) e as Escalas Numéricas de Avaliação (Numerical Rating Scales, NRS) (Lazaridou, Elbaridi, Edwards, & Berde, 2018).

As Escalas Analógicas Visuais (VAS) são talvez a abordagem mais simples para avaliar a dor. É pedido aos indivíduos para indicarem o nível de intensidade da dor sentida

numa linha de 10cm onde uma das extremidades representa “Sem dor” é a outra “A pior dor imaginável”.



Figura 2. Escala Visual de intensidade de dor. (Lazaridou, et al., 2018)

Na Escala de Avaliação Numérica os indivíduos indicam um número de 0 a 10, ou de 0-20, ou de 0 a 100, que reflete o nível de intensidade de dor sentida (Chapman, et al., 1985). As Escalas de Avaliação Numérica consistem numa série de números com (ou sem) representação verbal ancorada, nas quais o indivíduo deve fazer corresponder o nível de intensidade de dor sentida. A escala é geralmente classificada de 0-10, 0-20, ou de 0-100, no qual zero é “Sem dor” e dez, vinte, ou cem é considerado o extremo oposto do contínuo de dor “A pior dor imaginável” (Lazaridou, Elbaridi, Edwards, & Berde, 2018).

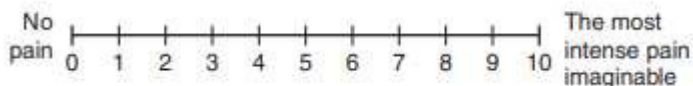


Figura 3. Exemplo de uma Escala de numérica de intensidade de dor. (Lazaridou, et al., 2018)

Estes métodos de avaliação podem ser administrados verbalmente ou por escrito. Consideram-se de fácil compreensão, de fácil administração e cotação. Estas escalas são também a principal forma de avaliar o alívio de dor após intervenções terapêuticas, avaliando-se por exemplo, se há alterações de relevo na VAS (nenhuma, leve, moderada e completa) ou se a NRS permite captar a percentagem de alívio de dor obtida (Lazaridou, Elbaridi, Edwards, & Berde, 2018).

Contudo, alguns indivíduos revelam dificuldades na utilização destas escalas e continua por definir se esta é a melhor forma de avaliar a dor. Uma das principais limitações é a dificuldade dos indivíduos transporem para as escalas, a sua experiência subjetiva, e as qualidades psicométricas das escalas serem ainda hoje bastante discutidas,

já que as avaliações individuais de uma determinada experiência de dor são frequentemente alteradas de forma idiossincrática (Lazaridou, Elbaridi, Edwards, & Berde, 2018).

Por vezes os doentes com dor crónica não apresentam o alívio esperado em resposta aos tratamentos realizados e mesmo quando os ensaios clínicos revelam resultados positivos numa primeira fase, a longo prazo os benefícios dos mesmos nem sempre não são demonstrados. A avaliação da eficácia dos tratamentos na área da dor é por isso, considerada particularmente difícil. A iniciativa IMMPACT (Métodos, Mediação e Avaliação de Dor nos Ensaios clínicos), recomenda a avaliação de seis domínios que vão além da utilização deste tipo de escalas unidimensionais, nos quais inclui (1) a dor, (2) o funcionamento físico, (3) o funcionamento emocional, (4) a classificação da melhoria e satisfação dos pacientes com o tratamento, (5) os sintomas e eventos adversos, e (6) informação detalhada sobre o recrutamento dos participantes, bem como do estudo em si e das suas diretrizes (Dworkin, et al., 2005).

Escalas multidimensionais

Neste sentido, e uma vez que a dor é conceptualizada como uma experiência multidimensional, que engloba componentes sensoriais e afetivas que se correlacionam, no conjunto de técnicas de avaliação da dor de autorrelato descritivo, encontram-se métodos que procuram captar essa complexidade: as escalas multidimensionais. Muitos clínicos acreditam que a avaliação da dor deve ser multifacetada e incluir ainda medidas de avaliação de capacidade funcional. Neste tipo de avaliações, os instrumentos poderão incluir medidas antropométricas, teste de amplitude de movimentos, teste de força estática, resistência cardiovascular, contração muscular, apoio e amplitude do movimento. Podem ser utilizados quer para avaliação de funções no geral ou para avaliações das regiões do corpo específicas (Lazaridou, Elbaridi, Edwards, & Berde, 2018).

No que diz respeito à avaliação multidimensional clínica, a escala McGill Pain Questionnaire, inicialmente projetada por Melzack e por Torgerson, é particularmente utilizada. Esta inclui diversas categorizações de dor. O questionário de McGill foi

desenvolvido para quantificar 3 dimensões de dor, a dimensão sensorial, a afetiva e a avaliativa. Assim, inclui 10 conjuntos de qualidades sensoriais, 5 conjuntos de modalidades afetivas e um único de dimensões avaliativas. Cada conjunto apresenta 6 palavras por ordem crescente da dimensão descrita por cada conjunto. O avaliador atribui a pontuação do número de palavras escolhidas ou o número total de cada palavra que se aplica à dor. Também pode utilizar métodos alternativos para avaliar, nos quais se incluem o cálculo do valor médio dos descritores escolhidos em cada uma das dimensões, e pode ser completada a informação com perguntas adicionais sobre a dor, como por exemplo, a localização da mesma, a medicação tomada pelo paciente e comparação da dor atual com experiências anteriores.

Outros instrumentos multidimensionais avaliam medidas comportamentais como a atividade, diários de atividades, medidas de quantidade de tempo gasto em pé, sentado e/ou deitado, padrões de sono, atividade sexual, desempenho em tarefas específicas, como subir escadas, entre outras, ingestão de medicamentos, ingestão de alimentos, atividades domésticas, e participação em atividades lúdicas (Chapman, et al., 1985).

Os diários para avaliação da dor têm vindo a tornar-se padrão de avaliação de sintomas relacionados com a dor, de modo a minimizar os enviesamentos de memória que as avaliações realizadas após o momento de dor induzem, e que ameaçam a validade das classificações retrospectivas globais de dor. Por norma, é pedido ao participante que os utilize uma ou duas vezes por dia, durante uma ou duas semanas consecutivas. A informação recolhida tanto pode ter uma natureza mais unidimensional, fazendo uso das escalas já referidas, como multidimensional, apelando para uma avaliação mais global da experiência da dor. Uma vez que os relatos de dor podem apresentar elevada variabilidade durante o dia, as classificações e informações obtidas são posteriormente agregadas. Este método tem-se revelado confiável e sensível aos efeitos dos tratamentos de dor. Atualmente, têm sido utilizados, sobretudo, os diários eletrónicos em vez de papel e lápis, por apresentarem taxas de conformidade superiores e maior adesão por parte dos doentes. Além disto, estes diários eletrónicos integram diversos recursos que aumentam a precisão dos dados, incluindo a data e hora de todas as entradas (Lazaridou, Elbaridi, Edwards, & Berde, 2018). Infelizmente, os doentes tendem a aderir pouco a este tipo de métodos, sentindo-os como intrusivos ou exigentes.

Contexto de laboratório

Na avaliação da dor experimental em contexto de laboratório, é geralmente induzida estimulação nociva padronizada sob condições que estão controladas. Essa estimulação pode ser induzida em diversas modalidades sensoriais (elétrica, mecânica, térmica, química e isquêmica) e apresentar diferentes qualidades (fásica, tónica). Perante esta estimulação, o que é tipicamente medido é o limiar de dor, a tolerância e classificação da intensidade ou desagradabilidade dos estímulos nocivos, utilizando a NRS, VAS ou outra escala unidimensional (Lazaridou, Elbaridi, Edwards, & Berde, 2018). O autorrelato, é a medida padrão típica na avaliação da dor, uma vez que os seus resultados evidenciam a natureza subjetiva da dor (Dworkin, et al., 2005).

Estes métodos psicofisiológicos procuram relacionar a intensidade do estímulo apresentado ao indivíduo com a sensação evocada, mas continuam a depender do relato subjetivo do indivíduo, de certa forma, assente na “introspeção”. Quando o indivíduo relata o que está a sentir é como se fizesse estimativas diretas da sua experiência de dor, comparando-as com as pontuações da dor, na escala que lhe é apresentada.

Os principais paradigmas utilizados são o limiar de dor, a tolerância e a avaliação da intensidade da dor. Existem diversos procedimentos que permitem determinar o limiar de dor, ou seja, permitem identificar o momento a partir do qual um estímulo contínuo de intensidade crescente se torna doloroso. O limiar de dor procura, assim, separar a experiência de dor das experiências não dolorosas (Chapman, et al., 1985). A avaliação do nível de tolerância à dor é outra medida frequente. O indivíduo é exposto a um estímulo doloroso o máximo de tempo que conseguir suportar. Nas medidas de avaliação da intensidade são aplicados estímulos nocivos de intensidade conhecida e o indivíduo indica numa escala fornecida pelo avaliador qual o nível de intensidade ou desagradabilidade da dor sentida em resposta a esses estímulos.

Novo paradigma de avaliação da dor: O FAST e a Variabilidade da Dor

Contrariamente ao estudo da intensidade e da modulação da dor, só mais recentemente tem vindo a ser estudada a variabilidade nos relatos de dor. Harris et al.,

(2005) foram dos primeiros autores a estudar a variabilidade da dor clínica ao longo do tempo, através de diários em doentes com FM. Neste estudo, a variabilidade da dor clínica foi medida através do desvio padrão dos relatos de dor ao longo do tempo. Os autores verificaram que havia diferenças entre os participantes na variabilidade da dor, sendo que alguns indivíduos evidenciavam uma grande variação na intensidade de dor enquanto outros apresentavam níveis mais constantes. A variabilidade de dor clínica foi moderadamente estável ao longo do tempo: indivíduos com relatos de dor variáveis num ponto do tempo tendiam a ter padrões de dor variáveis mais tarde. Numa segunda fase do estudo, os mesmos doentes foram sujeitos a um ensaio clínico e verificou-se que existiram grandes diferenças entre indivíduos, e que alguns apresentavam maior efeito placebo do que outros: os indivíduos com maior flutuação nos relatos de dor tinham uma maior probabilidade de responder ao placebo, comparativamente com os que apresentavam uma baixa variabilidade. Em resumo, este primeiro estudo sugeriu que a variabilidade nos relatos de dor pode ser um preditor de resposta ao placebo em indivíduos com FM.

Mais recentemente foi proposto um outro método para o estudo da variabilidade nos relatos de dor, mas desta feita experimental: o Focused Analgesia Selection Test (FAST) (Treister, et al., 2017). Este método permite a avaliação em contexto laboratorial da variabilidade nos relatos de dor experimental através do registo dos relatos de dor em resposta a administração de estímulos dolorosos térmicos de várias intensidades aplicadas no antebraço. O objetivo é compreender se os relatos de intensidade de dor dos indivíduos se relacionam com as intensidades dos estímulos apresentados. Se essa relação é próxima, e os relatos de dor são semelhantes à intensidade aplicada, e são consistentes nas várias aplicações, isso significa que o indivíduo revela uma baixa variabilidade (é preciso). Se os relatos de dor são pouco consistentes e se afastam da intensidade dos estímulos aplicados, isso significa que o indivíduo revela elevada variabilidade nos seus relatos de dor (é pouco preciso). O FAST foi desenvolvido de forma a evitar efeitos de sensibilização ou habituação que podem colocar em risco as capacidades de quantificação do relato de dor (Treister, et al., 2018). No primeiro estudo de validação, participantes com Osteoartrose do joelho foram sujeitos ao FAST e além de avaliarem os estímulos dolorosos também avaliaram estímulos visuais, não dolorosos. Após a aplicação desses paradigmas, foi-lhes pedido que subissem um lanço de escadas que se espera aumentar a dor clínica. Os participantes foram por fim, chamados a classificar a sua dor, e avaliou-

se se esta aumentou, diminuiu, ou se se manteve. Os participantes que revelavam menor variabilidade da dor (tinham uma menor variabilidade no FAST) foram os que reportaram as mudanças esperadas na dor após o exercício, sugerindo que o desempenho no FAST se relaciona com uma melhor capacidade de avaliação da dor. Não foi verificado qualquer relação com as respostas à tarefa que envolvia estímulos visuais (Treister et al, 2017). Num segundo trabalho desta equipa os autores desenvolveram um programa de treino baseado no FAST com o objetivo de melhorar a precisão na avaliação da dor (Treister et al., 2018). Foi verificado que é possível treinar doentes com neuropatia diabética para se tornarem mais precisos na avaliação da dor e que os doentes que treinavam demonstravam um menor efeito placebo num ensaio clínico subsequente, quando comparados com indivíduos não treinados.

Num outro estudo, o FAST foi novamente utilizado de modo a avaliar a relação entre variabilidade dos relatos da dor experimental, a variabilidade da dor clínica (medida através de diários) e a resposta ao tratamento num ensaio clínico naproxeno vs placebo na osteoartrite do joelho. Os resultados mostraram uma relação entre a variabilidade dos relatos de dor clínica e a variabilidade da dor experimental. Além disso, os autores verificaram que os indivíduos que apresentavam uma maior variabilidade no FAST respondiam mais ao placebo do que os que apresentavam baixa variabilidade. (Treister, Honigman, Lawal, Lanier, & Katz, 2019). Estes resultados vão ao encontro dos estudos realizados anteriormente com o FAST, sugerindo que a variabilidade pode ser um excelente preditor da resposta ao placebo. Os autores sugeriram ainda que as expectativas do indivíduo podem alterar os seus relatos de dor e que características individuais como a capacidade do indivíduo para atender aos seus estados internos ou a estímulos externos pode ser um dos fatores que justifica as diferenças individuais (Treister, Honigman, Lawal, Lanier, & Katz, 2019). Mais estudos são, no entanto, necessários para compreender os mecanismos subjacentes à variabilidade nos relatos de dor e qual o impacto dessa variabilidade em situações de dor crónica.

Dor Crónica

A dor crónica é descrita como a dor que perdura ou é recorrente num período superior a três meses (IASP, 2017) A sua severidade depende da intensidade da dor, do

sofrimento emocional e da interferência que a dor provoca no desempenho das atividades do dia-a-dia.

É reconhecido por investigadores e clínicos que existe uma enorme discordância entre a intensidade da dor reportada pelos doentes e as suas causas e manifestações objetivas, como a inflamação ou o dano articular, como resultante, por exemplo, de lesões periféricas como a degradação da cartilagem ou erosões, etc. A persistência da dor em condições de dor crónica pode relacionar-se com o facto de o estímulo que a desencadeou ainda estar presente, mas noutras situações ocorre mesmo quando o estímulo inicial desapareceu, provavelmente em consequência de alterações no sistema nervoso que poderão resultar num aumento da sensibilidade à dor.

Os mecanismos da dor crónica tendem a ser divididos em mecanismos de dor periférica e em mecanismos de dor centrais. Os mecanismos de dor periférica, surgem quando ocorrem problemas ou anomalias nos nervos periféricos, e conduzem a um aumento da sensibilidade à dor. Uma importante e relativamente recente linha de investigação sobre este tema tem destacado a importância das polineuropatias das pequenas fibras no desenvolvimento da dor crónica, concluindo que uma parte significativa da dor e incapacidade funcional se pode explicar pela presença destas alterações, pelo menos em algumas condições, como na FM (Oaklander, Herzog, Downs, & Klein, 2013)

Os mecanismos centrais da dor, por seu lado, resultam da atividade ao nível do sistema nervoso central, que em determinadas circunstâncias se associa a um aumento da sensibilização à dor. Indivíduos que apresentam aumento no processamento da dor central exibem hiperalgesia (aumento da dor em resposta a estímulos dolorosos), e alodinia (dor em resposta a estímulos que não se esperariam que fossem considerados dolorosos). Apresentam, assim, limiares térmicos e mecânicos mais baixos. Perturbações no processamento central de dor estão também associadas a perturbações nas vias descendentes anti-nociceptivas (inibitórias) e pro-nociceptivas (facilitatórias).

As vias descendentes anti-nociceptivas (normalmente prejudicadas, em casos de dor crónica) melhor caracterizadas são a via serotoninérgica-noradrenérgica e a via opioidérgica. Estas induzem a libertação de serotonina, noradrenalina e opioides endógenos, que permitem a inibição da libertação de neurotransmissores excitatórios,

como por exemplo, o glutamato. Estas vias são provenientes das estruturas corticais (como o córtex do cíngulo anterior, entre outros), descem pelo tronco cerebral (ativando áreas como a substância periaqueductal cinzenta), modulando os inputs sensoriais das fibras primárias e dos neurónios de projeção do corno dorsal da espinal medula. Após serem ativadas em resposta a estímulos nocivos, levam à diminuição geral da sensibilidade à dor (Lee et al., 2011). Estas vias são estudadas de um ponto de vista experimental através de paradigmas de modulação da dor condicionada (Conditioned Pain Modulation, CPM) (Yarnitsky, 2010), em que a dor inibe a dor ou centralmente, no caso de serem feitas manipulações cognitivas ou emocionais. (Canaipa, et al., 2017)

As vias descendentes pro-nociceptivas são geralmente estudadas através da Somação Temporal. Estas vias podem ser ativadas quando se aplicam estímulos repetidos. Estes resultam em sensações dolorosas persistentes após o estímulo ser retirado e a classificação de dor atribuída pelo indivíduo ao último estímulo é superior à atribuída ao primeiro. Quanto maior a magnitude da diferença maior a presença de uma resposta de Somação Temporal, que pode ser maior ou menor dependendo do funcionamento das vias pro-nociceptivas (Lee et al., 2011). Quando há alterações destas vias pro-nociceptivas, no sentido de um aumento do processamento da dor, verifica-se um aumento da sensibilidade difusa da dor e o aumento da intensidade da mesma após estímulos repetitivos, característicos da dor crónica.

Diversas condições de dor crónica revelam alterações no processamento periférico e central da dor, mas ainda não é claro se as alterações nestes mecanismos estão presentes em todas elas ou se apenas em algumas, o que poderia sugerir a existência de um perfil associado a cada condição de dor com uma etiologia ou classificação distinta. Uma das áreas onde o estudo destes mecanismos se revela de maior importância é a área das doenças reumáticas. A dor crónica está ligada a inúmeras condições reumatológicas, como síndromes não inflamatórias (FM), bem como a doenças inflamatórias sistémicas (Artrite Reumatoide). A FM tem sido uma das condições clínicas em que se tem estudado detalhadamente os mecanismos da dor e é na compreensão desta síndrome que se focará o presente estudo.

Fibromialgia

Em 1990, o Colégio Americano de Reumatologia (ACR) desenvolveu os primeiros critérios de classificação que foram aceites pela comunidade científica e contribuíram para a homogeneidade no diagnóstico em fibromialgia. Estes basearam-se na presença de dor difusa (quer acima quer abaixo da cintura, no lado direito e esquerdo, e região axial) e dor à palpação em pelo menos 11 de 18 pontos dolorosos. Em 2010, a ARC, reformulou os critérios, designando-os critérios de diagnóstico onde foi excluída a palpação dos pontos dolorosos. Passou assim a ser utilizado o Índice de Dor Generalizada (Widespread Pain Index WPI>7) associada à Escala de Gravidade de Sintomas (Symptom Severity Scale SS>5) baseados nos sintomas reportados pelos doentes, em relação ao grau de dor, fadiga, perturbações do sono, alterações cognitivas e sintomas somáticos (Heymann, et al., 2017).

A etiologia desta síndrome ainda não é conhecida, contudo, têm sido verificadas interações complexas entre diversos fatores biológicos, genéticos, psicológicos e socioculturais (Di Tella, et al., 2015). Diversos mecanismos têm sido estudados. Um dos mais estudados destaca a importância das alterações no eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA) e a sua relação com elevados níveis de stress que parecem caracterizar estes indivíduos. Assim, acredita-se que os níveis elevados do stress e a sintomatologia depressiva e/ou ansiedade poderão contribuir para as alterações na perceção da dor. Outros autores sugerem a importância das alterações no Sistema Nervoso Autónomo, já que os doentes apresentam desequilíbrios que se manifestam num aumento do funcionamento do sistema nervoso simpático e diminuição do parassimpático, com consequente resistência central ao feedback de glucocorticoides e um enfraquecimento da reatividade em diferentes pontos do eixo HPA (Sephton, et al., 2003).

A FM é considerada uma condição de dor crónica generalizada primária (Nicholas, et al., 2019). Os fatores que têm sido reportados como possíveis moduladores da severidade da dor na FM são os aspetos emocionais (por exemplo, a ansiedade, depressão e vida social), a atividade física (por exemplo, aumento da dor, fadiga, qualidade de sono e capacidade funcional), a tomada de decisão (ou seja, dificuldade em lidar com pressões e decisões), a capacidade que os doentes apresentam em encontrar recursos de coping ativos, bem como as suas expectativas sobre a síndrome (Heymann, et al., 2017).

Alterações no processamento da Dor na Fibromialgia

A investigação sobre os mecanismos de dor na FM tem destacado o papel das alterações nos mecanismos do processamento da dor, quer periféricos quer centrais, que acabam por resultar numa perda da capacidade de analgesia descendente e/ ou aumentos ou sensibilização da dor (Lee et al., 2011).

Indivíduos com FM apresentam limiares sensoriais diminuídos (Lee et al., 2011) e tolerância reduzida à estimulação sensorial não dolorosa (visual, auditiva, olfativa e tátil) quando comparados com indivíduos saudáveis. No mesmo sentido também tem sido descrito um aumento na sensibilidade à dor, que se reflete na tendência para limiares mais baixos e menor tolerância à dor (Lee et al., 2011; Dworkin, et al., 2005; López-Solà, et al., 2017). Tal parece ocorrer sobretudo em modalidades sensoriais térmicas e de pressão (Lee et al., 2011). Na modalidade elétrica, os limiares de dor tendem a ser semelhantes aos dos indivíduos saudáveis (Canaipa et al., 2017; Lee et al., 2011), provavelmente pelo facto do processamento de estímulos elétricos se relacionar mais com a atividade de fibras nociceptivas mais rápidas, enquanto que nas modalidades térmicas e de pressão existe um maior envolvimento de fibras lentas (fibras C) (Lee et al., 2011).

Indivíduos com FM, além da hiperalgesia, revelam ainda défices específicos nas vias moduladoras descendentes, nomeadamente, perda da atividade analgésica descendente, que pode ser estudada através dos paradigmas de Modulação da Dor Condicionada. Quando um estímulo doloroso é aplicado ao mesmo tempo que um de outra modalidade e numa localização diferente, nos indivíduos saudáveis ocorre diminuição da dor sentida em relação ao primeiro estímulo, mas tal tende a não se verificar em indivíduos com Fibromialgia. Isto sugere incapacidade ou diminuição da ativação das vias anti-nociceptivas (Lee et al., 2011). Estas alterações podem ocorrer devido à perturbação ou redução da atividade do sistema noradrenérgico, dopaminérgico, opioidérgico e serotoninérgico descendente, uma vez que tem sido reportado nesta síndrome níveis mais baixos de serotonina e seus metabolitos no líquido céfalo-raquidiano (Lee et al., 2011). Para além das alterações nas vias anti-nociceptivas, a magnitude da Somação Temporal parece estar aumentada em indivíduos com FM em comparação com indivíduos saudáveis (Staud, et. al., 2008).

Finalmente, estudos de neuroimagem têm demonstrado que na FM se verifica uma maior ativação do córtex somatossensorial primário contralateral e ipsilateral, lobo parietal inferior, ínsula, córtex do cíngulo anterior e posterior, giro temporal superior bilateral e cerebelo aumentados quando os indivíduos são expostos a dor induzida experimentalmente (Lee et al., 2011). Estes dados sugerem o aumento central da sensibilidade à dor em indivíduos com FM (Lee et al., 2011).

Funcionamento Cognitivo na Fibromialgia

Além da importância atribuída à dor, tem sido particularmente reconhecida a importância dos défices cognitivos na FM, sendo os esquecimentos e dificuldades de concentração, a quinta e sexta maior queixa dos doentes com FM (Bennett et al., 2007). De acordo com os doentes, os défices reportados são suficientes para prejudicar o funcionamento diário. Contudo, a descrição e quantificação objetiva dos problemas cognitivos não tem sido consensual, quer quando se aplicam instrumentos de autorrelato aos doentes e aos familiares (Geloch, et al., 2016) quer quando se realizam estudos com tarefas neuropsicológicas mais objetivas, já que os resultados revelam pouca consistência.

Os problemas cognitivos subjetivos podem incluir défices relacionados com a linguagem, dificuldades de concentração e esquecimento, o que na gíria dos doentes, é muitas vezes referido como “FibroFog”. Tem sido também reportado um desempenho mais lento em tarefas cognitivas complexas e redução da velocidade psicomotora (Sephton, et al., 2003), assim como distorções na perceção sensorial, alguma confusão mental e sensações delirantes (Leavitt, et al., 2002).

Os estudos realizados com tarefas neuropsicológicas mais objetivas, com o objetivo de melhor caracterizar o desempenho cognitivo dos doentes, têm revelado alterações em tarefas de memória de trabalho, episódica, semântica e implícita, bem como na atenção seletiva e sustentada, e uma marcada redução da velocidade cognitiva de processamento e, défices relacionados com a linguagem (Guevara, et al., 2018). Algumas destas alterações cognitivas poderão não ser específicas para a FM, mas caracterizar o funcionamento cognitivo de indivíduos com diversas condições de dor crónica, onde são

frequentemente reportados problemas de memória e falta de concentração (Berryman et al., 2013).

No que diz respeito à memória, os estudos têm apontado no sentido de os indivíduos com FM apresentarem défices ao nível da memória declarativa, incluindo memória semântica, memória episódica (dificuldades no processamento da informação e recordação da mesma) e memória de trabalho (a qual inclui dificuldades na concentração auditiva pouco sustentada e lento desempenho nas tarefas cognitivas complexas e velocidade psicomotora reduzida) (Sephton, et al., 2003). Um estudo recente de neuroimagem verificou que os indivíduos com FM têm diferenças nas ativações cerebrais durante a realização de tarefas de memória de trabalho em comparação com os indivíduos saudáveis (Albrecht, et al., 2016). As regiões cerebrais ativadas nos indivíduos com FM, foram as regiões para-hipocampal bilateral enquanto nos indivíduos de controlo foram ativadas as regiões da circunvolução do cíngulo e amígdala e ainda menor ativação do girus fusiforme nos FM em relação aos HC (grupo controlo) (Albrecht, et al., 2016). Nesse estudo verificou-se ainda que o grupo FM apresentou pontuações significativamente mais baixas na tarefa de memória de dígitos em comparação com o grupo de controlo, ainda que as pontuações se enquadrem dentro dos valores da normalidade (Albrecht, et al., 2016),.

Diversas revisões sistemáticas que procuram esclarecer os domínios cognitivos que estão afetados na dor crónica em geral e na Fibromialgia mais especificamente sugerem que há uma maior evidencia para as alterações na memória em doentes serem mais marcadas na memória de longo prazo, apesar de existirem também evidências de perturbações na memória de curto-prazo (Higgins et al., 2018 ; Bell, et al., 2018). Ainda assim, estes estudos têm dificuldade em encontrar invariantes dada a pouca qualidade de alguns estudos e pequena dimensão das amostras, as divergências quanto às populações estudadas e a enorme variabilidade de tarefas de avaliação das funções cognitivas que são utilizadas.

Pessoas que sofrem de dor crónica confrontam-se, geralmente, com diversos desafios: a condição de dor crónica é complicada e está frequentemente relacionada com elevados níveis de stress e um vasto conjunto de sintomas e perturbações associadas (Guevara, et al., 2018). Assim, verificam-se interações complexas entre perturbações

cognitivas, emocionais e/ou fisiológicas, o que poderá agravar as dificuldades na caracterização dos défices (Dick, Eccleston, & Crombez, 2002). Nos trabalhos que procuram clarificar o funcionamento cognitivo na dor crónica, diversos fatores são considerados moduladores do funcionamento cognitivo, nomeadamente a idade (doentes mais jovens apresentam maiores diferenças de desempenho em relação ao grupo de controlo, diferenças essas que se esbatem quando os indivíduos são mais velhos), a exigência ou carga da tarefa (quanto maior a complexidade maiores as diferenças em relação ao grupo controlo) e a presença de perturbações emocionais (quando presentes prejudicam o desempenho), a medicação (perturbações cognitivas poderão ser efeitos secundários da medicação) e, por fim, a presença de dor.

Alguns estudos demonstram que a dor é um fator modulador do desempenho cognitivo, particularmente das funções executivas (Sephton, et al., 2003). As funções executivas são um conjunto de competências cognitivas que permitem ao ser humano adaptar-se a alterações, manipular informações, e também tomar decisões. Perturbações destas funções foram descritas na década de 70 com base nas lesões do lobo frontal observadas em alguns pacientes. O funcionamento das funções executivas, requer o bom funcionamento de diversas redes neurais, sobretudo do córtex pré-frontal, incluindo também o córtex parietal, núcleos da base, tálamo e o cerebelo (Rabinovici, Stephens, & Possin, 2015). Os défices nas funções executivas podem afetar o ser humano de diferentes maneiras, por isso, de um ponto de vista clínico torna-se útil fazer a divisão das funções executivas. A memória de trabalho que será analisada no presente estudo, faz parte das funções executivas, sendo que permite ao indivíduo armazenar, processar e manipular a informação temporariamente. Problemas nesta função resultam em défices atencionais e perda de concentração na tarefa. A avaliação da memória de trabalho é frequentemente realizada através de tarefas de memória de dígitos (Rabinovici, Stephens, & Possin, 2015).

Estudos realizados com doentes com FM com tarefas de velocidade de processamento, fluência verbal e memória, sugerem que a gravidade de dor poderá estar relacionada com o fraco desempenho nesses domínios cognitivos. A dor clínica reportada prediz o desempenho cognitivo em tarefas de atenção sustentada, desempenho aritmético, memória de trabalho e memória implícita (Guevara, et al., 2018). Uma das possíveis explicações para esta associa-se poderá relacionar-se com o facto de o processamento da

dor no sistema nervoso central (SNC) requerer recursos neuronais que envolvem áreas cerebrais importantes, quer na cognição quer na nociceção (Guevara, et al.,2018), tais como atividade de áreas como o córtex pré-frontal, córtex do cíngulo anterior, córtex do cíngulo médio, área suplementar motora e o córtex da ínsula (Glass, et al., 2011). Neste sentido, o processamento da dor no sistema nervoso central requer recursos neurais em áreas envolvidas também na memória, atenção, concentração e noutros processos cognitivos superiores, por isso poderá ocorrer interferência da dor na cognição (Galvéz-Sánchez, et al., 2018). A dor subjetiva e a memória de trabalho poderão envolver uma sobreposição de recursos cognitivos com capacidades limitadas (Buhle & Wager, 2010). Sletvold, et al., investigou os défices de memória e da atenção em FM, comparando com um grupo de doentes com Artrite Reumatóide, outro grupo com dor musculoesquelética e um grupo controlo saudável. Os indivíduos com FM apresentam pior desempenho em tarefas de atenção em comparação com outros grupos.

Em resumo, as alterações no funcionamento cognitivo parecem ser uma aspeto central na FM, mas continua por esclarecer quais os domínios cognitivos mais prejudicados e qual a relação dessas alterações com a dor, sobretudo com a variabilidade da dor.

Objetivos do estudo

Apesar de se reconhecer atualmente que o FAST pode ser um método promissor para avaliar a variabilidade nos relatos de dor experimental, a investigação nesta área está ainda numa fase muito inicial. Uma melhor compreensão desta variabilidade e dos mecanismos que a sustentam os problemas no reportar dos sintomas de dor por doentes com dor crónica pode ser importante para a melhoria da avaliação e terapêutica da dor crónica. Neste sentido, e tendo em conta que a FM é uma condição de dor crónica associada a elevada sensibilidade à dor, impacto funcional e alterações cognitivas, o objetivo do presente estudo é investigar a variabilidade nos relatos de dor nestes doentes, estudando em particular de que forma o desempenho cognitivo (memória curto-prazo) se pode relacionar com a variabilidade nos relatos de dor. Para uma melhor compreensão destas relações recorreremos a com um grupo controlo saudável.

Mais especificamente, pretende-se:

1. Verificar se há diferenças na variabilidade nos relatos de dor experimental entre indivíduos com FM e indivíduos saudáveis.
2. Investigar se há relações entre a variabilidade nos relatos de dor experimental e a sensibilidade à dor, e o desempenho cognitivo numa tarefa de memória de curto-prazo.
3. Estudar a relação entre o desempenho cognitivo na tarefa de memória e, as características psicológicas e clínicas dos indivíduos

Atendendo aos poucos dados sobre a variabilidade nos relatos de dor experimental de que dispomos atualmente será difícil estabelecer hipóteses quanto às diferenças na variabilidade entre grupo de doentes e grupos de indivíduos saudáveis. De uma forma geral, os estudos têm mostrado que os resultados no FAST são amplamente distribuídos quer em estudos com doentes (Treister et al, 2017; Treister et al, 2019) quer em indivíduos saudáveis (Agostinho et al., 2019), mas tanto quanto sabemos, nunca foram estabelecidas comparações entre grupos. Alguns indivíduos revelam elevada e outros baixa variabilidade. Também na amostra aqui estudada, se espera essa distribuição diversificada.

Em relação ao segundo objetivo, esperam-se relações entre o desempenho cognitivo e a variabilidade e sensibilidade à dor. Estudos anteriores sugerem a relação

entre desempenho cognitivo e sensibilidade à dor (sobretudo avaliada com instrumentos clínicos). No caso do FAST em particular, a necessidade de estimar diferenças de intensidade e de comparar estimulações e avaliações, sugere que a memória de curto prazo poderá ser importante para os relatos de dor. Esperam-se assim relações entre estas dimensões.

Da mesma forma, em relação ao terceiro objetivo, e tendo em conta a vasta literatura na FM que relaciona desempenho cognitivo com características psicológicas e clínicas, espera-se também encontrar a relação entre estas características e o desempenho na tarefa de memória.

Método

Participantes:

Foram recrutados 30 pacientes com FM no Departamento de Reumatologia do Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental, Hospital Egas Moniz e também 15 participantes saudáveis como grupo de controlo, a partir da comunidade. Os participantes com FM, corresponderam aos seguintes critérios de inclusão: (1) Diagnóstico de FM, através dos critérios de classificação ACR de 2010 e os critérios de diagnóstico de 2010/2011 com a revisão de 2016 (Wolfe, et al., 2010) (2) Idades igual ou superiores a 18 anos (3) Capacidade de decisão para aceitar ou não o consentimento informado que foi apresentado. Como critérios de exclusão apresentamos, (1) Gravidez ou em período de amamentação (2) Presença de qualquer infeção persistente ou grave (3) Diagnóstico formal de condições psiquiátricas, história de doença reumática além da FM (4) Presença de qualquer condição médica descontrolada (como por exemplo diabetes, doença cardíaca isquémica instável) e (5) História ou sinais de doença desmielinizante.

Os indivíduos saudáveis tiveram como critérios de inclusão (1) Idades igual ou superiores a 18 anos (2) Capacidade de decisão para aceitar ou não o consentimento informado que foi apresentado. Como critérios de exclusão, (1) Diagnóstico formal de condições psiquiátricas, diagnóstico ou história de qualquer doença que envolva a dor, (2) Presença de dor, ou qualquer situação de dor aguda no último mês (3) Gravidez ou em período de amamentação (2) Presença de qualquer infeção persistente ou grave (4) Presença de qualquer condição médica descontrolada (como por exemplo, diabetes, doença cardíaca isquémica instável) e (5) história ou sinais de doença desmielinizante.

Instrumentos:

Variabilidade da Dor

FAST (The Focused Analgesia Selection Test): é um método que avalia as capacidades de reportar a dor dos indivíduos, através da exposição de indivíduos a estímulos de dor evocada por intensidades conhecidas. Os estímulos térmicos são aplicados na superfície ventral do braço não dominante do participante utilizando o Medoc® Thermal Sensory Analyzer II, que apresenta uma sonda de tipo Peltier (30 x 30

mm). Neste procedimento são aplicados estímulos térmicos de 7 intensidades previamente definidas (44, 45, 46, 47, 48, 49, 50 °C) 7 vezes cada, de forma aleatória (total de 49 estímulos). A temperatura aumentou a partir de uma temperatura base de 32°C, até à temperatura alvo durante 3 segundos e manteve-se por 8 segundos. O intervalo entre estímulos foi entre 10 e 20 segundos. A localização da sonda foi ajustada para uma nova posição do antebraço a cada 10 estímulos para minimizar os efeitos de sensibilização e/ou habituação. Foi pedido aos participantes que avaliassem, após cada estímulo, a intensidade da dor numa escala numérica de avaliação de 0-100, em que 0 significa "sem dor" e 100 "a pior dor imaginável". O facto de se conhecer tanto a intensidade do estímulo quanto a pontuação dada pelo participante em resposta a cada estímulo permite o cálculo de duas medidas: O R^2 e o ICC. O R^2 reflete o quão preciso, consistente e confiável cada sujeito é a relatar a sua dor, e é calculado através de uma regressão como modelo de potência, isto é a utilização de uma função real entre a intensidade real dos estímulos e a intensidade relatada pelos participantes. O ICC é o coeficiente de correlação interclasses, que usa o modelo estatístico bidirecional (comparando as pontuações de cada um dos estímulos com as respetivas intensidades em cada indivíduo). Valores mais elevados do R^2 e ICC indicam maior precisão na avaliação da dor (menor variabilidade).

Sensibilidade à dor

Limiares de dor:

Foram avaliadas 3 modalidades diferentes (elétrica, térmica e de pressão).

O Limiar de Dor Elétrica foi induzido pelo Digitimer DS7A através de um eletrodo (Digitimer) colocado na região ventral do antebraço. Para chegar ao limiar da dor, o participante recebeu um único estímulo elétrico no seu antebraço e foi-lhe perguntado se foi ou não doloroso. A intensidade dos estímulos aumentou em etapas de 10 mA até que se atingiu o limiar de dor do participante.

O Limiar de Dor Térmica foi obtido utilizando o estimulador térmico Medoc TSA-II. A sonda foi fixada ao antebraço direito do participante e um estímulo de intensidade, crescente a partir de 32°C, aumentou até ao limiar de dor individual de cada participante,

que foi determinado no momento em que o doente disse a palavra chave “stop”. O limiar resultou da média de três estímulos.

O Limiar de Dor a estímulos de pressão foi induzido pelo Algómetro FPN100 (Wagner Instrumentos, USA), que desencadeou os estímulos no músculo do trapézio do lado dominante. Foi pedido ao sujeito que assim que sentisse que a pressão começasse a ser dolorosa dissesse a palavra-chave “stop”. O valor da pressão exercida nesse momento constituiu o limiar de dor. O limiar resultou da média de três estímulos.

Tolerância à dor: esta medida foi obtida através do Medoc TSA II, que permitiu a aplicação de um estímulo contínuo no antebraço do participante que aumentou a partir de 32°C até que este indicasse que a dor se tornara insuportável. A intensidade do estímulo no momento em que o indivíduo parou a estimulação constituiu a tolerância à dor.

Avaliação da Memória

Memória de Dígitos WMS-III (Wechsler, 2008): Esta bateria para avaliação de memória de curto-prazo é composta por duas tarefas diferentes, a memória de dígitos de sentido direto e a memória de dígitos em sentido inverso. Cada uma das tarefas consiste em 7 pares de sequências numéricas aleatórias, com número crescente de dígitos em cada sequência, que o examinador lê em voz alta ao ritmo de um número por segundo. Apresenta-se uma sequência de números e pede-se ao participante que repita na mesma ordem os números ditos pelo examinador, no caso da tarefa em sentido direto. Na tarefa em sentido inverso, após a apresentação da sequência pelo examinador, o participante deve reproduzir os números pela sua ordem inversa. Quando o participante reproduz corretamente a sequência, não realiza o ensaio seguinte com esse número de dígitos, passando para o seguinte. Caso erre, volta a ser sujeito a uma sequência com o mesmo número. Erros nas duas sequências com o mesmo número de dígitos levam à finalização da prova. Cada resposta correta recebe 1 ponto e errada 0 pontos. A pontuação total varia entre 0 e 30.

Avaliação clínica (Questionários)

Dados demográficos: foram colocadas questões ao sujeito quanto à idade, o nível de escolaridade, a medicação e tratamentos que estava a receber. No caso do grupo de controlo foi questionada a idade, o nível de escolaridade e a medicação que toma habitualmente.

Breve inventário da dor (BPI: Brief Pain Inventóry): O BPI é uma medida de autoavaliação da dor, que a avalia numa perspetiva multidimensional (Cleeland & Ryan, 1994). Este inventário inclui 15 itens em torno da existência de dor, sua gravidade, localização, terapêutica e impacto funcional. Este inventário é composto por duas escalas, que são a escala da gravidade (que indica a intensidade da dor, como máxima, mínima, mediana e a dor sentida no momento atual de 0-10) e a escala de interferência (que diz respeito à avaliação da interferência da dor na atividade geral, humor, trabalho normal, relações com as outras pessoas, sono e prazer na vida, numa escala que varia entre 0-10). Os índices mais altos indicam maior gravidade e interferência da dor. A versão portuguesa (BPI) revela boas qualidades psicométricas e foi, por isso, utilizada (Azevedo et al., 2007).

Questionário de Impacto da Fibromialgia (FIQ- Fibromyalgia Impact Questionnaire): O FIQ é usado para avaliar os problemas de saúde relacionados com a FM e o seu impacto na vida diária (Burckhardt, et al., 1991). Compreende informações sobre a função, o impacto geral e sintomas. O domínio do Funcionamento Físico é baseado nas respostas do paciente a 11 itens classificadas numa escala de 4 pontos diversificando de "Sempre" a "Nunca". A versão em português, desenvolvida por Rosado, et al., (2006), demonstrou boas propriedades psicométricas e foram usadas.

Escala Hospitalar de Depressão e Ansiedade (Hospital Depression and Anxiety Scale, HADS): A Escala Hospitalar de Depressão e Ansiedade é um instrumento breve comumente usado para avaliar ansiedade e depressão em populações fisicamente doentes (Zigmond & Snaith, 1983). Tem 14 itens e duas subescalas: Depressão (7 itens) e Ansiedade (7 itens). A versão em português validada deste instrumento foi considerada adequada e foi usada (McIntyre, et al., 1999).

Avaliação funcional da terapia em doença crónica-fadiga (FACIT: Functional assessment of chronic illness therapy-fatigue): O FACIT é uma escala de fadiga que foi desenvolvida para avaliar a fadiga em doentes oncológicos e com anemia, e mais tarde foi introduzido para avaliar a fadiga em doenças crónicas. Este questionário é preenchido de forma autónoma pelo paciente e é composto por 13 itens, que englobam questões relacionadas com a fadiga, quer a nível físico, funcional, social e emocional. Neste questionário é pedido ao paciente que avalie o seu estado nos últimos 7 dias, sublinhando a alínea que considera mais adequada (numa escala de 0 a 4, em que 0 é “nem um pouco” e 4 é “muitíssimo”). A versão portuguesa deste questionário revela boas qualidades psicométricas e foi utilizada. (Hewlett, Dures, & Almeida, 2011)

Procedimento:

Este estudo fez parte de um projeto de investigação mais amplo, aceite pela Comissão de Ética do Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental e que incluía além das medidas reportadas, a obtenção de outros dados cognitivos, tarefas de interoção e modulação da dor (que serão relatadas noutros estudos).

No estudo aqui descrito, os médicos do serviço de Reumatologia recrutaram os doentes com FM que preencham os critérios de inclusão e exclusão. Os participantes saudáveis foram recrutados a partir da comunidade, através da publicitação do estudo junto de conhecidos, mas só foram integrados depois de verificadas a possibilidade de emparelhamento em termos de idade e nível de educação. Após a explicação dos objetivos do estudo, os participantes que concordaram participar, assinaram o consentimento informado. Deu-se início ao estudo propriamente dito através do preenchimento dos questionários, depois foi realizada a tarefa de memória. Só depois se realizaram as tarefas de sensibilidade à dor e por fim o FAST. Cada aplicação, que incluía ainda as outras dimensões avaliadas no âmbito do projeto mais amplo tinha a duração de cerca de 2h.

Estatística

A análise estatística foi realizada através do SPSS para o Windows (versão 19) (IBM Corp., Armonk, NY., 2010). A análise descritiva foi aplicada para os dados

demográficos, bem como para as restantes medidas. Os testes de Komogorov-Smirnov e Shapiro-Wilk, mostraram que as principais variáveis analisadas no presente estudo não tinham distribuição normal e por isso, optou-se pela utilização de testes não paramétricos, tais como o teste de Friedman (com o teste post-hoc de Wilcoxon para análise das diferenças quando aplicável) nas pontuações médias do FAST. As comparações entre os grupos foram realizadas através de testes de Mann-Withney para duas amostras independentes. As correlações entre a variabilidade da dor experimental bem como a sensibilidade à dor, memória de dígitos e questionários foram analisadas através do teste de Spearman. Valores de $P < 0.05$ foram considerados significativos.

Resultados

Participantes

Foram recrutadas 30 mulheres com Fibromialgia (FM), mas devido a restrições pessoais de horário uma participante foi excluída por ser incapaz de completar o estudo. A amostra final foi composta por 29 mulheres com FM e 15 mulheres saudáveis emparelhadas em termos de idade e nível de escolaridade.

As características demográficas dos dois grupos encontram-se na tabela 1. O grupo de mulheres com FM apresentava idades compreendidas entre os 30 e os 76 anos, com média e desvio padrão de 50.41 ± 10.33 , enquanto que no grupo controlo as idades situavam-se entre os 26 e os 75 anos de idade com uma média e desvio padrão de 49.07 ± 14.67 . A informação sobre o estado civil e nível de educação das participantes de ambos os grupos pode também ser encontrada na tabela 1. Não se verificaram diferenças significativas entre características demográficas dos dois grupos.

No grupo FM os sintomas haviam começado entre os 2 e os 46 anos, com uma média e desvio padrão de 13.96 ± 11.21 e o diagnóstico da síndrome tinha entre 0 a 17 anos, com uma média e desvio padrão de 5.70 ± 4.95 , como se pode verificar na tabela 2. A maioria das mulheres com FM tomava analgésicos (79.3%) e psicotrópicos (51.7%). No grupo de controlo alguns participantes tomavam medicação, sobretudo anti-hipertensores ou hormonais, como a pílula anticoncepcional, mas não medicação para a dor, para doenças reumáticas ou psicotrópicos.

Tabela 1. Dados demográficos associados quer ao grupo de controlo (saudáveis), quer ao grupo de Fibromialgias.

	FM=29			HC=15			p
	M±SD	Min./Máx.	Fr %	M±SD	Min./Máx.	Fr %	
Idade	50.41±10.33	30-76		49.07±14,66	26-75		.776
IBM	27.03±4.32	20.57-36.05		26.32±4.33	18.75-36.44		.720

Nível Edu.			.222
4° ano	4 (13.8%)	3 (20.0%)	
6°ano	5 (17.2%)		
9°ano	4 (13.8%)	2 (13.3%)	
12°ano	8 (27.6%)	2 (13.3%)	
Lic.	5 (17.2%)	6 (40.0%)	
Mest.	2 (6.9%)	2 (13.3%)	
Total	29 (
Estado Civil			.103
Solteiro	2 (6.9%)	2 (13.3%)	
Casado	19 (65.5%)	5 (33,3%)	
U. Facto	4 (13.8%)	2 (13.3%)	
Sep./ Div.	3 (10.3%)	2 (13.3%)	
Viúvo		4 (26.7%)	

Nota: M= Média; SD= Desvio Padrão; FR= Frequência; % = Percentagem.

Tabela2. Anos de diagnóstico e anos de simpatologia; medicação.

	FM = 29			HC = 15		
	M±SD	Min./Máx.	Fr %	M±SD	Min./Máx.	Fr %
Anos Diagn.	5.70 ± 4.95	0-17		.	.	
Anos Sint.	13.96 ± 11.20	2-46		.	.	
Medicação						
Dor			23 (79.3%)			
Reum.			3 (10.3%)			
Hormonal			3 (10.3%)			3 (20.0%)
Psicotrópica			15 (51.7%)			
Outra M.			15 (51.7%)			8 (53.3%)

Nota: Medicamentos: Para a dor (anti-inflamatórios não-esteróides, analgésicos, opioides fracos), reumáticos (anti-reumáticos, biológicos, corticosteróides), hormonais (relacionados à tiróide, contraceptivos orais, relacionado com menopausa) psicotrópicos (anticonvulsivantes, antidepressivos, ansiolíticos, antipsicóticos, anfetaminas), Fr = frequência; % = percentagem; Anos Diagn.= anos de diagnóstico; Anos Sint.= Anos de sintomas.

FAST

Pontuações médias de dor

Os procedimentos envolvidos nos FAST consistem na aplicação de 49 estímulos no total, com 7 temperaturas diferentes (44°C, 45°C, 46°C, 47°C, 48°C, 49°C e 50°C). Na figura 4 apresentamos as pontuações médias (pontuações de dor indicadas pelos participantes numa escala numérica de dor de 0-100) atribuídas a cada intensidade de estímulo no grupo total, no grupo com FM e no grupo de controlo.

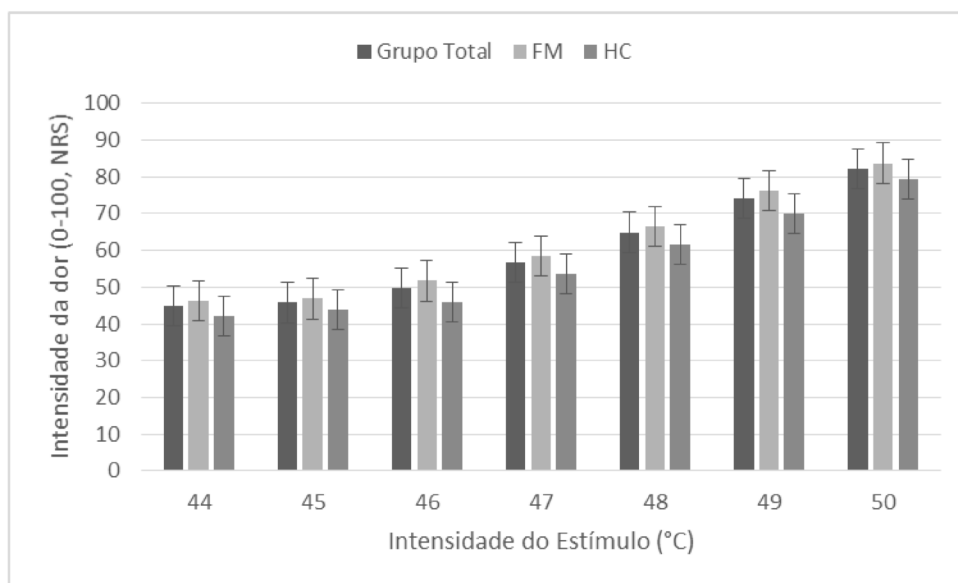


Figura 4. Pontuações médias obtidas em resposta às 7 intensidades de estímulo aplicadas. As barras cinzentas escuras representam as pontuações de intensidade de dor do Grupo Total, as cinza claras ao FM (fibromialgia) e as de cinza de cor menos escura e menos clara ao grupo de controlo (HC).

Para o grupo total, as pontuações médias de dor diferiram significativamente entre diferentes intensidades (teste Friedman, $\chi^2=193.52$, $P < 0.00$). O teste post hoc de Wilcoxon revelou diferenças significativas entre todas as intensidades (45°C e 46 °C, $P < 0.011$; 46°C e 47°C, $P < 0.000$; 47°C e 48°C, $P < 0.000$; 48°C e 49°C, $P < 0.000$; 49°C e 50°C, $P < 0.000$) à exceção das diferenças entre intensidade 44 °C e 45 °C, que não foram significativas, sugerindo que para intensidades mais baixas, os participantes apresentaram maiores dificuldades em reportar diferenças nas intensidades dos estímulos.

Também no grupo com FM, o teste de Friedman indicou diferenças significativas entre intensidades (teste Friedman, $\chi^2=125.78$, $P<0.00$) e o teste post hoc de Wilcoxon revelou diferenças significativas entre as pontuações atribuídas a todas as temperaturas (45°C e 46°C, $P<0.016$; 46°C e 47°C, $P<0.002$; 47°C e 48°C, $P<0.006$; 48°C e 49°C, $P<0.000$; 49°C e 50°C, $P<0.000$), da mesma forma com exceção para a diferença nas intensidades de dor reportadas entre as temperaturas de intensidade mais baixa 44°C e 45°C, que não foram significativas.

No grupo de controlo também se encontraram diferenças significativas entre pontuações a diferentes intensidades (Teste de Friedman, $\chi^2=68.228$, $P<0.00$). O teste de Wilcoxon revelou diferenças significativas entre quase todas as diferentes temperaturas (46°C e 47°C, $P<0.019$; 47°C e 48°C, $P<0.010$; 48°C e 49°C, $P<0.023$; 49°C e 50°C, $P<0.004$) com exceção para a diferença entre as temperaturas 44°C e 45°C e, 45°C e 46°C.

Apesar de o grupo de participantes com FM revelar pontuações de dor tendencialmente mais elevadas a cada intensidade de estímulo aplicada (ver figura 1), o teste não paramétrico para comparação de duas amostras independentes de Mann-Whitney não revelou diferenças significativas entre as pontuações médias da dor das mulheres com FM com o grupo de controlo. Isto significa que não foi possível identificar diferenças entre os grupos na sensibilidade aos estímulos dolorosos aplicados durante o FAST.

Medidas de resultados do FAST

A análise descritiva dos dois principais resultados do FAST, o R^2 e o ICC são apresentados na tabela 3. O grupo FM apresentou média e desvio padrão de 0.468 ± 0.154 (Intervalo = 0.701 – 0.006) para o R^2 e 0.546 ± 0.190 (Intervalo = 0.774 -0.139) para o ICC. O grupo de controlo apresentou média e desvio padrão de 0.364 ± 0.154 (Intervalo = 0.653 – 0.096) para o R^2 e 0.439 ± 0.151 (Intervalo = 0.748 – 0.194) para o ICC.

Tabela 3. Medidas de resultados do FAST.

	FM		HC	
	R ²	ICC	R ²	ICC
Média	0.468 (0.154)	0.546 (0.190)	0.364 (0.154)	0.439 (0.151)
Mediana	0.493	0.583	0.36	0.445
Mínimo	0.006	0.139	0.096	0.194
Máximo	0.701	0.774	0.653	0.748

Nota: FAST = Focused Analgesia Selection Test; SD = desvio padrão; M= media; ICC= correlação do coeficiente interclasses.

Os resultados mostraram que, quer no grupo FM, quer no grupo de controlo, os valores foram amplamente distribuídos na amostra, o que sugere que os participantes variaram bastante na sua capacidade de se revelarem precisos na avaliação da dor.

O teste não paramétrico Mann-Whitney que permitiu comparar as diferenças entre grupos na precisão na avaliação da dor revelou diferenças significativa entre os grupos, quer para o R² (Mann-Whitney $U= 114$, $P < 0.028$) quer para o ICC (Mann-Whitney $U=105$, $P < 0.014$), o que sugere que o grupo de doentes com FM revelou uma maior precisão na avaliação da dor do que o grupo controlo. A figura 5 apresenta a comparação das medidas de resultados do FAST para cada grupo (HC e FM), sendo que quanto maior o valor de R² e ICC maior a precisão na avaliação da dor.

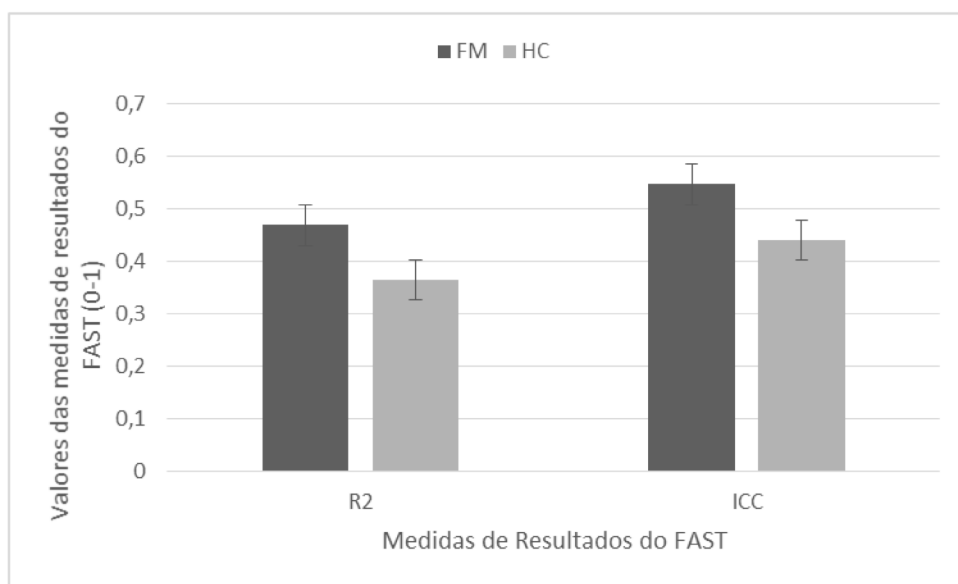


Figura 5. Comparação das média do FAST entre grupos (ICC e R²).

Sensibilidade à dor.

Para avaliar a sensibilidade à dor quer para mulheres com FM, quer para o grupo de controlo, utilizaram-se tarefas de limares de três modalidades sensoriais diferentes (elétrica, térmica, e de pressão) e uma tarefa de tolerância à dor (térmica). Os resultados podem ser encontrados na tabela 4.

Verificámos que os FM apresentaram uma média e desvio padrão de 16.7 ± 1.30 mA relativamente aos limiares de dor a estímulos eléctricos, em relação aos limiares de dor a estímulos térmicos obtiveram uma pontuação média e desvio padrão de 41.84 ± 4.19 °C e ao nível dos limiares de dor a estímulos de pressão obtiveram as pontuações média e desvio padrão de 2.81 ± 1.34 (kg-f). Na tarefa de tolerância à dor obtiveram as pontuações média e desvio padrão de 47.00 ± 2.94 °C, respetivamente.

Verificámos também que os HC apresentaram uma média e desvio padrão de 21.4 ± 1.61 mA relativamente aos limiares de dor de estímulos eléctricos, em relação aos limiares de dor a estímulos térmicos obtiveram uma pontuação médias e desvio padrão de 43.48 ± 4.16 °C, ao nível dos limiares de dor a estímulos de pressão obtiveram as pontuações média e desvio padrão de 4.40 ± 0.99 (kg-f) e por fim, em relação à tolerancia à dor obtiveram as pontuações média e desvio padrão de 48.30 ± 1.90 °C, respetivamente.

Apesar dos valores dos limiares serem tendencialmente inferiores no grupo de doentes com FM, a comparação entre grupos, realizada através do teste Mann-Whitney apenas detetou diferenças significativas no limiar de dor a estímulos de pressão, com um $P < 0.00$. Estes resultados sugerem que os doentes com FM apresentam maior sensibilidade à dor em modalidades de pressão, (exceto na elétrica, térmica e tolerância) do que os indivíduos saudáveis.

Tabela 4. Pontuações médias das medidas de limiar e tolerância à dor

	FM=29			HC=15			
	M+/-SD	Min./Máx.	Median p	M+/-SD	Max./Min.	Median	p
Lim. (Elét.)	16.7 ± 1.30	20.00 - 590.00	160.00	21.4 ± 1.61	20.00 - 560.00	150.00	.435
Lim. (Térm.)	41.84 ± 4.19	34.80 - 48.63	41.70	43.48 ± 4.16	35.10 - 48.67	45.57	.211
Lim. (Pres.)	2.81 ± 1.34	10.67 - 66.00	28.33	4.40 ± 0.99	32.67 - 64.33	42.66	.000
Tol. Térm.	47.00 ± 2.94	39.0 - 51.0	48.10	48.30 ± 1.90	44.8 - 50.7	49.40	.130

Nota: SD = desvio padrão; M= média ; Lim. (Elét) = Limiar de dor eléctrica; Lim. (Tér.) = Limiar de dor térmica; Lim. (Pres.) = Limiar de dor pressão; Tol. Térm.= Tolerância à dor Térmica.

Memória de Dígitos

Na tabela 5 encontram-se as pontuações obtidas na tarefa de memória de dígitos. Os participantes com FM obtiveram uma média e desvio padrão 8.13 ± 2.16 no sentido direto e 5.24 ± 1.84 no inverso. No que diz respeito ao grupo de controlo, a média e desvio padrão foram de 8.06 ± 1.98 e 6.13 ± 2.26 respetivamente.

Tabela 5. Pontuações obtidas na tarefa de memória.

	FM =29		HC=15		p
	M±SD	Min./Máx.	M±SD	Min./Máx.	
MD_Dir.	8.13 ± 2.16	4.00-12.00	8.06 ± 1.98	5.00-12.00	.930
MD_Inv.	5.24 ± 1.84	2.00-8.00	6.13 ± 2.26	2.00-12.00	.311
MD_T	13.37 ± 3.31	8.00-20.00	14.20 ± 3.83	8.00-22.00	.576

Nota: SD = desvio padrão; M= media; MD_Dir.= Memória de dígitos sentido directo; MD_Inv.= Memória de dígitos sentido inverso; MD_T= Memória de dígitos total.

Após a utilização do teste Mann-Whitney para fazer a comparação entre grupos (FM e HC) em relação à tarefa de memória, verificou-se que apesar da média do valor total e sentido inverso ser mais baixa nos FM em relação aos HC, não existem diferenças significativas entre os grupos quer nos valores totais, quer na tarefa em sentido direto ou inverso ($P > 0.05$). Isto indica que não se pode afirmar que o grupo com FM revele um desempenho mais fraco na tarefa cognitiva proposta.

Características psicológicas e clínicas

Na tabela 6, encontram-se os resultados dos questionários aplicados (BPI, FIQ, FACIT e HADS), apresentados com as respetivas medianas, médias e desvio padrão quer para o grupo com FM, quer para o grupo de controlo. Verificam-se diferenças

significativas nas pontuações aos questionários que foram aplicados a ambos os grupos, como o FACIT, O HADS (na pontuação total e subescalas) o que sugere maior sintomatologia ao nível da fadiga, depressão e ansiedade nas participantes com FM comparando com as HC.

Tabela 6. Médias e desvios padrões dos resultados dos questionários aplicados, bem como a significância no teste de Mann-Whitney entre o grupo FM e HC.

	FM=29		HC=15		p
	M ± SD	Min./Máx.	M ± SD	Min./Máx.	
BPI					
Seve	5.50 ± 1.99	0.00 - 9.00	.	.	
Interf	5.81 ± 2.26	0.00 - 9.43	.	.	
FIQ					
Func. Fis	3.15 ± 2.10	0.00 - 8.17	.	.	
Impact	6.38 ± 2.77	0.00 - 10.01	.	.	
Sint.	50.82 ± 13.25	7.00 - 69.00	.	.	
Total	64.29 ± 17.32	15.58 - 95.76	.	.	
FACIT					
Total	31.10 ± 12.18	3.00 - 49.00	11.61 ± 8.62	02 - 24	.000
HADS					
HADS Ans	11.46 ± 3.86	3.00 - 18.00	7.21 ± 2.91		.001
HADS Dep	8.50 ± 3.88	0.00 - 16.00	4.84 ± 2.33		.002
Total	19.96 ± 7.10	5.00 - 34.00	11.61 ± 3.77		.000

Nota: M=média; SD=desvio padrão; Sev.= Escala de severidade; Interf.= Escala de Interferência; Func. Fis.= Escala do Funcionamento Físico; Impact.= Impacto; Sint. = Escala Sintomatológica; HADS Ans.= HADS Ansiedade; Hads Dep.= Hads Depressão

Correlação entre a variabilidade dos relatos de dor e a tarefa de memória

Na tabela 7 encontram-se as correlações entre a tarefa de Memória de Dígitos e as medidas de resultados do FAST. No grupo com FM e no grupo controlo verificam-se correlações entre o R² e ICC e as tarefas de memória de dígitos em sentido direto e pontuação total e o R² (respetivamente, Spearman $r=0.418$, $P=0.034$ para R² e Spearman $r=0.399$, $P=0.043$ para ICC, sentido direto e Spearman $r=0.394$, $P=0.046$ para R² e pontuação total). No grupo controlo não se encontram correlações significativas entre qualquer medida de resultados do FAST e tarefa de memória. Os resultados sugerem que apenas no grupo de doentes o desempenho na tarefa de memória de curto prazo (sentido direto) se relaciona com uma maior precisão na avaliação da dor experimental (ou seja, menor variabilidade)

Tabela 7. Correlação de Spearman entre as medidas de resultados do FAST e Memória de Dígitos

	FM= 29		HC=15	
	R ²	ICC	R ²	ICC
MD_Dir	0.418*	0.399*	0.239	0.098
MD_Inv	0.157	0.007	0.405	0.251
MD_T	0.394*	0.308	0.326	0.162

Nota: ICC= correlação do coeficiente interclasses; * $P<0.05$

Correlação entre a sensibilidade à dor e a tarefa de memória

Conforme pode ser verificado na tabela 10, não se encontraram correlações entre as medidas de sensibilidade à dor utilizadas e o desempenho na tarefa de memória de dígitos, nem no grupo de doentes com FM nem no grupo de controlo. Isto significa que não há relações entre qualquer um dos grupos entre a sensibilidade à dor e o desempenho na tarefa de memória.

Tabela 8. Correlações entre os resultados na tarefa de memória de dígitos e a sensibilidade à dor.

	FM = 29			HC =15		
	MD_Dir	MD_Inv	MD_T	MD_Dir	MD_Inv	MD_T
Limiar Dor (Elétricos)	.299	.180	.306	.265	-.186	.064
Limiar Dor (Térmicos)	-.267	-.157	-.277	-.156	-.228	-.180
Limiar Dor (Pressão)	.081	-.177	-.048	.094	.049	.050
Tolerância Dor Térmica	.065	-.179	-.154	-.103	-.160	-.129

Nota : * sig= 0.05; ** sig=0.01.

Correlações entre os resultados na tarefa de memória de dígitos e as características clínicas e psicológicas

Tal como pode ser verificado na tabela 9, não foram encontradas correlações significativas entre os resultados na tarefa de Spearman e a idade ou, outras características clínicas e psicológicas avaliadas neste estudo, em ambos os grupos. A única exceção é a correlação inversa entre o desempenho na tarefa de memória de dígitos no sentido inverso e a escala de depressão do HADS (Spearman, $r=-0.698$, $P=0.008$) no grupo de controlo apenas, sugerindo que indivíduos saudáveis com maiores níveis de depressão apresentam pior desempenho na tarefa que envolve competências de memória de trabalho.

Tabela 9. Correlações entre os resultados na tarefa de memória de dígitos e os questionários.

	FM = 29			HC = 15		
	MD_Dir	MD_Inv	MD_T	MD_Dir	MD_Inv	MD_T
Idade	-.092	-.082	-.123	-.325	-.070	-.188
IBM	-.393*	-.027	-.299	.221	.037	.195
BPI						
Sev.	-.005	.008	-.005			
Int.	.005	.111	.043			
FACIT	.106	.157	.136	.241	-.276	.025
HADS_T	-.143	.138	-.067	-.113	-.482	-.314
HADS Ans.	-.060	.184	.017	.238	-.078	.065
HADS Dep.	-.102	.130	-.030	-.331	-.698**	-.503
FIQ_T	-.071	.070	-.056			
Func. F.	.104	.313	.195			
Impact. geral	-.232	-.113	-.233			
Sint.	-.127	.177	-.036			

Nota : * sig= 0.05; ** sig=0.01.

Discussão

O principal objetivo deste estudo foi investigar a variabilidade dos relatos de dor experimental, através do FAST, e a sua relação com o desempenho em tarefas de memória de curto prazo. Os resultados evidenciaram uma menor variabilidade nos relatos de dor em indivíduos com FM quando comparados com HC e ainda, que uma maior precisão (menor variabilidade) nos relatos de dor se relaciona com um melhor desempenho numa tarefa de memória de curto-prazo em indivíduos com Fibromialgia.

Variabilidade nos relatos de dor

Sendo o paradigma de avaliação da variabilidade nos relatos de dor experimental, o FAST, relativamente recente, não estão publicados ainda estudos que comparem os resultados entre grupos de doentes e grupos de controlos saudáveis. Os resultados do presente estudo mostraram que, tal como esperado, há uma tendência no sentido de os doentes considerarem a dor evocada pelo FAST como mais intensa, mas estas diferenças não foram suficientes para se mostrarem significativas. Contudo, em relação às principais medidas de resultados do FAST, o R^2 e o ICC, as diferenças foram significativas e mostraram que o grupo FM apresenta maior precisão na avaliação da dor em comparação com o grupo de controlo, ou seja, os seus relatos de dor revelam menor variabilidade (respetivamente, média e desvio padrão de 0.468 ± 0.154 para o R^2 e 0.546 ± 0.190 para o ICC nos FM comparando com 0.364 ± 0.154 para o R^2 e 0.439 ± 0.151 para o ICC nos HC).

Dada a ausência de estudos anteriores sobre comparações entre grupos é difícil concluir as razões das diferenças, mas é provável que o facto de os indivíduos doentes conviverem permanentemente com a experiência dor, os torne mais competentes na avaliação dos estímulos experimentais, por comparação com o grupo de controlo que, em princípio, tem menos experiência e contacto com essas sensações. Um estudo anterior do nosso laboratório (Canaipa et al, em revisão) revelou nesse sentido, que bailarinos, que além do treino do corpo são sujeitos a situações de dor com frequência, são também mais precisos na avaliação da dor do que os não bailarinos e, que essa precisão se relaciona com o número de anos de prática. Assim, tal como noutras sensações físicas, a experiência

da dor pode ser fundamental para uma maior capacidade de a reportar com precisão. No caso dos FM isto poderá sugerir que a descrição da dor dos doentes como sendo muito variável e sujeita a diversos fatores de modulação (cognitivos, emocionais, contextuais) (Harris et al., 2005; Wolfe et al, 2010) se deve às alterações dos mecanismo de dor crónica, ou seja, a variância verdadeira, característica da síndrome que induz mudanças na intensidade dos sintomas, e menos devido a dificuldades específicas na utilização das escalas de dor. Contudo, são necessários mais estudos sobre a variabilidade da dor clínica e experimental nesta condição para que seja possível esclarecer a razão destas diferenças.

Há que destacar, no entanto, que os resultados do FAST (R2 e ICC) foram amplamente distribuídos na amostra, quer no grupo FM quer no grupo de controlo. Isto indica que os participantes variaram bastante na capacidade de se revelarem precisos na avaliação da dor, facto que tende a ser verificado em todos os estudos com este paradigma (Treister et al., 2017; Treister et al, 2018; Treister et al, 2019; Agostinho et al., 2019). Resultados semelhantes foram também obtidos no estudo da variabilidade da dor clínica calculada a partir dos diários dos doentes com FM no estudo de Harris et al.(2005). Também neste estudo se encontravam diferenças na variabilidade, sendo que foram os indivíduos que apresentaram maior variabilidade que responderam mais ao placebo. No entanto, as diferenças foram captadas somente num grupo de doentes, não existindo qualquer comparação com saudáveis (o que não seria possível já que o estudo avaliava apenas dor clínica). Dada a pequena dimensão da amostra do nosso estudo, não nos pareceu adequado dividi-la entre participantes com elevada e participantes com baixa variabilidade, o que a ser feito, nos poderia esclarecer mais sobre os mecanismos que fundamentam as diferenças individuais na precisão na avaliação da dor.

Sensibilidade à dor

A sensibilidade à dor foi estudada através dos limiares de dor a três modalidades (elétrica, térmica e de pressão) e de uma tarefa de tolerância à dor térmica. Os indivíduos com FM revelaram limiares mais baixos em todas as modalidades e menor tolerância, quando comparados com o grupo controlo, mas apenas se encontraram resultados significativos na modalidade de pressão. Esta tende a ser a modalidade sensorial onde é reportada maior dor nos doentes com FM e que justificou a utilização dos pontos

dolorosos como parte dos critérios e classificação iniciais da síndrome. Tal como referido na revisão de literatura, diversos estudos apontam para a importância da sensibilização relacionada com um processamento mais eficiente da informação que segue pelas vias nociceptivas, quer a nível periférico quer central. São diversos os estudos que reportam limiares de dor mais baixos, maior intensidade da dor e menor tolerância à dor em diversas modalidades (térmicas, mecânica, etc.) (Lee et al., 2011; Dworkin, et al., 2005; López-Solà, et al., 2017), exceto na modalidade elétrica (Canaipa et al., 2017). Geralmente, considera-se que a ausência de diferenças com grupos controlos neste tipo de modalidade se deve talvez ao facto de a estimulação elétrica ativar sobretudo fibras com velocidade de condução mais elevadas (fibras A delta), enquanto que as outras modalidades dependem mais das fibras lentas C, tipicamente mais relacionadas com a sensibilização da dor crónica. Os resultados do presente estudo sugerem esta tendência, e eventualmente terá sido a pequena dimensão do grupo de controlo que poderá ter justificado a incapacidade de observar diferenças significativas em modalidades em que as diferenças entre doentes e saudáveis não são tão acentuadas.

Tarefa de Memória

Os resultados na tarefa de memória de dígitos apontam para resultados que se enquadram no esperado, tendo em conta os dados dos estudos normativos para a população portuguesa, quer para os indivíduos com FM quer para os saudáveis. Apesar de o grupo FM apresentar um valor ligeiramente mais baixo na tarefa de memória de dígitos em sentido inverso, as diferenças não chegam a ser significativas. Isto sugere que o desempenho dos indivíduos com FM na amostra estudada não se encontra prejudicado nesta tarefa. Resultados semelhantes foram encontrados noutros estudos que utilizaram a mesma tarefa na FM (Leavitt & Katz, 2014),

Ambas as tarefas de memória envolvidas na memória de dígitos envolvem a atenção auditiva, envolvendo também a capacidade de retenção a curto-prazo (Lesak, Howieson, & Loring, 2004). Contudo, também envolvem diferentes atividades mentais e áreas cerebrais diferentes. A memória de dígitos de sentido direto é uma medida de memória de curto-prazo, atenção focalizada (concentração), enquanto a memória de dígitos no sentido inverso exige mais esforço da memória de trabalho. (Wechsler, 2008).

A memória de trabalho faz parte das funções executivas, que por sua vez se relaciona com outros processos de ordem superior (Martins, Maruta, Freitas, & Mares, 2013). Indivíduos com défice de memória de trabalho apresentam pontuações baixas a nível da memória de dígitos em sentido inverso, mostrando problemas atencionais e perda de concentração na tarefa (Rabinovici, Stephens, & Possin, 2015).

Geralmente, considera-se que os indivíduos que se recordam de 7 dígitos corretamente, mais ou menos, o encontrado neste estudo revelam um bom desempenho, enquadrável nos padrões normais (Lesac, Howieson, & Loring, 2004). Diferenças mais marcadas entre as duas tarefas (direta e inversa) tornam-se evidentes em alguns casos de doentes com lesões cerebrais, quando os resultados do sentido direto e inverso estão dissociados (Lesac, Howieson, & Loring, 2004). Contudo, tais diferenças não parecem acentuadas no presente estudo, apesar de no que diz respeito, especificamente à memória de dígitos em sentido inverso, os FM parecerem ter maiores diferenças (pior desempenho) em comparação com sentido direto com os HC. Estudos anteriores relataram diminuição do desempenho da memória de trabalho em indivíduos com FM quando comparados com indivíduos saudáveis (Glass, 2009; Veldhuijzen et al., 2012; (Martinsen, et al., 2017), sobretudo em indivíduos mais jovens, já que nos mais velhos as diferenças entre doentes e saudáveis tende a esbater-se (Glass, 2009; Leavitt & Katz, 2014). Nesses estudos, os autores relacionaram os défices nas funções cognitivas com a gravidade de dor crónica e com o funcionamento do sistema de inibição endógena de dor (Coppieters, et al., 2015), contudo, as tarefas que utilizam para avaliar memória de trabalho em muitos desses trabalhos nem sempre são as que no presente estudo foram utilizadas. No presente estudo, não encontramos, no entanto, correlações com a idade nem com as medidas de sensibilidade à dor.

A ausência de diferenças significativas no desempenho na tarefa de memória poderá ocorrer, por um lado por não ser esta uma das tarefas em que as diferenças entre os doentes e os indivíduos saudáveis são mais acentuadas, e por outro, pelo facto a amostra deste estudo ser de pequena dimensão. A conjugação destes dois fatores poderá ter limitado a capacidade de detetar diferenças significativas nesta tarefa.

Relação entre a variabilidade da dor e a memória

O interesse em estudar a relação entre a variabilidade dos relatos de dor e as tarefas de memória resulta do reconhecimento de que o FAST envolve a necessidade de avaliar cada estímulo e estimar a sua intensidade percebida, eventualmente, fazendo recurso a comparações com o estímulo anterior. Neste sentido, seria de esperar que as capacidades de memória, sobretudo de curto prazo, se relacionassem com um bom desempenho no FAST, ou seja, com a precisão na avaliação da dor (menor variabilidade, resultados mais elevados no R2 e ICC). Os resultados apontam nesse sentido, já que se encontra uma correlação significativa entre uma maior precisão na avaliação da dor e um melhor desempenho na tarefa de memória de dígitos em sentido direto e no total da tarefa, mas apenas nos indivíduos com FM. Isto sugere que de entre outros eventuais mecanismos envolvidos na variabilidade nos relatos de dor, como as expectativas, por exemplo, que fazem com que a precisão se relacione com o placebo (Treister et al., 2019), o funcionamento da memória de curto prazo poderá sustentar uma boa capacidade para relatar a dor. A razão pela qual encontramos estes resultados apenas na tarefa em sentido direto e apenas no grupo de doentes não é clara. Uma das possíveis explicações reside, mais uma vez nas limitações da dimensão da amostra, mas sem dúvida que só a continuação dos estudos nesta área poderá esclarecer melhor se estas diferenças resultam das limitações do presente estudo ou não.

Relação entre sensibilidade à dor e a memória

A investigação sobre o funcionamento cognitivo em doentes com dor crónica tem apontado a importância da relação entre desempenho cognitivo e a dor, sugerindo que esta pode competir com os recursos cognitivos necessários para resolver tarefas cognitivas. Contudo, os resultados dos estudos não têm sido consensuais nem quanto aos domínios cognitivos afetados na dor crónica, nem quanto ao impacto da dor na diminuição das competências cognitivas. Alguns estudos têm mostrado que a dor pode ser disruptiva do numa tarefa cognitiva apenas quando a complexidade/carga da tarefa é mais elevada (Park, Glass, Crofford & Minear, 2001). Os resultados que obtivemos, semelhantes aos de outros estudos (ex. Coppier et al., 2015) não apontam no sentido de serem os indivíduos com maior sensibilidade à dor que apresentaram pior desempenho

na tarefa de memória utilizada, quer no grupo de doentes que no grupo saudável. A ausência de relação pode dever-se ao facto de não ser este um dos domínios cognitivos mais relacionados com a sensibilidade, ou porque o desempenho dos indivíduos estudados não revelar défices de memória, e ser só nestas circunstâncias que a relação se estabelece, entre outras possíveis explicações. As subtilezas das relações entre cognição e dor parecem ser diversas e exigem, sem dúvida, estudos em larga escala para que se consiga ter uma perspetiva mais clara sobre a relação entre sensibilidade à dor e desempenho cognitivo (McGuire et al.,2016)

Relação entre características psicológicas e clínicas, e a memória

No presente estudo, os indivíduos com FM, não apresentam correlações significativas entre as tarefas de memória e os questionários de depressão, ansiedade, fadiga, dor e funcionamento utilizados. No entanto, os indivíduos do grupo de controlo que revelaram níveis mais elevados de depressão no HADS apresentaram pior desempenho na tarefa de memória de dígitos em sentido inverso. A relação entre depressão e desempenho cognitivo, especificamente, na memória e fadiga e atividade psicomotora é conhecida (Surh, 2003). As condições de dor crónica são muitas vezes referidas como condições ou síndromes associadas ao stress ou acompanhadas de interações complexas entre perturbações cognitivas, emocionais e fisiológicas. (Nes, Roach, & Segerstrom, , 2009). Perturbações emocionais aumentam a tendência para a redução dos números de dígitos lembrados (Lesac, Howieson, & Loring, 2004). Não são claras as razões que poderão explicar o facto de estas relações ocorrerem apenas no grupo de saudáveis que revela índices de depressão no HADS bastante mais baixos quando comparados com os doentes (e ainda que estes últimos tomem mais psicofármacos).

Limitações e estudos futuros

Diversas limitações deste estudo devem ser consideradas. A primeira, que terá tido um grande impacto nas análises realizadas prende-se com a pequena dimensão da amostra, sobretudo no que diz respeito ao grupo de controlo. Isto terá dificultado a capacidade de encontrar diferenças significativas. Dificuldades no recrutamento de

indivíduos saudáveis em fase de vida ativa são frequentes, dada a disponibilidade de tempo curta que estes revelam para se deslocarem ao laboratório em contexto universitário ou hospitalar.

Em segundo lugar, o recrutamento dos participantes com FM foi realizado através do hospital e o do grupo de indivíduos saudáveis através da comunidade, o que poderá ter acentuado as diferenças entre grupos, já que indivíduos recrutados em contexto de cuidados de saúde tão especializados têm maior probabilidade de apresentarem mais problemas de saúde em geral e maior número de comorbilidades. Não tendo sido possível integrar outras equipas hospitalares não foi possível aceder a indivíduos saudáveis nesse contexto. Uma outra limitação é a manutenção da medicação, sobretudo no grupo de doentes. Razões éticas impedem sugerir a retirada da medicação, o que faz com que esta seja uma prática frequente nos estudos da dor. Deve destacar-se, contudo, que no caso da FM a medicação não parece intervir de forma muito direta nem muito eficiente nos mecanismos da doença, já que mesmo a medicação a sintomatologia continua presente. Em todo o caso, esta é uma limitação que condiciona as conclusões deste estudo.

Um outro aspeto a assinalar nas tarefas utilizadas neste estudo relaciona-se com as medidas de dor. Teria sido útil e interessante avaliar a variabilidade da dor clínica, através do uso dos diários, para comparar com os resultados do FAST e da tarefa de memória. O estudo inicialmente foi pensado nesses termos, mas dificuldades técnicas e a fraca adesão dos doentes impossibilitaram a recolha desta medida.

No que diz respeito à avaliação de memória, vários aspetos devem ser salientados. Um aspeto relevante é a utilidade de existência de medidas de controlo, como a avaliação do nível de inteligência pré-mórbida dos participantes, que aqui não foi realizada para não sobrecarregar ainda mais um protocolo de recolha de dados já excessivamente extenso. Também esta razão justificou não se terem incluído outras tarefas ou domínios cognitivos. Por fim, uma amostra de maior dimensão poderia permitir avaliar melhor o impacto da idade no desempenho da memória e sua relação com a dor, aspeto que a literatura aponta como importante.

Assim, consideramos que este trabalho permite delinear alguns estudos futuros que poderão ajudar a esclarecer os mecanismos envolvidos na variabilidade da dor e a sua relação com o funcionamento cognitivo em indivíduos com dor crónica. Estudos com

uma amostra mais alargada, que incluam não só o estudo da variabilidade experimental, mas também clínica, serão importantes para relacionar a cognição com estes dois tipos de variabilidade nas condições de dor crónica, procurando clarificar se a cognição tem importância nestas duas situações. Por outro lado, maior atenção à avaliação cognitiva será essencial. Incluir medidas de funcionamento pré-mórbido e uma avaliação cognitiva mais extensa, com outras tarefas de memória e até outros domínios cognitivos serão úteis para um maior aprofundamento da relação entre variabilidade da dor e cognição.

Conclusões

O presente estudo teve como objetivo investigar a relação entre a variabilidade nos relatos de dor experimental e o desempenho na memória de curto-prazo em indivíduos com FM. Para isso recorreu-se ainda à comparação com um grupo de grupo controlo saudável. Os resultados mostraram que os doentes revelam menor variabilidade (são mais precisos) na avaliação da dor experimental e que essa variabilidade se relaciona positivamente com o desempenho numa tarefa de memória de curto-prazo no grupo com dor crónica.

Os resultados do presente estudo, em conjugação com estudos anteriores (Canaipa et al, 2017 em revisão; Treister et al., 2018) sugerem que ter maior experiência ou convivência com dor poderá estar associado a uma melhor capacidade de avaliar e reportar a dor. A confirmar-se, isto significa que especial cuidado na avaliação da dor deve existir em indivíduos saudáveis em situações de dor aguda ou aqueles que têm dor crónica em fases iniciais, que poderão ter dificuldade em explicitar os seus sintomas de dor de forma adequada e assim comprometer o seu acesso a tratamentos adequados.

Por outro lado, este estudo complementa os resultados de estudos anteriores que indicam a importância das expectativas na variabilidade da dor (Treister et al., 2019), sugerindo a necessidade de aprofundar os mecanismos cognitivos envolvidos nos relatos de dor. Competências no domínio da memória de curto-prazo poderão ser relevantes para diminuir a variabilidade nos relatos de dor, tornando os indivíduos mais precisos. Este resultado também poderá ter implicações clínicas e sugere a necessidade de estudar em maior detalhe de que forma o funcionamento cognitivo em geral, se relaciona com a competência para reportar a dor e até outros sintomas. Esta é uma área de investigação que se revela ainda numa fase inicial, mas que com o envelhecimento da população que apresenta concomitantemente dor e défices cognitivos, pode tornar-se particularmente importante.

Em resumo, a dor é vista como uma experiência subjetiva e interna, que não pode ser observada diretamente ou medida apenas pela utilização de marcadores biológicos e fisiológicos. Por isso, avaliar a dor depende do uso do autorrelato, o que a sujeita a diversos vieses. Avaliar a dor, requer uma boa capacidade de comunicação quer através da linguagem, quer da compreensão das escalas por parte dos indivíduos e requer medidas

que sejam válidas e confiáveis. (Lazaridou, Elbaridi, Edwards, & Berde, 2018). O FAST é um paradigma de avaliação da dor experimental que permite estudar a variabilidade nos relatos de dor (a precisão) que poderá contribuir significativamente para um estudo mais aprofundado dos mecanismos que sustentam a difícil tarefa de transpor para uma escala numérica ou visual, a experiência sensorial e emocional complexa que é a dor.

Referências Bibliográficas

Agostinho, M., Canaipa, R., Honigman, L., & Treister, R. (2019). No relationships between the within-subjects' Variability of pain intensity reports and variability of other bodily sensations reports. *Frontiers in Neuroscience*. 13:774.

Albrecht, D. S., MacKie, P. J., Kareken, D. A., Hutchins, G. D., Chumin, E. J., Christian, B. T., & Yoder, K. K. (2016). Differential dopamine function in fibromyalgia. *Brain Imaging Behavior*. 10(3): 829–839

Azevedo, L.F., Pereira, A.C., Dias, C., Agualusa, L., Lemos, L., Romão, J., Patto, T., Vaz-Serra, S., Abrunhosa, R., Carvalho, C.J, Cativo, M.C., Correia, D., Correia, J., Coucelo, G., Lopes, B.C., Loureiro, M.C., Silva, B., & Castro-Lopes, J.M. (2007). Tradução e adaptação cultural e estudo multicêntrico de validação de instrumentos para rastreio e validação do impacto da dor crónica. (Translation, cultural adaptation and multicentric validation study of chronic pain screening and impact assessment instruments) *Dor*, 15, 6-55.

Basbaum, A. I., Bautista, D. M., Scherrer, G., & Julius, D. (2009). Cellular and Molecular Mechanisms of Pain. *Cell*. 139 (2) 267-284.

Bell, T., Trost, Z., Buelow, M. T., Clay, O., Younger, J., Moore, D., & Crowe, M. (2018). Meta-analysis of cognitive performance in fibromyalgia. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*. 1-18. DOI: 10.1080/13803395.2017.1422699

Bennett, M. I., Attal, N., Backonja, M. M., Baron, R., Bouhassira, D., Freynhagen, R., ... Jensen, T. S. (2007). Using screening tools to identify neuropathic pain. *Pain*, 127(3), 199–203.

Berryman, C., Stanton, T. R., Bowering, k. J., Tabor, A., McFarlane, A., & Moseley, G. L. (2013). Evidence for working memory deficits in chronic pain: A systematic review and meta-analysis. *Pain*. 1181-1196.

Branco, J. C., Rodrigues, A. M., Gouveia, N., Eusébio, M., Ramiro, S., Machado, P. M., Costa, L. P., Mourão, A.F., Silva, I., Laires, P., Sepriano, A., Araújo, F., Gonçalves, S., Coelho, P. S., Tavares, V., Cerol, J., Mendes, J. M., Carmona, L., Canhão, H., on behalf of the EpiReumaPt study group. (2016). Prevalence of rheumatic and musculoskeletal diseases and their impact on health-related quality of life, physical

function and mental health in Portugal: results from EpiReumaPt—a national health survey. *RMD Open*. 2:e000166. doi:10.1136/rmdopen-2015-000166

Buhle, J., & Wager, T. D. (2010). Performance-dependent inhibition of pain by an executive working memory task. *J.Pain*. 149 (1), 19-26

Burckhardt C.S., Clark S.R., & Bennett R.M. (1991). The Fibromyalgia Impact Questionnaire: Development and Validation. *J. Rheumatol.*, 18, 728-734.

Canaipa, R., Castro-Caldas, a., Moreira, J., Pimentel-Santos, F., Branco, J. C., & Treister, R. (2017). Impaired Pain Modulation in Fibromyalgia Patients in Response to Social Distress Manipulation. *Clin J Pain*. 33:611–619

Chapman, C., Casey, K., Dubner, R., Foley, K., Gracely, R., & Reading A. (1985). Pain measurement: an overview. *Pain*, 22(1), 1-31

Cleeland C.S., Ryan K.M., (1994). Pain assessment: global use of the Brief Pain Inventory. *Ann Acad Med Singap* 23,129–138.

Coppieters, I., Ickmans, K., Cagnie, B., Nijs, J., De Pauw, R., Noten, S., & Meeus, M., (2015). Cognitive performance is related to central sensitization and Healthy-related quality of life in patients with chronic whiplash-associated disorders and FM. *Pain Physician*, 299–311.

Di Tella, M., Castelli, L., Colonna, F., Fusaro, E., Torta, R., B. Ardito, R., & Adenzato, M., (2015). Theory of Mind And Emotional Functioning in Fibromyalgia Syndrome: An Investigation of the Relationship between Social Cognition and Executive Function. *PLOS ONE*, 10(1): e0116542

Dick, B. D., Verrier, M. J., Harker, K., & Rashiq, S. (2008). Disruption of cognitive function in Fibromyalgia Syndrome. *PAIN*, 139 (3), 610-616.

Dick, B., Eccleston, C., & Crombez, G. (2002). Attentional Functioning in Fibromyalgia, Rheumatoid Arthritis, and Musculoskeletal Pain Patients. *American College of Rheumatology*, 47(6), 639–644

Dworkin, R. H., Turk, D. C., Farrar, J. T., Haythornthwaite, J. A., Jensen, M. P., Katz, N. P., Kerns R. D., Stucki, G., Alen, R. R., Bellamy, N., Car, D. B. Chandler, J., Cowan P., Dionne, R. Galer, B. S., Hertz, S., Jadad, A. R., Kramer, L. D., Manning, D. C., Martin, S., McCormick, C. G., McDermott, M.P., McGrath P., Quessy, S., Rappaport, B. A., Robbins, W., Robinson, J. P. Rothman, M., Royal, M. A., Simon, L., Stauffer J. W., Stein, W., Tollett, J., Wernicke, J., Witter, J. (2005). Core outcome measures for chronic pain clinical trials: IMMPACT Recommendations. *Pain*, 113 (1-2), 9-19.

Galv3ez-S3nchez, C. M., Guevara, C. M., Montoro, C. I., Fern3andez-Serrano, M., Duschek, S., & Reyes del Paso, G. A. (2018). Cognitive deficits in fibromyalgia syndrome are associated with pain responses to low intensity pressure stimulation. *PLOS ONE*. 1-12.

Gelonch, O., Garolera, M., Valls, J., Rossell3, L., & Pifarr3, J. (2016). Executive function in fibromyalgia: Comparing Subjective and objective measures. *Comprehensive Psychiatry*, 66, 113–122.

Glass, J. M., 2009. Review of cognitive dysfunction in fibromyalgia: a convergence on working memory and attentional control impairments. *Rheumatic Disease Clinics of North America*, 35(2), 299–311

Glass, J. M., Williams, D. A., Fernandez-Sanchez, M.-L., Kairys, A., Barjola, P., Heitzeg, M. M., Claw, D. J., Schmidt-Wilcke, T. (2011). Executive Function in Chronic Pain Patients and Healthy Controls: Different Cortical Activation During Response Inhibition in Fibromyalgia. *The Journal of Pain*, 12(2) 1219-1229.

Guevara, C. M., Fern3andez-Serrano, M., Reyes del Passo, G. A., & Duschek, S. (2018). Executive function impairments in fibromyalgia syndrome: Relevance of clinical variables and body mass index. *PLOS ONE*. 1-21.

Harris, R., Williams, D., McLean, S., Sen, A., Hufford, M., & Gendreau, R. et al. (2005). Characterization and consequences of pain variability in individuals with fibromyalgia. *Arthritis & Rheumatism*, 52(11), 3670-3674. doi: 10.1002/art.21407

Hewlett, S., Dures, E., & Almeida, C. (2011). Measures of Fatigue. *American College of Rheumatology*.

Heymann, R. E., Paiva, E. S., Martinez, J., Heldenstein, M., Resende, M. C., Provenza, J., Souza, E. J. (2017). Novas diretrizes para o diagnóstico da fibromialgia. *Revista Brasileira de Reumatologia*. 57(S2):S467–S476.

Higgins, D. M., Martin, A.M., Baker, D. G., Vasterling, J.J., Risbrough, V. (2018). The relationship between chronic pain and neurocognitive function: A systematic review. *Clin J. Pain*. 34 (3) 262-275. Doi:10.1097/AJP.0000000000000536.

IASP, 2019. IASP'S Proposed new definition of pain, for comment. Disponível em: <https://www.iasppain.org/PublicationsNews/NewsDetail.aspx?ItemNumber=9218>

IASP Terminology - IASP. (2019). Retrieved from <http://www.iasppain.org/Education/Content.aspx?ItemNumber=1698>

IBM Corp. Released 2010. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 19.0. Armonk, NY: IBM Corp.

Lazaridou, A., Elbaridi, N., Edwards, R. R., & Berde, C. B. (2018). Pain assessment. In H., Benzon, S. N., Raja, S. M., Fishman, S. S., Liu, & S. P., Cohen (Eds.), *Essentials of pain medicine e-book* (pp. 39 - 46). St. Louis, MO: *Elsevier Health Sciences*.

Leavitt, F., Katz, R. S., Mills, M., & Heard, A. R. (2002). Cognitive and Dissociative Manifestations in Fibromyalgia. *JCR: Journal of Clinical Rheumatology*, 8(2), 77–84.

Leavitt, F., & Katz, R. S. (2014). Cognitive Dysfunction in Fibromyalgia: Slow Access to the Mental Lexicon. *Psychological Reports*, 115(3), 828–839.

Lee, Y.C., Nassikas, N.J., & Clauw, D.J. (2011). The role of the central nervous system in the generation and maintenance of chronic pain in rheumatoid arthritis, osteoarthritis and fibromyalgia. *Arthritis Res Ther*, 13(2), 211.

Lesak, M., D., Howeson, D. B., & Loring, D. W. (2004). *Neuropsychological Assessment* (Fourth ed.). *Oxford*.

López-Solà, M., Woo, C.-W., Pujol, J., Deus, J., Harrison, B. J., Monfort, J., & Wager, T. D. (2017). Towards a neurophysiological signature for fibromyalgia. *PAIN*. 158(1), 37-47

Martins, I. P., Maruta, C., Freitas, V., & Mares, I. (2013). Executive Performance in Older Portuguese Adults With Low Education. *The Clinical Neuropsychologist*. 27(3), 410-425.

Martinsen, S., Flodin, P., Berrebi, J., Lofgren, M., Bileviciute-Ljungar, I., Mannerkorpi, K., . . . Kosek, E. (2017). The role of long-term physical exercise on performance and brain activation during the Stroop colour word task in fibromyalgia patient. *Clinical Physiology and Functional Imaging*. 508-516.

McGuire, D. B., Kaiser, K. S., Haisfield-wolfe, M. E., & Yyamu, F. (2016). Pain Assessment in Noncommunicative adult palliative care patients. *Nursing Clinics of North America*, 51(3), 397-431. Retrieved from <http://doi.org/10.1016/j.cnur.2016.05.009>

McIntyre, M. T., Pereira, G., Soares, V., Gouveis, J., & Silva, S. (1999). Escala de Ansiedade e Depressão Hospitalar. Versão Portuguesa de investigação. Universidade do Minho, Departamento de Psicologia

Nes, L. S., Roach, A. R., & Segerstrom, S. C. (2009). Executive Function, Self-Regulation, and Chronic Pain: A Review. *The Society Of Behavioral Medicine*. 37(2), 173–183

Nicholas, M., Vlaeyen, J. W., Rief, W., Barke, A., Aziz, Q., Benoliel, R., Cohen, M., Evers, S., Giamberardino, M. A., Goebel, A., Korwies, B., Perrot, S., Svensson, P., Wang, S.-J., Treede, R.-D., (2019). The IASP classification of chronic pain for ICD-11: chronic primary pain. *PAIN*. 160(1), 28-37.

Oaklander, A.L., Herzog, Z.D., Downs, H.M., & Klein, M.M. (2013). Objective evidence that small fiber polyneuropathy underlies some illnesses currently labeled as fibromyalgia. *Pain*, 154(11), 2310-2316.

Park, D.C., Glass, J. M., Crofford, L. J., Minear, M. (2001). Cognitive Function in fibromyalgia patients. *Arthritis & Rheumatology*. 44(9):2125-33

Rabinovici, G. D., Stephens, M. L., & Possin, K. L. (2015). Executive Dysfunction. *CONTINUUM*. 21, 646–65.

Schaible, H.-G., Ebersberger, A., & Natura, G. (2011). Update on peripheral mechanisms of pain: beyond prostaglandins and cytokines. *Arthritis Research & Therapy*. (8).

Sephton, S. E., Studts, J. L., Hoover, K., Weissbecker, I., Lynch, G., Ho, I., Salmon, P. (2003). Biological and psychological factors associated with memory function in fibromyalgia syndrome. *Health Psychology*. (6), 592–597

Staud, R., Craggs, J., Perlstein, W., Robinson, M., & Price, D. (2008). Brain activity associated with slow temporal summation of C-fiber evoked pain in fibromyalgia patients and healthy controls. *European Journal Of Pain*, 12(8), 1078-1089. doi: 10.1016/j.ejpain.2008.02.00

Shur, Julia A., 2003. Neuropsychological impairment in fibromyalgia. Relation to depression, fatigue, and pain. *Journal of Psychosomatic Research*. 55(4), 321–329

Treister, R., Eaton, T., Trudeau, J., Elder, H., & P Katz, N. (2017). Development and preliminary validation of the focused analgesia selection test to identify accurate pain reporters. *Journal Of Pain Research*, Volume 10, 319-326. doi: 10.2147/jpr.s121455

Treister, R., Lawal, O., Shecter, J., Khurana, N., Bothmer, J., & Field, M. et al. (2018). Accurate pain reporting training diminishes the placebo response: Results from a randomised, doubleblind, crossover trial. *PLOS ONE*, 13(5), e0197844. doi: 10.1371/journal.pone.0197844

Treister, R., Honigman, L., Lawal, O. D., Lanier, R. K., & Katz, N. P. (2019). A deeper look at pain variability and its relationship with the placebo response: results . *PAIN Publish Ahead of Print* . DOI: 10.1097

Veldhuijzen, D. S., Sondaal, S. F., & Oosterman, J. M. (2012). Intact Cognitive Inhibition in Patients With Fibromyalgia but Evidence of Declined Processing Speed. *The Journal of Pain*, 13(5), 507-515. doi:10.1016/j.jpain.2012.02.011

Ware, J. Jr., & Sherbourne, C.D. (1992). The MOS 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36): I. Conceptual Framework and Item Selection. *Medical Care* 30, 473-483

Wechsler, D. (2008). *Manual de Administração e Cotação (Escala de Memória de Wechsler)*. CEGOC-TEA.

Wolfe, F., Clauw, D., Fitzcharles, M., Goldenberg, D., Katz, R., & Mease, P. et al. (2010). The American College of Rheumatology Preliminary Diagnostic Criteria for Fibromyalgia and Measurement of Symptom Severity. *Arthritis Care & Research*, 62(5), 600-610. doi: 10.1002/acr.20140

Wolfe, F., Smythe, H., Yunus, M., Bennett, R., Bombardier, C., & Goldenberg, D. et al. (1990). The American college of rheumatology 1990 Criteria for the classification of fibromyalgia. *Arthritis & Rheumatism*, 33(2), 160-172. doi: 10.1002/art.1780330203

Yarnitsky, D. (2010). Conditioned pain modulation (the diffuse noxious inhibitory control-like effect): its relevance for acute and chronic pain states. *Curr Opin Anaesthesiol*, 23(5), 611-615.

Zigmond AS, Snaith RP. The Hospital and Anxiety Depression Scale. *Acta Psychiatr Scand* 1983;7:361-370.

Anexos