

Biomarcadores do estresse oxidativo em pacientes com fibromialgia antes do tratamento farmacológico

Karine Raquel Uhdich Kleibert^{1a}, Paula Lorenzoni Nunes^{1b}, Emelli Fin Hermann^{1c}, Ana Paula Weber Fell^{1d}, Lenara Schalanski Krause^{1e}, Raida Ahmad Musa Mheisen Husein^{1f}, Francine Lautenchleger², Carmen Cristiane Schultz^{1g}, Ivan Ricardo Carvalho^{1h}, José Antonio Gonzalez da Silva¹ⁱ, Christiane de Fátima Colet^{1j}

¹Universidade Regional do Noroeste do Estado do Rio grande do Sul, Ijuí, RS, Brazil.

²Universidade Estadual de Maringá, Estado de Paraná, Brasil.

ORCID:

^{1a} <https://orcid.org/0000-0001-7511-1977>, ^{1b} <https://orcid.org/0000-0001-6158-1484>,

^{1c} <https://orcid.org/0000-0001-6144-077X>, ^{1d} <https://orcid.org/0000-0002-4999-7919>,

^{1e} <https://orcid.org/0000-0001-6127-8899>, ^{1f} <https://orcid.org/0000-0002-5200-4869>,

^{1g} <https://orcid.org/0000-0001-9989-1277>, ^{1h} <https://orcid.org/0000-0001-7947-4900>,

¹ⁱ <https://orcid.org/0000-0002-9335-2421>, ^{1j} <https://orcid.org/0000-0003-2023-5088>,

² <https://orcid.org/0000-0003-0219-6062>.

Correios eletrônicos:

^{1a}karine.u.k@hotmail.com, ^{1b}paula_n_lorenzoni@hotmail.com, ^{1c}emellihermann@hotmail.com,

^{1d}ana.fell@sou.unijui.edu.br, ^{1e}lenara.krause@sou.unijui.edu.br, ^{1f}raidareumatologista@gmail.com,

^{1g}carmen.schultz@sou.unijui.edu.br, ^{1h}ivan.carvalho@unijui.edu.br, ¹ⁱjose.gonzales@unijui.edu.br,

^{1j}christiane.colet@unijui.edu.br, ²francinelautenchleger@hotmail.com

Recebido: 16 de julho de 2022

Revisado: 9 de março de 2023

Aceto: 15 de março de 2023

RESUMO

Introdução: a fibromialgia (FM) é uma síndrome clínica que se manifesta com dor generalizada no corpo, principalmente muscular. Além deste sintoma, a FM está associada com: fadiga, sono não reparador, distúrbios cognitivos, ansiedade, depressão e alterações intestinais. Há a hipótese que o estresse oxidativo (EO) crônico pode ser um fator de risco para danos neurais que levam à FM. Entretanto, os estudos já publicados avaliaram diferentes marcadores e apresentam resultados controversos acerca da FM o que suscita a necessidade de novas pesquisas. **Objetivos:** avaliar os biomarcadores de EO, catalase (CAT), superóxido dismutase (SOD), tióis não-proteicos (NP-SH) e espécies reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS), de pacientes com

FM antes do início do tratamento farmacológico. Descrever as características socio-demográficas, os sintomas mais prevalentes, e analisar a correlação entre análises bioquímicas e biomarcadores de EO. **Materiais e métodos:** trata-se de um estudo transversal, quantitativo, analítico e observacional. A amostra foi constituída por pacientes de uma clínica particular, sexo feminino, das quais, 9 pacientes com fibromialgia, 9 controles negativos, e 9 controles positivos. **Resultados:** o TBARS foi maior no grupo com FM, e houve correlação entre as variáveis SOD e NP-SH nessa população. Destaca-se também, que as enzimas CAT e SOD, e os níveis de NP-SH, foram normais nos pacientes com FM. O sintoma mais relatado foi dor generalizada e cansaço e os níveis de creatinina foram estatisticamente menores no grupo FM. **Conclusões:** apesar dos níveis de enzimas antioxidantes estarem normais, os pacientes com fibromialgia apresentaram altos níveis de peroxidação lipídica.

Palavras-chave: Superóxido dismutase, catalase, glutathione, medicamentos, creatinina.

SUMMARY

Biomarkers of oxidative stress in patients with fibromyalgia before pharmacological treatment

Introduction: fibromyalgia (FM) is a clinical syndrome that manifests itself with generalized pain in the body, mainly in the muscles. In addition to this symptom, FM is associated with: fatigue, non-restorative sleep, cognitive disorders, anxiety, depression and intestinal disorders. It is hypothesized that chronic oxidative stress (OS) may be a risk factor for neural damage that leads to FM. However, studies that have already been published have evaluated different markers and present controversial results about FM, which raises the need for further research. **Aims:** To evaluate the biomarkers of EO, catalase (CAT), superoxide dismutase (SOD), non-protein thiols (NP-SH) and thiobarbituric acid reactive species (TBARS) in patients with FM before starting pharmacological treatment. To describe the sociodemographic characteristics, the most prevalent symptoms, and to analyze the correlation between biochemical analyzes and OS biomarkers. **Materials and methods:** This is a cross-sectional, quantitative, analytical and observational study. The sample consisted of female patients from a private clinic, including 9 patients with fibromyalgia, 9 negative controls, and 9 positive controls. Results: TBARS was higher in the FM group, and there was a correlation between SOD and NP-SH variables in this population. It is also noteworthy that CAT and SOD enzymes, and NP-SH levels, were normal in patients with FM. The most reported symptom was generalized pain and tired-

ness and creatinine levels were statistically lower in the FM group. **Conclusions:** Despite normal levels of antioxidant enzymes, fibromyalgia patients had high levels of lipid peroxidation.

Keywords: Superoxide dismutase, catalase, glutathione, drugs, creatinine.

RESUMEN

Biomarcadores de estrés oxidativo en pacientes con fibromialgia antes del tratamiento farmacológico

Introducción: la fibromialgia (FM) es un síndrome clínico que se manifiesta con dolor generalizado en el cuerpo, principalmente en los músculos. Además de este síntoma, la FM se asocia con: fatiga, sueño no reparador, trastornos cognitivos, ansiedad, depresión y trastornos intestinales. Se plantea la hipótesis de que el estrés oxidativo (OS) crónico puede ser un factor de riesgo de daño neuronal que conduce a la FM. Sin embargo, estudios ya publicados han evaluado diferentes marcadores y presentan resultados controvertidos sobre la FM, lo que plantea la necesidad de seguir investigando. **Objetivos:** evaluar los biomarcadores de EO, catalasa (CAT), superóxido dismutasa (SOD), tioles no proteicos (NP-SH) y especies reactivas del ácido tiobarbitúrico (TBARS) en pacientes con FM antes iniciar tratamiento farmacológico. Describir las características sociodemográficas, los síntomas más prevalentes y analizar la correlación entre los análisis bioquímicos y los biomarcadores de SG. **Materiales y métodos:** se trata de un estudio transversal, cuantitativo, analítico y observacional. La muestra estuvo compuesta por pacientes mujeres de una clínica privada, incluidas 9 pacientes con fibromialgia, 9 controles negativos y 9 controles positivos. **Resultados:** TBARS fue mayor en el grupo FM y hubo correlación entre las variables SOD y NP-SH en esta población. También es de destacar que las enzimas CAT y SOD, y los niveles de NP-SH, fueron normales en pacientes con FM. El síntoma más informado fue dolor generalizado y cansancio y los niveles de creatinina fueron estadísticamente más bajos en el grupo FM. **Conclusiones:** a pesar de los niveles normales de enzimas antioxidantes, los pacientes con fibromialgia tenían altos niveles de peroxidación lipídica.

Palabras clave: Superóxido dismutasa, catalasa, glutatión, medicamentos, creatinina.

INTRODUÇÃO

A fibromialgia (FM) é uma síndrome clínica que se manifesta com dor generalizada no corpo, principalmente muscular. Além deste sintoma, ela está associada com: fadiga, sono não reparador, distúrbios cognitivos, ansiedade, depressão e alterações intestinais [1]. De acordo com revisão no período de 2005 a 2014, verificou-se valores de prevalência da FM na população em geral entre 0,2 e 6,6%, em mulheres entre 2,4 e 6,8%, na população de áreas urbanas entre 0,7 e 11,4%, entre rurais de 0,1 e 5,2% [2].

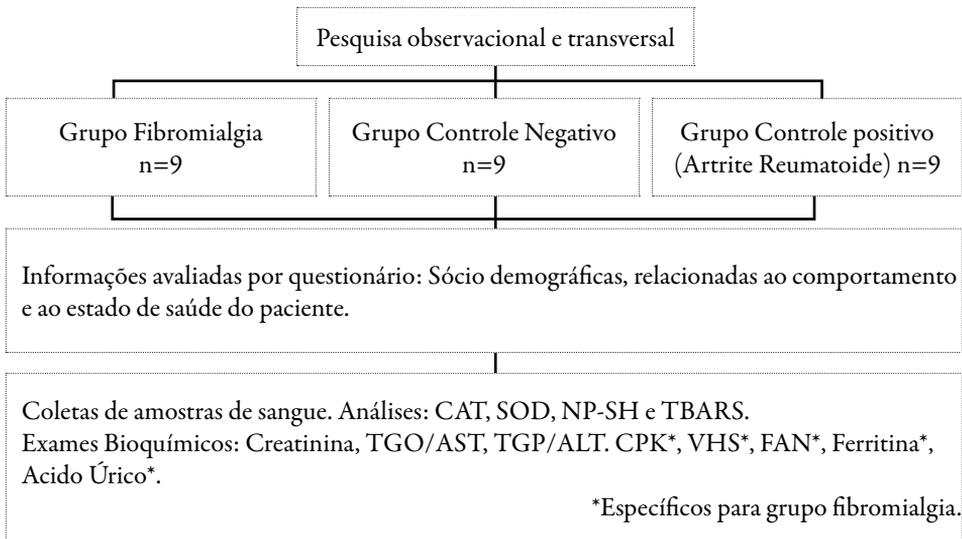
A FM tem uma fisiopatologia multifatorial, sendo que a sensibilização central é a principal explicação para a dor generalizada, uma das possíveis causas é a interrupção da neurotransmissão de monoaminas (serotonina e norepinefrina). Há também a hipótese que o estresse Oxidativo (EO) crônico pode ser um fator de risco para danos neurais que levam à FM [3]. Em estudo na Turquia, observou-se que a capacidade antioxidante total do plasma de pacientes com FM era significativamente menor do que em controles saudáveis, bem como o nível total de peróxido no plasma [4]. Outro trabalho que analisou biópsias de pele de pacientes com FM mostrou uma disfunção mitocondrial significativa, com atividades da cadeia mitocondrial e com níveis de bioenergética reduzidos, bem como valores aumentados de EO. Estes dados foram relacionados ao aumento dos níveis de inflamação e correlacionados à dor, principal sintoma da FM [5]. Alguns estudos mostram níveis reduzidos de enzimas antioxidantes como catalase, superóxido dismutase (SOD), glutatona redutase (GSH-Rd) e glutatona peroxidase (GSH-Px) [6, 7]. Em contrapartida, Toker *et al.* encontrou atividade de SOD mais elevadas, mas não estatisticamente significativas [8], assim como Ozgocmen *et al.* que não encontrou diferenças de (SOD), xantina oxidase (XO) e adenosina desaminase (ADA) [9]. Tais resultados ainda demonstram a variabilidade de marcadores químicos que sinalizam processos de EO, como dosagem de enzimas antioxidantes, antioxidantes não enzimáticos, oxidação de componentes com proteínas e lipídeos, entre outros [10].

As espécies reativas, acima citadas, são capazes de produzir danos em diversos processos, com indução de proteínas e genes, alteração da estrutura do DNA, indução da peroxidação lipídica, entre outros [11]. Entre as pesquisas publicadas sobre a FM, foram avaliados diferentes marcadores, os quais apresentaram resultados controversos e demandam a necessidade de mais estudos.

A partir das considerações, o objetivo deste estudo é avaliar os biomarcadores de EO, catalase (CAT), superóxido dismutase (SOD), tióis não-proteicos (NP-SH) e espécies reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS), de pacientes com FM antes do início do tratamento farmacológico. Descrever as características sociodemográficas, os sintomas mais prevalentes, e analisar a correlação entre análises bioquímicas e biomarcadores de EO.

MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de um estudo transversal, quantitativo, analítico e observacional. A amostra desta pesquisa foi constituída por pacientes de uma clínica particular do município de Ijuí/RS. A escolha dos participantes ocorreu por amostragem intencional. Os critérios de inclusão foram: ter diagnóstico de médica reumatologista de FM a partir dos critérios de Diagnóstico da FM [3], ser maior de 18 anos, aceitar participar da pesquisa e assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Foram excluídos pacientes com outras doenças autoimunes inflamatórias, que fizeram uso de corticóides e AINES nos últimos dez dias ou que não aceitaram participar da pesquisa. A coleta de dados foi realizada nos meses de outubro de 2020 a maio de 2021. O procedimento de pesquisa está exemplificado no Fluxograma 1.



Fluxograma 1. Coleta de dados de pacientes com fibromialgia antes do início do tratamento farmacológico e controles positivos e negativos. Legenda: (AR) Artrite Reumatoide; (CAT) Catalase; (SOD) Superóxido Dismutase; (NP-SH) Tióis Não- Proteicos; (TBARS) Espécies Reativas ao Ácido Tiobarbitúrico; (TGO/AST) Transaminase glutâmico-oxalacética; (TGP/ALT) Transaminase Glutâmico Pirúvica; (CPK) Creatinofosfoquinase; (VHS) Velocidade de hemossedimentação; (FAN) Anticorpo antinuclear.

Os dados sociodemográficos e clínicos dos pacientes foram coletados através de um questionário, no momento da consulta médica. O grupo controle positivo - Artrite Reumatoide (CP - AR), foi escolhido considerando que os pacientes com essa doença

apresentam aumento do EO [12], sendo esses pacientes atendidos na mesma clínica médica, seguindo os mesmos procedimentos. O grupo controle negativo (CN) foi determinado a partir do pareamento por sexo e idade, no qual pessoas sem doenças e sem uso de medicamentos que aceitaram fazer parte da pesquisa foram incluídas. O cálculo e a classificação do Índice de Massa Corporal (IMC), foi realizado de acordo com o preconizado pelo Ministério da Saúde [13].

Para quantificar a presença dos biomarcadores do EO foram utilizadas as técnicas laboratoriais como: CAT, SOD, NP-SH e TBARS. Além disso, foram realizados exames bioquímicos, para determinar dano hepático e renal, com a finalidade de descartar outros danos celulares que possam levar alteração do perfil oxidativo.

Para as análises dos biomarcadores de EO foi coletado sangue um tubo de ácido etileno-diamino-tetra-acético (EDTA) para obtenção dos eritrócitos (RBC), no qual as amostras de sangue total foram centrifugadas por 15 minutos a 2500rpm, lavado por duas vezes em Cloreto de Sódio (NaCl) 0,9% e recuperados por centrifugação. Após, essas foram congeladas em freezer a zero graus celsius até a análise. As técnicas foram realizadas utilizando espectrofotômetro UV-VIS, modelo IL-592-LC-BI.

As técnicas foram realizadas seguindo os procedimentos descritos a seguir:

Técnica da CAT

A atividade da CAT nas hemácias foi medida por método Aebi, através da adição de RBC a uma cubeta com tampão fosfato 50mM (pH 7,0) e a reação inicia pela adição de H_2O_2 0,5 mM (pH 7,0), recém preparado. A taxa de decomposição de H_2O_2 foi medida por espectrofotômetro em 240nm. A atividade da CAT expressa em μmol de $H_2O_2/\text{min}/\text{mL}$ de RBC [14].

Técnica da SOD

A atividade da SOD foi analisada pelo método descrito por McCord e Fridovich, que se baseia na capacidade de SOD para inibir a auto oxidação de adrenalina para adrenocromo. O teste foi realizado com uma solução diluída de RBC, utilizando três volumes, sendo lido em espectrofotômetro em 480nm. A atividade de SOD expressa em U SOD/mL de hemoglobina [15].

Técnica do SH-não proteico

Os grupos tiol não proteicos de hemácias, os quais permitem verificar indiretamente os níveis de Glutathiona (GSH), foram determinados utilizando RBC hemolizados com Triton 10%. A essa mistura acrescentado ácido tricloroacético (TCA) 20 % e centrifugado a 4000 rpm por 10 minutos. O sobrenadante foi usado como amostra e a partir

de então realizado a curva padrão, utilizando diferentes concentrações de GSH 1mM. Adicionado o DTNB e lido imediatamente em espectrofotômetro em 412 nM [16].

Técnica da TBARS

O TBARS utiliza RBC e seu preparo foi realizado com butilhidroxitolueno (BHT) 10 mM e TCA 20 %, para a homogeneização foi feita em vórtex e centrifugado por 5 minutos a 4000 rpm. A amostra foi o sobrenadante, a partir do qual foi realizada uma curva padrão usando diferentes concentrações e volume de água destilada, MDA 0,03 mM, ácido fosfórico (H_3PO_4) 10% e TBA 0,6%. Os tubos foram colocados em banho-maria a 95 °C por 60 minutos e foi realizada a leitura imediatamente em espectrofotômetro em 532 nm [17].

Análises bioquímicas

As análises bioquímicas convencionais de Creatinina, Creatinoquinase (CPK), Transaminase glutâmico-oxalacética (TGO/AST), Transaminase Glutâmico Pirúvica (TGP/ALT), Velocidade de hemossedimentação (VHS), Anticorpo Antinuclear (FAN), Ferritina (FER), Ácido úrico (AU), foram realizadas em laboratório terceirizado, seguindo os protocolos desse local.

Para a análise dos dados foram utilizadas fórmulas científicas no programa Microsoft Excel. As análises estatísticas foram realizadas utilizando o software *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA) versão 23.0. A normalidade dos dados foi testada por meio do teste de Shapiro Wilk. Os dados contínuos descritos através de média \pm desvio padrão (DP) ou mediana (intervalo interquartil), e os dados categóricos através de frequência absoluta e relativa. Para verificar a associação entre as variáveis quantitativas foi utilizado o teste de comparação de médias para amostras pareadas por teste *t de student*. Para análise da intensidade da correlação, foi realizado o teste de *Spermann*, sendo considerado o nível de 5% de significância.

O estudo foi realizado conforme prevê na Resolução nº 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde (2012), sendo aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Universidade Regional do Noroeste do Estado do Rio Grande do Sul (UNIJUÍ), conforme o parecer nº 4.019.693/2020.

RESULTADOS

Participaram do estudo nove pacientes com diagnóstico de FM, sendo a amostra caracterizada por 44,44% com ensino médio completo, e a mesma porcentagem de ensino fundamental completo, a maioria casada, e 55,6% com IMC com classificação de sobre-

peso. 100% das pacientes com FM, assim com os grupos controles, foi composta por mulheres. Os demais dados, e características dos grupos controles estão apresentados na Tabela 1.

Tabela 1. Características da amostra de pacientes com fibromialgia antes do início do tratamento farmacológico, grupo controle negativo e grupo controle positivo (Artrite reumatoide). Ijuí, 2020, 2021.

		FB - n(%)	CN - n(%)	CP-AR - n(%)
Idade	Média ± DP	47,22±8,95	48,22±8,95	48,55±8,19
Cor	Branca	3 (33,33)	6 (66,7)	6 (66,7)
	Parda	4 (44,44)	3(33,33)	3(33,33)
	Não responderam	2 (22,22)	0(0)	0(0)
Escolaridade	Ensino fundamental completo	4 (44,44)	3 (33,33)	6 (66,7)
	Ensino médio completo	4 (44,44)	2 (22,22)	1 (11,11)
	Ensino superior completo	1 (11,11)	4 (44,44)	2 (22,22)
Estado civil	Com companheiro	5 (55,6)	5 (55,6)	6 (66,7)
	Sem companheiro	4 (44,44)	4 (44,44)	3 (33,33)
IMC	Normal	1 (11,11)	3 (33,33)	2 (22,22)
	Sobrepeso	5 (55,6)	5 (55,6)	3 (33,33)
	Obesidade	3 (33,33)	1 (11,11)	3 (33,33)

(n) Numero; (DP) Desvio Padrão; (FB) Fibromialgia; (CN) Controle negativo; (AR) Artrite reumatoide; (CP) Controle positivo.

Maior percentual das participantes (77,8%) declarou não possuir doenças associadas, entretanto, uma participante afirmou ter ansiedade e outra, epilepsia. Em relação aos sintomas da FM, 100% relataram ter dor generalizada e cansaço, 77,8% problemas de sono, 44,44 % formigamento, 33,33% ansiedade e cefaléia, e 22,22 % alodinia e depressão.

Em relação aos marcadores do perfil de EO, foram observados maiores níveis de TBARS nos pacientes com FM, em relação ao controle negativo ($p=0,014$), demonstrando assim maior peroxidação lipídica nesses pacientes, e não houve diferença significativa quando comparado ao controle positivo ($p=0,552$). Os níveis de SOD foram menores, ao comparar-se com o grupo controle positivo ($p=0,010$). Demais dados estão detalhados na Tabela 2.

Tabela 2. Perfil dos marcadores de estresse oxidativo de pacientes com fibromialgia antes do início do tratamento farmacológico, grupo controle negativo e grupo controle positivo (Artrite reumatoide). Ijuí, 2020, 2021.

	FB	CN	CP	p ¹	p ²	p ³
CAT	106,46±47,67	77,65±26,47	81,85±31,23	0,229	0,157	0,783
SOD	168,15±107,08	173,19±112,83	357,21±160,97	0,932	0,010*	0,118
NP – SH	1417,39±1144,53	1393,34±400,49	2629,16±788,82	0,961	0,084	0,002*
TBARS	6,01±3,4	2,25±1,13	5,35±1,60	0,014*	0,552	0,000*

(p¹) Fibromialgia x Controle Negativo; (p²) Fibromialgia x Controle Positivo; (p³) Controle Negativo x Controle Positivo; (CAT) Catalase (mmol/H₂O₂/mL eri); (SOD) Superóxido Dismutase (mSOD/mL Hb); (NP-SH) Tióis Não-Proteicos (nmol NP-SH/mL eri); (TBARS) Espécies Reativas ao Ácido Tiobarbitúrico (nmol MDA/mL eri). (p) do teste de t de Student para amostras emparelhadas.; (*) p < 0,05.

O grupo FM teve níveis de creatinina, TGO, e TGP, dentro dos valores de referência. Os pacientes com FM e AR apresentaram média de creatinina, menor que o grupo CN, com diferença estatística, como demonstrado na Tabela 3.

Tabela 3. Exames bioquímicos (creatinina, TGO, e TGP) de pacientes com fibromialgia antes do início do tratamento farmacológico, grupo controle negativo e grupo controle positivo (Artrite reumatoide). Ijuí, 2020, 2021.

	FB	CN	CP – AR	P	Valores de Referência**
Creatinina	0,83 ± 0,14	1,04 ± 0,21	0,84 ± 0,24	0,043*	0,60 a 1,30 mg/dL
TGO	21,43 ± 5,94	18,22 ± 6,97	17,78 ± 6,99	0,26	< 39 U/L
TGP	18,57 ± 5,65	16±6,94	33,22 ± 48,34	0,41	< 41 U/L

Teste (p) do teste de t de Student para amostras emparelhadas; (*) p<0,05.

(TGO/AST) Transaminase glutâmico-oxalacética; (TGP/ALT) Transaminase Glutâmico Pirúvica;

*p<0,05; **Valores de referência [18].

Na análise de correlação de variáveis, observou-se, forte correlação linear positiva entre: SOD e NP-SH; SOD e IMC; ácido úrico e CPK; e VHS e FAN. Houve uma correlação negativa entre ferritina e CPK. Demais dados estão apresentados na Tabela 4.

Tabela 4. Correlação de variáveis, entre pacientes com fibromialgia antes do início do tratamento farmacológico. Ijuí, 2020, 2021.

V	TBARS	SOD	NP-SH	CPK	VHS	FAN	FER	AU	IMC
CAT	-0,018	0,59	0,56	-0,09	-0,18	0,085	0,16	0,096	0,55
TBARS		-0,21	-0,22	0,079	0,34	0,2	0,28	0,26	-0,51
SOD			0,8**	-0,14	-0,024	0,076	0,2	0,1	0,82**
NP-SH				-0,02	-0,12	-0,13	0,036	0,008	0,61
CPK					0,74*	0,74*	-0,74*	0,89**	-0,12
VHS						0,81**	-0,17	0,74*	-0,09
FAN							-0,34	0,89*	0,16
FER								-0,6	0,19
AU									0,035

(V) Variável; (SOD) Superóxido Dismutase; (NP-SH) Tióis Não-Proteicos; (CAT) Catalase; (TBARS) Espécies Reativas ao Ácido Tiobarbitúrico; (CPK) Creatinofosfoquinase; (VHS) Velocidade de hemossedimentação; (FAN) Anticorpo Antinuclear; (FER) Ferritina; (AU) Ácido úrico; (IMC) Índice de massa corporal –estratificado. *intensidade da correlação pelo teste de Spermann

Os pacientes com FM apresentaram resultados de ácido úrico, ferritina VHS e CPK, dentro dos valores de referência, demonstrando ausência de inflamação. Esses dados estão apresentados da Tabela 5.

Tabela 5. Exames de pacientes com fibromialgia antes do início do tratamento farmacológico. Ijuí, 2020, 2021.

	Ácido Úrico	Ferritina	VHS	CPK
Média ± Desvio Padrão	3,91 ± 0,91	128,85 ± 92,93	15,75 ± 6,62	111,00 ± 44,53
Mínimo	2,20	22,00	4,00	52,00
Máximo	4,90	235,00	23,00	161,00
Valores de referencia	2,6 a 6,0 mg/dL*	10 - 291 ng/mL*	<25 mm	≤170U/L*

(CPK) Creatinofosfoquinase; (VHS) Velocidade de hemossedimentação; *Valores de referência para o sexo feminino [18] [18].

DISCUSSÃO

Os resultados de maior relevância evidenciados foram a maior quantidade de TBARS nos pacientes com FM e a correlação entre esta variável com SOD e NP-SH nestes pacientes. Destaca-se também, que as enzimas CAT e SOD, e os níveis de NP-SH foram semelhantes aos do controle negativo do estudo.

Os níveis de TBARS encontrados foram maiores no grupo FM, dado também demonstrado em outros estudos [4, 7, 9]. O Malondialdeído (MDA) é um dos principais indicadores de dano oxidativo lipídico nas membranas dos pacientes. Ele é um componente de substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS) e o produto final da peroxidação lipídica [19]. A oxidação excessiva de lipídios altera as propriedades físicas das membranas celulares, e está relacionado com a morte celular e com várias doenças [20]. Na FM, essa está associada aos sintomas clínicos da doença [21].

A relação do TBARS com a fisiopatologia das doenças, ainda não é bem compreendida, mas há evidências que os danos causados pelas espécies reativas do oxigênio (ERO) aos neurônios da lâmina dorsal levam à excitabilidade da membrana, e estão relacionados à dor crônica [22]. Em estudo da relação entre alterações de estresse oxidativo induzidas por exercício e atividade parassimpática na síndrome da fadiga crônica (SFC) em pacientes e indivíduos saudáveis não houve correlações entre TBARS e dor em indivíduos saudáveis. Ao contrário, em pacientes com SFC, os níveis de TBARS foram relacionados à dor corporal, tanto no início do estudo e após o exercício, demonstrando a relação do TBARS nessas doenças [23]. Em adição, a indução da inflamação da medula espinhal, aumenta o TBARS juntamente com a sensibilidade à dor, e o tratamento, reduz o TBARS juntamente com a sensibilidade à dor [24]. Além disso, ao induzir a dor neuropática em ratos, o nível de MDA na medula espinhal foi maior quando comparado com o grupo controle [25]. Tais estudos demonstram, que ao lesionar ou alterar a medula, ocorre o aumento do TBARS, e conseqüentemente a dor.

Na FM o mecanismo primário da dor é a sensibilização central, em que as vias ascendentes da dor são reguladas positivamente, enquanto as vias inibitórias descendentes da dor são reguladas para baixo. Há também mecanismos periféricos envolvidos, assim como outras áreas do cérebro [26]. Considerando que, há relação do TBARS com alterações e lesões no SNC e, que na FM a amplificação da dor no sistema nervoso central é característica primordial [27], pode-se inferir que, essas alterações na FM, estão relacionadas aos níveis de TBARS.

Os níveis de CAT e SOD foram semelhantes aos controles negativos e a SOD apresentou resultados inferiores ao controle positivo. Outras investigações apontam menores

níveis dessas enzimas [6, 7] em pacientes com FM, com diferença estatística. Especificamente sobre a SOD, os estudos mostram bastante variação nos resultados, com atividade sem estatística significativa em relação aos CN [8, 9] corroborando com os achados deste estudo. Os níveis de Tióis Não-Proteicos não tiveram diferenças no grupo FM, o que demonstra níveis normais da glutatona. De encontro, em estudo com 105 pacientes com FM, evidenciou menores níveis de GSH-Px e GSH-Rd, com significância estatística, ao comparar com CN [7]. Considerando os níveis normais dos antioxidantes nos pacientes com FM, pode-se traçar duas hipóteses: a) que as ERO não chegaram a provocar alterações nos níveis de enzimas, apesar da clara oxidação lipídica; b) para esses marcadores a amostra utilizada para o estudo foi insuficiente para as inferências estatísticas.

Apesar do mecanismo patológico primário da FM ser alterações de sensibilização do SNC, como apresentado, há estudos que apontam que alterações imunológicas e inflamatórias, colaboram com a doença. Destaca-se o hormônio liberador de corticotropina (CRH), substância P (SP) e hemocinina-1 estruturalmente relacionada a SP (HK-1) elevados em pacientes com FM. As concentrações séricas das citocinas inflamatórias interleucina (IL) - 6 e fator de necrose tumoral (TNF) também aparecem maiores [28]. Os mastócitos do tálamo são os responsáveis por secretar mediadores pró-inflamatórios e neuro-sensibilizantes (CRH, histamina, IL-6, HK-1, SP, TNF, Triptase). Esses mediadores podem então ativar a microglia nos núcleos talâmicos ou caminhos nociceptivos ascendentes, criando a sensação de dor [29].

Ao contrário da FM, a AR possui um caráter autoimune e inflamatório no qual os linfócitos CD4 reconhecem antígenos na articulação e estimulam células plasmáticas, mastócitos, macrófagos e fibroblastos, a síntese de mediadores inflamatórios, como o fator de necrose tumoral- α e interleucina 1 β [30]. As EROs são capazes de ativar ou desativar diferentes tipos de receptores, proteínas e moléculas de sinalização. Portanto, o equilíbrio redox confere a disfunção celular e, posteriormente, resulta no desenvolvimento de condições patológicas, incluindo AR [12]. Ou seja, nesses pacientes, parece que a inflamação, estresse oxidativo e o comprometimento do sistema antioxidante estão relacionados [31]. E, há alterações nos parâmetros de EO, como declínio significativo na capacidade de redução férrica, MDA e nível de óxido nítrico significativamente aumentados, marcadores de oxidação de proteínas significativamente diferentes, diminuição significativa nos níveis de antioxidantes enzimáticos (SOD, CAT, GSH-Rd) e antioxidantes não enzimáticos (vitamina C e GSH) [32]. As diferenças dos mecanismos envolvidos no EO explicam os resultados do presente trabalho, no qual SOD foi menor nos pacientes com FM, do que nos com AR, além disso, TBARS e NP-SH foram maiores em pacientes com AR quando comparado ao CN.

A análise de correlação linear demonstrou forte associação dos níveis de SOD e NP-SH. Em investigações com fígado de camundongos, foi encontrada tal relação em camundongos velhos, entretanto, foi analisado a GSH-Px, além disso, no mesmo estudo foi observado uma correlação em todos os animais para CAT e SOD [33]. A relação dessas enzimas pode ser explicada já que elas agem nas mesmas vias bioquímicas, como a degradação do superóxido (subproduto do metabolismo aeróbio), na qual formas da enzima SOD, catalisam a reação transformando o superóxido em H_2O_2 e O_2 . Este torna-se inofensivo pela ação da GSH-Px. Já a GSH-Rd recicla a glutatona oxidada em sua forma reduzida, usando elétrons do Fosfato de dinucleótido de nicotinamida e adenina (NADPH). Ainda a CAT também quebra o H_2O_2 a H_2O e O_2 [34]. Quando concentrações elevadas de superóxido estão presentes no organismo, todas essas enzimas assim como a glutatona reduzida, se elevam em decorrência da maior quantidade de substrato.

Entre os pacientes com FM, a maior parte estava com sobrepeso, tais resultados semelhantes a outro estudo [35], já Torquato *et al.* encontrou prevalência menor de sobrepeso e obesidade nessa população [36]. Na análise de correlação, o IMC, mostrou-se relacionado positivamente com a SOD. Em ratos é possível observar, que ao induzir a obesidade por dieta, aumenta-se também os níveis de SOD [37]. Em relação as outras variáveis de EO, não se teve relação estatística significativa, entretanto, sabe-se que a obesidade ou dieta hiperlipídica podem resultar em alterações de outros parâmetros do EO, como demonstrado em estudo no tecido cardíaco de camundongos obesos [38].

Em resumo, a presença de dor generalizada é essencial para o diagnóstico de pacientes com suspeita de FM [39]. Entretanto, além das características da própria doença, outra forma de auxiliar no diagnóstico, é o diagnóstico diferencial. Esse é importante, já que algumas condições podem mimetizar a FM como doenças musculoesqueléticas, neurológicas, endócrinas ou metabólicas, psiquiátricas/psicológicas e relacionadas a medicamentos [40], dessa maneira é importante realizar exames para descartá-las. Por isso, o presente trabalho avaliou o VHS, ácido úrico, ferritina e CPK, marcadores que então alterados em outras doenças, ou na inflamação. Dessa maneira, observou-se que para os pacientes com FM, como esperado, esses parâmetros encontraram-se dentro dos valores de referência. Além disso, foi avaliado o perfil hepático e renal, para descartar alterações, como hepatites, ou insuficiência renal, em ambos os grupos.

A enzima CPK é de importância clínica e seus níveis são rotineiramente usados como um indicador de lesão do músculo esquelético [41]. Já o aumento do ácido úrico pode causar sintomas articulares inflamatórios acometendo principalmente as articulações do hálux, tornozelos e joelhos [42], podendo ser confundida com doenças reumáticas. Em pacientes com distúrbios de oxidação de ácidos graxos, o ácido úrico e a creatina

quinase fornecem um sinal de alerta útil para a presença de um distúrbio de oxidação de ácidos graxos. O mecanismo de elevação do ácido úrico e da creatina quinase parece ser a degradação do tecido [43]. Não foi encontrado na literatura, como acontece a relação do aumento dos dois marcadores, nem estudos em pessoas com FM.

Há controvérsias, em relação ao nível de ferro em pacientes com FM. Um estudo aponta que esses pacientes têm uma prevalência bastante alta de deficiência de ferro não anêmica [44]. Em contrapartida outra investigação explícita que não observou redução dos níveis séricos de ferro ou marcadores substitutos das reservas de ferro [45]. No presente estudo a ferritina foi correlacionada negativamente a CPK, entretanto, não há estudos sobre essa relação.

O exame FAN deve ser interpretado com cautela e relacionado ao quadro clínico, pois um resultado positivo auxilia como diagnóstico de doença autoimune, enquanto que, ao mesmo tempo um FAN positivo está presente em uma parcela significativa de pessoas saudáveis. A causa da ampla positividade é diversa, e pode representar uma predisposição à autoimunidade que é comum, especialmente em mulheres [46]. Não foi encontrada justificativa na literatura, para a associação do FAN com AU, VHS e CPK. O que demonstra a necessidade de mais estudos para comprovação da associação e entendimento do mecanismo.

As médias de TGO, TGP e creatinina estiveram dentro dos valores de referência em ambos os grupos. Para as enzimas hepáticas não houve diferença estatística entre os pacientes com FM, CN e CP. Já para creatinina, foi encontrada diferença estatística entre os grupos. Resultados semelhantes foram observados em pesquisa, na qual o nível de creatinina foi menor em pacientes com FM em comparação com controles saudáveis, entretanto, essa associação ocorreu apenas na comparação de um subgrupo com hemoglobina baixa entre pacientes com FM [47]. Através da espectroscopia de ressonância magnética, estudo encontrou que os pacientes com FM tinham menores quantidades de fosfocreatina [48]. Em adição, um ensaio randomizado, demonstrou que a suplementação de creatina aumentou o teor intramuscular de fosfocreatina [49]. Como a creatina e a fosfocreatina se degradam espontaneamente em creatinina e [34] a creatinina, além de ser utilizada como estimativa da função renal, pode ser usada para estimar a massa muscular [50], pode se acreditar que há alteração da massa muscular dos pacientes com FM.

A população de estudo foi composta por mulheres, o que pode ser explicado pela maior prevalência desse grupo com diagnóstico de FM, conforme a literatura [2]. Em relação aos sintomas da FM, em comparação com estudo que avaliou 500 mulheres com FM,

observou-se resultados semelhantes aos problemas de sono, já a ansiedade e cefaleia, teve maior prevalência no estudo de Rezende e Heymann [51].

O presente estudo apresenta algumas limitações, como o tamanho da amostra, a qual restringe as análises estatísticas. O uso de alguns medicamentos pela amostra, os quais não foram considerados para análise. Além disso, no presente estudo foram analisados 4 marcadores do EO, o que divergiu de alguns estudos sobre o tema, sendo que pesquisas futuras poderiam avaliar outras enzimas e antioxidantes não enzimáticos.

CONCLUSÕES

O TBARS foi maior no grupo com FM, e houve correlação entre as variáveis SOD e NP-SH nessa população. Destaca-se também, que as enzimas CAT e SOD, e os níveis de NP-SH, foram normais nos pacientes com FM. A maior parte da amostra tinha sobrepeso, o sintoma mais relatado foi dor generalizada e cansaço e os níveis de creatinina foram estatisticamente menores no grupo fibromialgia.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos a Universidade Regional do Noroeste do estado do Rio Grande do Sul, a PIBIC/UNIJUÍ e PIBIC/CNPQ.

DECLARAÇÕES

Declaramos que o trabalho foi aprovado no comitê de ética e que não há nenhum potencial conflito de interesse.

REFERÊNCIAS

1. Sociedade Brasileira de Reumatologia, Fibromialgia - Definição, Sintomas e Porque Acontece, 2016. URL: <https://www.reumatologia.org.br/orientacoes-ao-paciente/fibromialgia-definicao-sintomas-e-porque-acontece/> (acessado outubro 6, 2020).
2. A.P. Marques, A.d.S.d.E. Santo, A.A. Berssaneti, L.A. Matsutani, S.L.K. Yuan, A.P. Marques, *et al.*, Prevalence of fibromyalgia: Literature review update, *Rev. Bras. Reumatol.*, **57**, 356–363 (2017). Doi: <https://doi.org/10.1016/j.rbre.2017.01.005>

3. E. Lawson, M.S. Wallace, *Fibromyalgia Clinical Guidelines and Treatments*, Springer, 2015.
4. O. Altindag, H. Celik, Total antioxidant capacity and the severity of the pain in patients with fibromyalgia, *Redox Rep.*, **11**, 131–135 (2006). Doi: <https://doi.org/10.1179/135100006X116628>
5. B. Sánchez-Domínguez, P. Bullón, L. Román-Malo, F. Marín-Aguilar, E. Alcocer-Gómez, A.M. Carrión, *et al.*, Oxidative stress, mitochondrial dysfunction and, inflammation common events in skin of patients with Fibromyalgia, *Mitochondrion*, **21**, 69–75 (2015). Doi: <https://doi.org/10.1016/j.mito.2015.01.010>
6. M. La Rubia, A. Rus, F. Molina, M.L. Del Moral, Is fibromyalgia-related oxidative stress implicated in the decline of physical and mental health status? *Clin. Exp. Rheumatol.*, **31**(6 Suppl 79), S121-S127 (2013).
7. V. Shukla, D.S. Kumar, M.A. Ali, S. Agarwal, S. Khandpur, Nitric oxide, lipid peroxidation products, and antioxidants in primary fibromyalgia and correlation with disease severity, *J. Med. Biochem.*, **39**, 165–170 (2020). Doi: <https://doi.org/10.2478/jomb-2019-0033>
8. A. Toker, S. Kucuksen, A. Kucuk, H. Cicekler, Serum ischemia-modified albumin and malondialdehyde levels and superoxide dismutase activity in patients with fibromyalgia, *Clin. Lab.*, **60**, 1609–1615 (2014). Doi: <https://doi.org/10.7754/clin.lab.2014.131017>
9. S. Ozgocmen, H. Ozyurt, S. Sogut, O. Akyol, O. Ardicoglu, H. Yildizhan, Antioxidant status, lipid peroxidation and nitric oxide in fibromyalgia: etiologic and therapeutic concerns, *Rheumatol. Int.*, **26**, 598–603 (2006). Doi: <https://doi.org/10.1007/s00296-005-0079-y>
10. S.M.L. Vasconcelos, M.O.F. Goulart, J.B.d.F. Moura, V. Manfredini, M.D.S. Benfato, L.T. Kubota, Espécies reativas de oxigênio e de nitrogênio, antioxidantes e marcadores de dano oxidativo em sangue humano: principais métodos analíticos para sua determinação, *Quím. Nova*, **30**, 1323–1338 (2007). Doi: <https://doi.org/10.1590/S0100-40422007000500046>
11. G.N. Sharma, G. Gupta, P. Sharma, A comprehensive review of free radicals, antioxidants, and their relationship with human ailments, *Crit. Rev. Eukaryot. Gene Expr.*, **28**, 139–154 (2018). Doi: <https://doi.org/10.1615/CritRevEukaryotGeneExpr.2018022258>

12. A.-R. Phull, B. Nasir, I.U. Haq, S.J. Kim, Oxidative stress, consequences and ROS mediated cellular signaling in rheumatoid arthritis, *Chem. Biol. Interact.*, **281**, 121–136 (2018). Doi: <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2017.12.024>
13. Brasil. Ministério da Saúde. BVS - Ministério da Saúde - Dicas em Saúde 2009. https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/dicas/215_obesidade.html (accessed June 2, 2021).
14. H. Aebi, [13] Catalase *in vitro*, in: *Methods in Enzymology*, vol. 105, Academic Press, 1984, p. 121–126. Doi: [https://doi.org/10.1016/S0076-6879\(84\)05016-3](https://doi.org/10.1016/S0076-6879(84)05016-3)
15. J.M. McCord, I. Fridovich, Superoxide dismutase. An enzymic function for erythrocyte hemocuprein (hemocuprein), *J. Biol. Chem.*, **244**, 6049–6055 (1969). Doi: [https://doi.org/10.1016/S0021-9258\(18\)63504-5](https://doi.org/10.1016/S0021-9258(18)63504-5)
16. A.F. Boyne, G.L. Ellman, A methodology for analysis of tissue sulfhydryl components, *Anal. Biochem.*, **46**, 639–653 (1972). Doi: [https://doi.org/10.1016/0003-2697\(72\)90335-1](https://doi.org/10.1016/0003-2697(72)90335-1)
17. R.B. Moore, M.L. Brummitt, V.N. Mankad, Hydroperoxides selectively inhibit human erythrocyte membrane enzymes, *Arch. Biochem. Biophys.*, **273**, 527–534 (1989). Doi: [https://doi.org/10.1016/0003-9861\(89\)90512-2](https://doi.org/10.1016/0003-9861(89)90512-2)
18. Belo Horizonte, Manual de Exames Laboratoriais da rede SUS-BH 2016. URL: https://prefeitura.pbh.gov.br/sites/default/files/estrutura-de-governo/saude/2018/documentos/Laboratorios/manual_exames_laboratoriais_rede_SUS-BH.pdf (acessado maio 27, 2021).
19. A. Ninić, M. Sopić, J. Munjas, V. Spasojević-Kalimanovska, J. Kotur-Stevuljević, N. Bogavac-Stanojević, *et al.*, Association between superoxide dismutase isoenzyme gene expression and total antioxidant status in end-stage renal disease patients on hemodialysis, *Balk. Med. J.*, **35**(6), 431–436 (2018). Doi: <https://doi.org/10.4274/balkanmedj.2018.0170>
20. M.M. Gaschler, B.R. Stockwell, Lipid peroxidation in cell death, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **482**, 419–425 (2017). Doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2016.10.086>

21. M.D. Cordero, F.J. Cano-García, E. Alcocer-Gómez, M. De Miguel, J.A. Sánchez-Alcázar, Oxidative stress correlates with headache symptoms in fibromyalgia: coenzyme Q₁₀ effect on clinical improvement, *PLoS One*, **7**(4), e35677 (2012). Doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0035677>
22. S.N. Hassler, K.M. Johnson, C.E. Hulsebosch, Reactive oxygen species and lipid peroxidation inhibitors reduce mechanical sensitivity in a chronic neuropathic pain model of spinal cord injury in rats, *J. Neurochem.*, **131**, 413–417 (2014). Doi: <https://doi.org/10.1111/jnc.12830>
23. A. Polli, J. Van Oosterwijck, J. Nijs, U. Marusic, I. De Wandele, L. Paul, *et al.*, Relationship between exercise-induced oxidative stress changes and parasympathetic activity in chronic fatigue syndrome: An observational study in patients and healthy subjects, *Clin. Ther.*, **41**, 641–455 (2019). Doi: <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2018.12.012>
24. C.-T. Hsieh, Y.-J. Lee, J.W. Lee, S. Lu, M.A. Tucci, X. Dai, *et al.*, Interleukin-1 receptor antagonist ameliorates the pain hypersensitivity, spinal inflammation and oxidative stress induced by systemic lipopolysaccharide in neonatal rats, *Neurochem. Int.*, **135**, 104686 (2020). Doi: <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2020.104686>
25. B. Zhao, Y. Pan, Z. Wang, Y. Tan, X. Song, Intrathecal administration of Tempol reduces chronic constriction injury-induced neuropathic pain in rats by increasing SOD activity and inhibiting NGF expression, *Cell. Mol. Neurobiol.*, **36**, 893–906 (2016). Doi: <https://doi.org/10.1007/s10571-015-0274-7>
26. S. Chinn, W. Caldwell, K. Gritsenko, Fibromyalgia pathogenesis and treatment options update, *Curr. Pain Headache Rep.*, **20**, 25 (2016). Doi: <https://doi.org/10.1007/s11916-016-0556-x>
27. D.J. Clauw, Fibromyalgia: A clinical review, *JAMA*, **311**, 1547–1555 (2014). Doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2014.3266>
28. I. Tsilioni, I.J. Russell, J.M. Stewart, R.M. Gleason, T.C. Theoharides, Neuropeptides CRH, SP, HK-1, and inflammatory cytokines IL-6 and TNF are increased in serum of patients with fibromyalgia syndrome, implicating mast cells, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **356**, 664–672 (2016). Doi: <https://doi.org/10.1124/jpet.115.230060>

29. T.C. Theoharides, I. Tsilioni, M. Bawazeer, Mast cells, neuroinflammation and pain in fibromyalgia syndrome, *Front. Cell. Neurosci.*, **13**, 353 (2019). Doi: <https://doi.org/10.3389/fncel.2019.00353>
30. W.F. Rodrigues, C.B. Miguel, N.S. Mendes, M.V. Bonifácio, R.B. Miguel, J.E.L. Chica, *et al.*, Artrite reumatoide: fisiopatologia, diagnóstico e tratamento, *Revista Saúde Multidisciplinar*, **4**(1), 37–57 (2017). URL: <http://revistas.famp.edu.br/revistasaudemultidisciplinar/article/view/43/40>
31. A. Lo Gullo, G. Mandraffino, M.A. Sardo, A. D'Ascola, F. Mamone, S. Loddo, *et al.*, Circulating progenitor cells in rheumatoid arthritis: association with inflammation and oxidative stress, *Scand. J. Rheumatol.*, **43**, 184–193 (2014). Doi: <https://doi.org/10.3109/03009742.2013.836564>
32. S. Mateen, S. Moin, A.Q. Khan, A. Zafar, N. Fatima, Increased reactive oxygen species formation and oxidative stress in rheumatoid arthritis, *PLoS One*, **11**, e0152925 (2016). Doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0152925>
33. K.K. Muradian, N.A. Utiko, V. Fraifeld, T.G. Mozhukhina, I.N. Pishel, A.Y. Litoshenko, Superoxide dismutase, catalase and glutathione peroxidase activities in the liver of young and old mice: linear regression and correlation, *Arch. Gerontol. Geriatr.*, **35**, 205–214 (2002). Doi: [https://doi.org/10.1016/s0167-4943\(02\)00025-0](https://doi.org/10.1016/s0167-4943(02)00025-0)
34. D.L. Nelson, M.M. Cox, *Princípios de bioquímica de Lehninger*, 6a ed., Artmed, Porto Alegre, Brasil, 2014.
35. R.M. Fred-Jiménez, M. Arroyo-Ávila, Á.M. Mayor, G. Ríos, L.M. Vilá, Clinical manifestations associated with overweight/obesity in Puerto Ricans with fibromyalgia syndrome, *J. Obes.*, **2016**, 1379289 (2016). Doi: <https://doi.org/10.1155/2016/1379289>
36. A.C. Torquato, F.A. Dias, L.B. Wachholz, A.d.J.P. Moraes, L.Â.N. Nesello, Comparação entre os resultados obtidos por diferentes métodos de avaliação da composição corporal em mulheres com síndrome de fibromialgia, *RBONE – Rev. Bras. Obesidade Nutr. Emagrecim.*, **13**, 103–110 (2019).
37. H.R. Sorato, *Efeitos da redução calórica associada ao treinamento resistido sobre resistência à insulina, estresse oxidativo e inflamação em camundongos com obesidade induzida por dieta*, Dissertação de Mestrado, PósGraduação em Ciências da Saúde, Universidade do Extremo Sul Catarinense – UNESC, 2019.

38. M.S. Rodrigues, B.L.d.S. Pieri, G.d.B. Silveira, R.P. Zaccaron, L.M. Venturini, V.H. Comin, *et al.*, Redução do estresse oxidativo melhora a sinalização da insulina em tecido cardíaco de camundongos obesos, *Einstein* (São Paulo), **18**, 1–8 (2020). Doi: https://doi.org/10.31744/einstein_journal/2020AO5022
39. R.E. Heymann, E.S. Paiva, J.E. Martinez, M. Helfenstein, Jr., M.C. Rezende, J.R. Provenza, *et al.*, New guidelines for the diagnosis of fibromyalgia, *Rev. Bras. Reumatol.*, **57**, s467–s476 (2017). Doi: <https://doi.org/10.1016/j.rbre.2017.07.002>
40. W. Häuser, S. Perrot, C. Sommer, Y. Shir, M.-A. Fitzcharles, Diagnostic confounders of chronic widespread pain: Not always fibromyalgia, *Pain Rep.*, **2**(3), e598 (2017). Doi: <https://doi.org/10.1097/PR9.0000000000000598>
41. M.J. McLeish, G.L. Kenyon, Relating structure to mechanism in creatine kinase, *Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol.*, **40**(1), 1–20 (2005). Doi: <https://doi.org/10.1080/10409230590918577>
42. Sociedade Brasileira de Reumatologia, *Gota*, 2017. URL: <https://www.reumatologia.org.br/doencas-reumaticas/gota/> (acessado maio 27, 2021).
43. D. Marsden, W.L. Nyhan, B.A. Barshop, Creatine kinase and uric acid: Early warning for metabolic imbalance resulting from disorders of fatty acid oxidation, *Eur. J. Pediatr.*, **160**, 599–602 (2001). Doi: <https://doi.org/10.1007/s004310100808>
44. S. Okan, A.C. Turk, H. Sivgin, F. Ozsoy, F. Okan, Association of ferritin levels with depression, anxiety, sleep quality, and physical functioning in patients with fibromyalgia syndrome: A cross-sectional study, *Croat. Med. J.*, **60**(6), 515–520 (2019). Doi: <https://doi.org/10.3325/cmj.2019.60.515>
45. R. Mader, Y. Koton, D. Buskila, P. Herer, M. Elias, Serum iron and iron stores in non-anemic patients with fibromyalgia, *Clin. Rheumatol.*, **31**, 595–599 (2012). Doi: <https://doi.org/10.1007/s10067-011-1888-x>
46. D.S. Pisetsky, Antinuclear antibody testing - Misunderstood or misbegotten? *Nat. Rev. Rheumatol.*, **13**, 495–502 (2017). Doi: <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2017.74>
47. Y.-H. Jung, W.J. Lee, D. Lee, J.Y. Lee, J.Y. Moon, Y.C. Kim, *et al.*, Commonalities and differences in abnormal peripheral metabolites between patients with fibromyalgia and complex regional pain syndrome, *Int. J. Neurosci.*, **130**, 653–661 (2020). Doi: <https://doi.org/10.1080/00207454.2019.1702542>

48. J.H. Park, P. Phothimat, C.T. Oates, M. Hernanz-Schulman, N.J. Olsen, Use of P-31 magnetic resonance spectroscopy to detect metabolic abnormalities in muscles of patients with fibromyalgia, *Arthritis Rheum.*, **41**, 406–413 (1998). Doi: [https://doi.org/10.1002/1529-0131\(199803\)41:3<406::AID-ART5>3.0.CO;2-L](https://doi.org/10.1002/1529-0131(199803)41:3<406::AID-ART5>3.0.CO;2-L)
49. C.R.R. Alves, B.M. Santiago, F.R. Lima, M.C.G. Otaduy, A.L. Calich, A.C.C. Tritto, *et al.*, Creatine supplementation in fibromyalgia: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial, *Arthritis Care Res.*, **65**, 1449–1459 (2013). Doi: <https://doi.org/10.1002/acr.22020>
50. K. Kashani, M.H. Rosner, M. Ostermann, Creatinine: From physiology to clinical application, *Eur. J. Intern. Med.*, **72**, 9–14 (2020). Doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2019.10.025>
51. M.C. Rezende, E.S. Paiva, M. Helfenstein, Jr., A. Ranzolin, J.E. Martinez, J.R. Provenza, *et al.*, EpiFibro - um banco de dados nacional sobre a síndrome da fibromialgia: análise inicial de 500 mulheres, *Rev. Bras. Reumatol.*, **53**, 382–387 (2013).

COMO CITAR ESTE ARTIGO

K.R. Uhdich-Kleibert, P. Lorenzoni-Nunes, E.F. Hermann, A.P. Weber-Fell, L. Schallanski-Krause, R.A.M. Mheisen-Husein, F. Lautenschleger, C.C. Schultz, I.R. Carvalho, J.A. Gonzalez da Silva, C. de Fátima-Colet, Biomarcadores do estresse oxidativo em pacientes com fibromialgia antes do tratamento farmacológico, *Rev. Colomb. Cienc. Quim. Farm.*, **52**(2), 699-719 (2023). <https://doi.org/10.15446/rcciquifa.v52n2.103781>