



FACULDADE DE MEDICINA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS

## **DISSERTAÇÃO DE MESTRADO**

**Jéssica Lorenzzi Elkfury**

**ORIENTADOR**

**Prof. Wolnei Caumo, M.D., PhD.**

**Porto Alegre – 2017**

# **DISSERTAÇÃO DE MESTRADO**

## **MECANISMOS HOMEOSTÁTICOS E HEDONISTAS DO COMPORTAMENTO ALIMENTAR EM FIBROMIÁLGICAS E CONTROLES SAUDÁVEIS E SUA ASSOCIAÇÃO COM BIOMARCADORES**

**JÉSSICA LORENZZI ELKFURY**

Orientador: Prof. Dr. Wolnei Caumo

Dissertação apresentada como requisito parcial  
para obtenção de título de Mestre em Medicina:  
Ciências Médicas, da Universidade Federal do  
Rio Grande do Sul, Programa de Pós-Graduação  
em Medicina: Ciências Médicas.

Porto Alegre, 2017

### CIP - Catalogação na Publicação

Lorenzzi Elkfury, Jéssica

Mecanismos homeostáticos e hedonistas do comportamento alimentar em fibromiálgicas e controles saudáveis e sua associação com biomarcadores / Jéssica Lorenzzi Elkfury. -- 2017. 93 f.

Orientador: Wolnei Caumo.

Coorientador: Luciana da Conceição Antunes.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas, Porto Alegre, BR-RS, 2017.

1. Fibromialgia. 2. Transtorno Alimentar. 3. Comportamento Alimentar. 4. BDNF. 5. S100B. I. Caumo, Wolnei, orient. II. da Conceição Antunes, Luciana, coorient. III. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

## **BANCA EXAMINADORA**

**Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Iraci Lucena da Silva Torres**

Professora Associada do Departamento de Farmacologia UFRGS

**Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Júlia Dubois Moreira**

Professora Associada do Departamento de Nutrição UFSC

**Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Raquel Canuto**

Professora Associada do Departamento de Nutrição FAMED/UFRGS

**Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Tânia Weber Furlanetto**

Professora Associada do Departamento de Medicina Interna FAMED/UFRGS

**Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Thais Steemburgo**

Professora Associada do Departamento de Nutrição FAMED/UFRGS

*A sabedoria não nos é dada;  
É preciso descobri-la por nós mesmos,  
depois de uma viagem que  
ninguém nos pode poupar ou fazer por nós.  
Marcel Proust*

## AGRADECIMENTOS

Agradeço aos meus pais, pois tenho certeza que eles estão me guiando de onde estiverem. À minha avó Adalgonda, que sempre me amparou e compreendeu meus momentos de ausência. A toda minha família, que de uma forma ou outra contribuiu para este momento.

Ao meu amor, Guilherme Anflor, por todo companheirismo, amor e paciência.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Wolnei Caumo, que seu amor pela ciência e pelo ensino me inspira. Agradeço sua confiança quando me acolheu e orientou ao longo destes dois anos.

À minha co-orientadora Dr. Luciana Antunes, por todo apoio e ensinamentos, desde a minha formação na graduação. Agradeço pela tua confiança no meu trabalho e por sempre estimular o meu crescimento e desenvolvimento tanto como pesquisadora, quanto como profissional. Tu és um exemplo de pesquisadora, nutricionista e pessoa.

Aos meus colegas do grupo de pesquisa em Dor & Neuromodulação, em especial aos meus amigos próximos, por todo amparo nos momentos de fraqueza, risadas, almoços, confraternizações... vocês são demais!

Às minhas bolsistas de iniciação científica, Letícia Angoleri, Raquel Sipmann, Tamires Selau, pelo auxílio ao longo deste trabalho, vocês foram fundamentais nessa caminhada.

Às minhas voluntárias pela colaboração nas coletas e por acreditarem na minha proposta de pesquisa.

À Universidade Federal do Rio Grande do Sul e ao Programa de Pós Graduação em Ciências Médicas por me proporcionar uma formação de excelência. À Coordenação de Aperfeiçoamento Pessoal de Nível Superior- CAPES pela concessão da minha bolsa de mestrado. Ao Fundo de Incentivo à Pesquisa – FIPE HCPA pelo financiamento do projeto.

## RESUMO

**Introdução:** Fibromialgia (FM) é uma síndrome dolorosa musculoesquelética, caracterizada por dor difusa e migratória. Sabe-se que há um desbalanceamento nas vias de processamento da dor, com redução da inibição e aumento da excitabilidade cortical, tendo como fator chave o fenômeno de sensibilização central, associado à diminuição da potência da via inibitória descendente da dor. Somam-se ao quadro, sintomas clínicos como fadiga, sono não reparador e sintomas depressivos. Ainda, a FM concorre com elevada prevalência de obesidade e está relacionada ao pior prognóstico da doença. De fato, evidências recentes demonstram possíveis vias fisiopatológicas compartilhadas por estas duas patologias. No entanto, os estudos focam-se majoritariamente nas diferenças da composição dietética, nos níveis de atividade física, nas alterações do sono ou na relação entre sintomas depressivos e ansiosos para justificar esta correlação.

**Objetivo:** Comparar domínios de comportamento alimentar (restrição cognitiva, descontrole alimentar, alimentação emocional, preocupação alimentar, peso e forma corporal e restrição alimentar, fome, sensação de fome, saciedade e apetite) na FM, em relação a controles saudáveis, pareados por idade e circunferência da cintura (CC). Explorar a relação destas medidas com biomarcadores, como leptina, Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro (BDNF) e proteína S100B.

**Método:** Estudo explanatório; A amostra foi composta por 39 mulheres, sendo 20 fibromiálgicas e 19 controles saudáveis, pareadas por idade e CC. Foram coletados dados demográficos e clínicos para caracterização da amostra; O comportamento alimentar foi avaliado pelos questionários *Eating Disorder Examination – Questionnaire (EDE-Q)* e *Three Factor Eating Questionnaire (TFEQ-21)* e por meio de escalas numéricas visuais (EN) de fome, sensação de fome e saciedade. Níveis séricos de BDNF, S100B e leptina foram avaliados, como marcadores periféricos.

**Resultados:** Pacientes com FM apresentaram maiores níveis de Alimentação Emocional [(46.0 ( $\pm$  29.5) vs. 31.9 ( $\pm$  25.6);  $p=$  0.016)], preocupação alimentar [(0.9 ( $\pm$  1.2) vs. 0.2 ( $\pm$  0.3);  $p=$  0.044)], preocupações com a forma corporal [(2.8 ( $\pm$  1.7) vs. 1.2 ( $\pm$  0.8);  $p=$  <0.001)] e com o peso [(1.9 ( $\pm$  1.8) vs. 0.9 ( $\pm$  0.8);  $p=$  0.007)], quando comparados com indivíduos saudáveis por análise multivariada, corrigida para sintomas depressivos e níveis séricos de leptina. Além disso, o grupo de FM apresentou maior sensação de fome e menor sensação de saciedade, respectivamente: [(5.2 ( $\pm$  2.9) vs. 4.8 ( $\pm$  2.0);  $p=$  0.042)] e [(7.0 ( $\pm$  1.7) vs. 8.3 ( $\pm$  1.0);  $p=$  0.038)]. Em comparação a controles saudáveis, as pacientes com FM apresentaram níveis mais elevados de BDNF (27.5 ( $\pm$  4.1) vs. 23.7 ( $\pm$  6.2);  $p=$  0.029) e S100B (36.0 ( $\pm$  14.6) vs. 28.4 ( $\pm$  5.8);  $p=$  0.042), sendo que apenas neste grupo os níveis de BDNF foram negativamente associados aos escores de fome e observou-se uma associação positiva entre os níveis de S100B e escores de fome.

**Conclusão:** Neste estudo foi evidenciado que, em comparação a controles saudáveis, os pacientes com FM apresentaram comportamento alimentar disfuncional associado à hiperativação de vias hedonistas e à alimentação emocional. No entanto, estudos adicionais são necessários para compreender as redes neurais envolvidas neste comportamento alimentar disfuncional.

**Palavras-chave:** Fibromialgia; Transtorno alimentar; Comportamento alimentar; BDNF; S100B



## ABSTRACT

**Introduction:** Fibromyalgia (FM) is a chronic widespread musculoskeletal pain, hyperalgesia, allodynia, cognitive dysfunction, fatigue, sleep disorders, circadian rhythm disturbances, anxiety, depression and commonly, a high level of catastrophizing related to pain. Lately, studies have been reported a higher comorbidity with obesity, estimated in 40% of FM patients. Both, Fibromyalgia and obesity, share several psychosocial, neurobiological, etiological and pathophysiological factors; however, the relationship between them remains unclear. Also, it has been evidenced that obesity may be a risk factor to the development of FM. Besides, obesity was associated to the increase of tender points, which is related to a worse prognosis of the disease. Until now, observational studies have been focused mainly on differences regarding diet composition, levels of physical activity, circadian disruption related to sleep disturbances or the relationship of depressive and anxious symptomatology to explore this correlation.

**Objective:** this study aims to compare homeostatic and hedonic mechanisms related to eating behavior, such as, uncontrolled eating, cognitive restraint, emotional eating, restraint, eating concern, shape concern and weight concerns. Furthermore, we also evaluated numeric scores related to hunger, feeling of hunger, satiety and appetite in FM, compared to healthy controls, matched for age and waist circumference (WC). Additionally, we explored the association of these measures with serum biomarkers, such as leptin, Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and S100B protein.

**Method:** It was conducted an explanatory study; the sample has consisted of 40 women, 20 diagnosed with fibromyalgia and 19 healthy controls, matched by age and WC. Demographic and clinical data were gathered in order to characterize the sample. Eating behavior was evaluated by the Eating Disorder Examination Questionnaire

(EDE-Q) and Three Factor Eating Questionnaire (TFEQ-21) Questionnaire and through visual Numerical Scales [NS (zero absence and 10 maximum)] of hunger, feeling of hunger, appetite and satiety. Serum levels of BDNF, S100B and Leptin were assessed as well.

**Results:** FM patients presented higher rates of Emotional Eating [(46.0 ( $\pm$  29.5) vs. 31.9 ( $\pm$  25.6);  $p=$  0.016)], Eating Concern [(0.9 ( $\pm$  1.2) vs. 0.2 ( $\pm$  0.3);  $p=$  0.044)], Shape Concern [(2.8 ( $\pm$  1.7) vs. 1.2 ( $\pm$  0.8);  $p=$  <0.001)] and Weight Concern [(1.9 ( $\pm$  1.8) vs. 0.9 ( $\pm$  0.8);  $p=$  0.007)] compared to healthy controls, evidenced by multivariate analysis. In addition to, FM group reported higher feeling of hunger and lesser satiety scores, respectively: [(5.2 ( $\pm$  2.9) vs. 4.8 ( $\pm$  2.0);  $p=$  0.042)] and [(7.0 ( $\pm$  1.7) vs. 8.3 ( $\pm$  1.0);  $p=$  0.038)]. In comparison to healthy controls, FM patients presented higher levels of serum BDNF [(27.5 ( $\pm$  4.1) vs. 23.7 ( $\pm$  6.2);  $p=$  0.029)] and S100B [(36.0 ( $\pm$  14.6) vs. 28.4 ( $\pm$  5.8);  $p=$  0.042)].

**Conclusion:** These findings highlight that compared to healthy controls fibromyalgia patients presented a dysfunctional eating behavior associated with the hyperactivation of hedonistic pathways and the emotional feeding. However, further studies are necessary to comprehend the neural networks involved in this dysfunctional eating behavior.

**Key Words:** Fibromyalgia; Eating Disorders; Eating Behavior.

# ÍNDICE

|                                                                                                 |           |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>INTRODUÇÃO .....</b>                                                                         | <b>17</b> |
| <b>REVISÃO SISTEMATIZADA DA LITERATURA.....</b>                                                 | <b>21</b> |
| ESTRATÉGIAS PARA LOCALIZAR E SELECIONAR INFORMAÇÕES.....                                        | 21        |
| EPIDEMIOLOGIA E ETIOLOGIA DA DOR CRÔNICA .....                                                  | 22        |
| FIBROMIALGIA.....                                                                               | 24        |
| <i>3.1 Epidemiologia.....</i>                                                                   | <i>24</i> |
| <i>3.2 Critérios Diagnósticos .....</i>                                                         | <i>25</i> |
| <i>3.3 Processamento fisiopatológico da dor na fibromialgia.....</i>                            | <i>27</i> |
| FIBROMIALGIA E OBESIDADE.....                                                                   | 30        |
| <i>4.1 Possíveis relações entre FM e obesidade: fatores de neuroplasticidade .....</i>          | <i>32</i> |
| <i>4.2 Possíveis relações entre FM e obesidade: desbalanceamento autonômico.....</i>            | <i>34</i> |
| <i>4.3 Possíveis relações entre FM e obesidade: hiperativação do eixo HPA.....</i>              | <i>35</i> |
| <i>4.4 Possíveis conexões entre FM e obesidade: leptina .....</i>                               | <i>37</i> |
| <i>4.5 Possíveis relações entre FM e obesidade: comportamento alimentar .....</i>               | <i>39</i> |
| <i>4.6 Possíveis relações entre FM e obesidade: sintomas depressivos e depressão maior.....</i> | <i>46</i> |
| <b>MARCO CONCEITUAL .....</b>                                                                   | <b>48</b> |
| <b>JUSTIFICATIVA .....</b>                                                                      | <b>49</b> |
| <b>OBJETIVOS.....</b>                                                                           | <b>50</b> |
| <i>Objetivo primário .....</i>                                                                  | <i>50</i> |
| <i>Objetivo secundário.....</i>                                                                 | <i>50</i> |
| <b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>                                                         | <b>51</b> |
| ARTIGO ORIGINAL EM INGLÊS.....                                                                  | 61        |
| <b>CONSIDERAÇÕES FINAIS .....</b>                                                               | <b>90</b> |
| <b>PERSPECTIVAS FUTURAS .....</b>                                                               | <b>92</b> |

## **LISTA DE TABELAS**

### **TABELAS DO ARTIGO**

**Table 1.** Demographic and Clinical characteristics..... 89

**Table 2.** Eating Psychopathology ..... 90

## **LISTA DE FIGURAS**

### **FIGURAS DA DISSERTAÇÃO**

|                                                                                                                |    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Figura 1 – Estratégia de busca na literatura sobre as bases que fundamentam esta dissertação.....              | 21 |
| Figura 2 – Prevalência mundial de Fibromialgia .....                                                           | 25 |
| Figura 3 – Localização dos tender points, segundo os critérios de classificação de 1990 para fibromialgia..... | 26 |
| Figura 4 – Questionário para critérios diagnósticos de fibromialgia .....                                      | 27 |
| Figura 5 – Modelo indutório da Long Term Potentiation .....                                                    | 29 |
| Figura 6 – Representação do Conditioned Pain Modulation - CPM-task .....                                       | 30 |
| Figura 7 – Relação entre sono, estresse e metabolismo .....                                                    | 37 |
| Figura 8 – Modelo de circuitos cerebrais implicados na toxicodependência e obesidade .....                     | 42 |
| Figura 9 – Marco conceitual .....                                                                              | 48 |

### **FIGURA DO ARTIGO**

|                                                         |    |
|---------------------------------------------------------|----|
| Figure 1. Serum Biomarkers: leptin, BDNF and S100B..... | 91 |
|---------------------------------------------------------|----|

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

|              |                                                        |
|--------------|--------------------------------------------------------|
| ACC          | Córtex Cingulado Anterior                              |
| ACR          | <i>American College of Rheumatology</i>                |
| AgRP         | Peptídeo relacionado ao gene agouti                    |
| BDNF         | Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro                 |
| CART         | Fator de transcrição cocaína-anfetamina dependente     |
| CC           | Circunferência da cintura                              |
| CGRP         | Peptídeo relacionado ao gene da Calcitonina            |
| CPM-task     | <i>Conditioned Pain Modulation - task</i>              |
| CRH          | Hormônio Liberador da Corticotropina                   |
| DLPFC        | Córtex pré-frontal dorsolateral                        |
| D2R DA       | Receptor de Dopamina D2                                |
| EDE-Q        | <i>Eating Disorder Examination Questionnaire</i>       |
| EMT          | Estimulação Magnética Transcraniana                    |
| FM           | Fibromialgia                                           |
| GC           | Glicocorticoides                                       |
| HPA          | Hipotálamo-Hipófise-Adrenal                            |
| IASP         | <i>International Association for the Study of Pain</i> |
| IGF-1        | Fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1      |
| IL-1 $\beta$ | Interleucina 1 Beta                                    |

|               |                                          |
|---------------|------------------------------------------|
| IMC           | Índice de Massa Corporal                 |
| LTP           | <i>Long-term potentiation</i>            |
| LTD           | <i>Long-term depression</i>              |
| MDD           | Transtorno Depressivo Maior              |
| NAc           | Núcleo <i>accumbens</i>                  |
| NMDA          | N-Metil-D-Aspartato                      |
| NPY           | Neuropeptídeo Y                          |
| OFC           | <i>Orbitofrontal Cortex</i>              |
| POMC          | <i>Pró-opiomelanocortin</i>              |
| S100 $\beta$  | Proteína cálcio ligante                  |
| SC            | Sensibilização Central                   |
| SNA           | Sistema Nervoso Autônomo                 |
| SNC           | Sistema Nervoso Central                  |
| SP            | Substância P                             |
| TFEQ          | <i>Three Factor Eating Questionnaire</i> |
| TNF- $\alpha$ | Fator de Necrose Tumoral Alfa            |
| trkB          | Receptor tropomiosina quinase B          |
| VTA           | Área Tegmental Ventral                   |
| WC            | <i>Waist Circunference</i>               |
| WDR           | Neurônios de variação dinâmica ampla     |

## **APRESENTAÇÃO**

**Esta dissertação será estruturada em seis capítulos**

Capítulo I – Introdução

Capítulo II – Revisão sistemática da literatura

Capítulo III – Justificativa, mapa conceitual e objetivos

Referências da revisão da literatura

Capítulo IV – Artigo

Capítulo V – Considerações finais e perspectivas futuras

Capítulo VI - Anexos



## INTRODUÇÃO

A Fibromialgia (FM) é uma síndrome dolorosa, caracterizada por dor difusa e migratória, com múltiplas regiões dolorosas, particularmente, no musculoesquelético (HAWKINS, 2013). Sua prevalência é estimada em 2% no Brasil e entre 0,2 a 8,8% na população mundial (MARQUES *et al.*, 2016), sendo mais prevalente no sexo feminino (STAUD, 2006). Estudos sugerem que sua etiologia é multifatorial, com a inclusão de alterações do eixo Hipotálamo-Hipófise-Adrenal (HPA) (MARTINEZ-LAVIN, 2007) e do sistema nervoso autônomo (SNA) (CROFFORD *et al.*, 2004).

Os seus sintomas clínicos incluem sensação de rigidez matinal de longa duração, fadiga, fraqueza subjetiva, sintomas depressivos e ansiosos, cefaleia, dificuldade de concentração e prejuízo na memória executiva, síndrome do intestino irritável e presença de sono não reparador são frequentemente referidos, com intensidade variada (WOLFE *et al.*, 2010). Ainda, os pacientes apresentam hiperalgesia difusa, alodinia e o efeito de somação, sintomas relacionados ao quadro de sensibilização central (SC). SC é o fenômeno resultante de alterações na função neuronal e em circuitos da via nociceptiva, com consequente aumento da excitabilidade da membrana, facilitação da força sináptica, diminuição de mecanismos inibitórios (ABELES, *et al.*, 2007; CAUMO *et al.*, 2016, 2017; FLEMING; VOLCHECK, 2015) e desinibição intracortical, conforme demonstrado por meio de parâmetros da estimulação magnética transcraniana (EMT) (CAUMO *et al.*, 2016). Ademais, estudos conduzidos pelo nosso grupo têm demonstrado que as alterações corticais e infracorticais, acima descritas, correlacionam-se positivamente com os níveis séricos do Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro (BDNF) (CAUMO *et al.*, 2017; DEITOS *et al.*, 2015) e S100B (ZANETTE *et al.*, 2014)

Adicionalmente, têm sido evidenciadas disfunções do córtex motor, bem como de suas conexões com estruturas subcorticais que constituem a neuromatriz da dor, tais como o córtex cingulado anterior, córtex cingulado lateral, sistema límbico, dentre outros (MHALLA, A. 2010). Os mecanismos de inibição e facilitação cortical e subcorticais constituem redes neurais que fazem a modulação *top-down* da dor (ABELES, A. M. 2007) No caso de dores crônicas como a FM, o desbalanceamento dos mecanismos de excitabilidade retroalimenta circuitos reverberantes, que fortalecem os processos sinápticos e a piora progressiva do quadro (CLAUW, 2015). Na FM, adicionam-se à disfunção nas vias centrais da dor, alterações em fibras finas sensitivas do sistema nervoso periférico, com alterações tanto no número quanto na eficiência sináptica, as quais fazem parte do processo periférico de hiperalgesia e de alodinia.

A comorbidade entre FM e obesidade atinge em torno de 40% dos pacientes (JANKE *et al.*, 2016; OKIFUJI; HARE, 2015; WRIGHT *et al.*, 2010), (BENNETT, *et al.*, 2007; NEUMANN; LERNER; GLAZER, 2008; OKIFUJI *et al.*, 2010). Esta prevalência suplanta a da obesidade na população brasileira e mundial, estimadas em 18,9% (VIGITEL, 2016) e 13%, respectivamente (CESARE, DI *et al.*, 2016). Dentre os possíveis fatores causais destacam-se alterações neurobiológicas, relativas à hiperativação sustentada e crônica do eixo HPA, comorbidades psiquiátricas, reduzida capacidade de *coping* frente a frustrações, baixa resiliência frente às limitações funcionais, sedentarismo, alterações cronobiológicas no padrão de sono, efeito colateral do tratamento farmacológico, alterações hormonais (tireoideopatias) e alterações no eixo GH/IGF-1 (OKIFUJI; HARE, 2015; URSINI; NATY; GREMBIALE, 2011).

Quanto aos aspectos homeostáticos envolvidos no controle da ingestão alimentar, a ativação crônica do eixo HPA, encontrada na FM, pode culminar na alteração do metabolismo da glicose, promover resistência à insulina e influenciar múltiplos

hormônios relacionados a mecanismos de fome e saciedade, bem como de neuropeptídios hipotalâmicos (YAU; POTENZA, M. N., 2013). Os glicocorticóides (GC), como o cortisol, os quais estão elevados em situações de estresse crônico, atuam tanto no favorecimento do acúmulo da gordura visceral, quanto no comportamento alimentar, por meio da ativação de fatores relacionados ao apetite (SOMINSKY; SPENCER, 2014). Ademais, eles promovem a liberação de leptina, a qual, normalmente, leva à supressão do apetite, contudo, em nível central, os GC reduzem a sensibilidade hipotalâmica à leptina, contribuindo para uma situação de resistência à leptina (SOMINSKY; SPENCER, 2014).

Além disso, sabe-se do efeito do estresse sob padrões de restrição rígida (potencialmente seguidos de episódios de compulsão alimentar), o comer desinibido e a compulsão alimentar *per se*, sendo que esse efeito é exacerbado em indivíduos com sobrepeso/obesidade, quando comparados a eutróficos. Ainda, acredita-se que características que tangem traços de personalidade, como o comportamento catastrófico, bastante característico na FM, possam ser um importante mediador entre dor crônica, perpetuação do estresse e alimentação emocional (JANKE *et al.*, 2016).

Tem-se a compreensão de que tanto a dor crônica quanto a obesidade tem como mecanismo central a disfunção em sistemas neurobiológicos. Este é um fenômeno de desajustamento mediado por mecanismos neuroplásticos mal adaptativos, que cursam com inflamação. Desta forma é possível sugerir o papel de biomarcadores relacionados a fatores de plasticidade cerebral, como o BDNF, a proteína S100B e a leptina (DEITOS, *et al.*, 2015; RICHARD, 2015; STEINER *et al.*, 2010; XU *et al.*, 2003; ZANETTE *et al.*, 2014). Contudo, poucos estudos investigaram a relação de alterações fisiopatológicas encontradas na FM com o comportamento alimentar e seus domínios. Os dados disponíveis na literatura científica focam-se estritamente na composição da

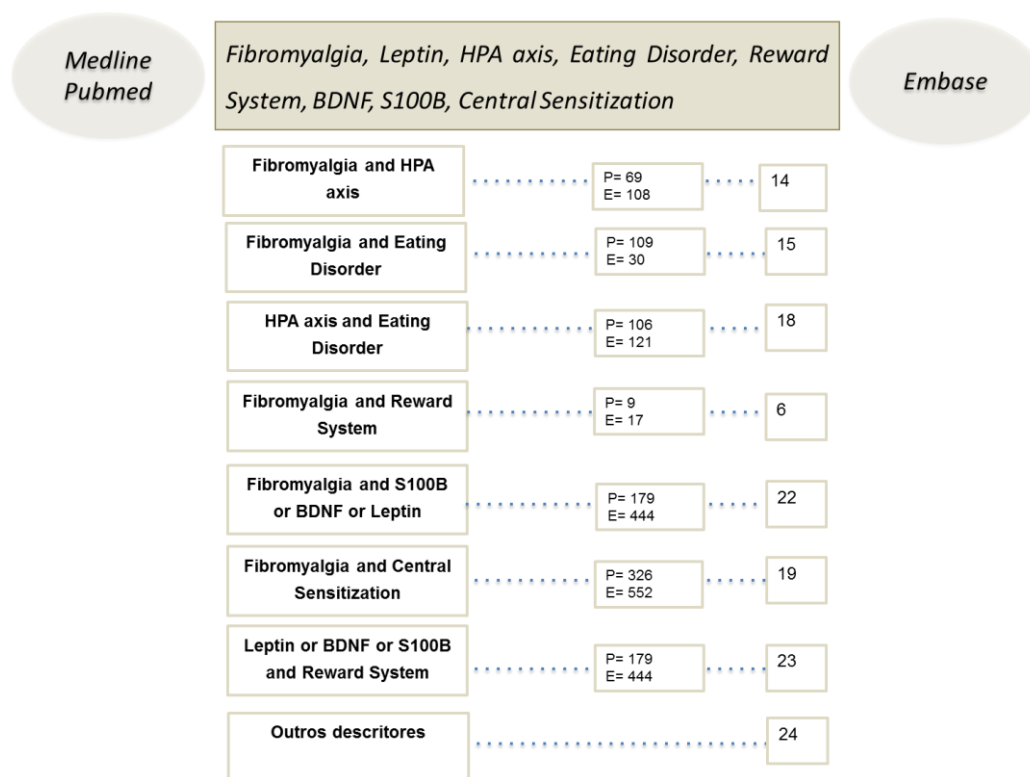
dieta (ARRANZ; CANELA; RAFECAS, 2012; BATISTA *et al.*, 2016; HOLTON, 2016; ROSSI *et al.*, 2015), mas não em aspectos relativos ao comportamento alimentar, o qual poderia justificar a escolha da alimentação destes indivíduos. Portanto é fundamental explorar as possíveis alterações do comportamento alimentar nestes pacientes, de modo a compreender mais profundamente as interconexões de sobrepeso/obesidade e FM, de modo a guiar, no futuro, estratégias terapêuticas individualizadas e mais eficazes para promoção de perda de peso.

Esta dissertação foi estruturada e apresentada de acordo com o modelo preconizado pelo Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul. O artigo resultante desta dissertação está apresentado de acordo com as normas do periódico de submissão – *Appetite* – fator de impacto 3.403.

# REVISÃO SISTEMATIZADA DA LITERATURA

## Estratégias para localizar e selecionar informações

Na revisão da literatura, para apresentar o tema central desta dissertação, buscou-se suporte em artigos de revisão, estudos experimentais, observacionais e ensaios clínicos randomizados. Para localizá-los, foi adotada a estratégia de busca nas bases de dados PubMed e Embase. Os descritores chave utilizados para a busca foram (traduzidos para o português): 1) *Fibromialgia (Fibromyalgia)*, 2) *Leptina (Leptin)*, 3) *eixo HPA (HPA axis)*, 4) *Transtorno Alimentar (Eating Disorder)* 5) *Sistema Recompensa (Reward System)* 6) *BDNF* 7) *S100B* 8) *Central Sensitization* bem como suas combinações. A figura 1 resume a estratégia de busca das principais referências bibliográficas sobre as bases que fundamentam os objetivos do estudo:



**Figura 1.** Estratégia de busca na literatura sobre as bases que fundamentam esta dissertação. \* P = Pubmed; E= Embase

## **Epidemiologia e etiologia da dor crônica**

Dor crônica é um problema de saúde pública, responsável por cerca de 15 a 20% das consultas médicas ambulatoriais (HARSTALL; OSPINA, 2003; TREEDE *et al.*, 2015). Sua prevalência é de aproximadamente 20% na população mundial (TREEDE *et al.*, 2015) e 28,1% na população brasileira (APPOLINARIO *et al.*, 2016). O estudo epidemiológico *The Global Burden of Disease Study* avaliou a incapacidade ajustada para os anos de vida relacionada a 310 patologias em 195 países, entre 1990 e 2015, e Os autores demonstraram que a dor musculoesquelética teve um aumento na incapacidade de 20,3% em 10 anos (VOS, 2016). Quando avaliado os anos vividos com incapacidade, dor lombar e cervical, migrânea e dor musculoesquelética estão entre as 10 primeiras colocadas (KASSEBAUM, 2016). Estes dados evidenciam o caráter deletério destas doenças na qualidade de vida, custos em saúde e redução na força de trabalho. Aliado à pobre resposta terapêutica, normalmente apresentada por estes pacientes, torna-se evidente a necessidade de investimentos massivos em pesquisas. Assim como, o comprometimento da comunidade científica na busca da causa, de modo que os mecanismos fisiopatológicos possam ser melhor elucidados, contribuindo para o desenvolvimento de técnicas terapêuticas mais eficazes.

Segundo a Associação Internacional do Estudo da Dor (IASP), dor é uma experiência angustiante associada ao dano tecidual real ou potencial, com componentes sensoriais, afetivos, cognitivos e sociais (WILLIAMS; CRAIG, 2016). Até a década de 60 acreditava-se que a dor era um fenômeno exclusivamente sensorial (PIMENTA; TEIXEIRO, 1996). Em 1968, Melzack (1968) propôs três componentes envolvidos no processamento da dor: sensório-discriminativo, afetivo-motivacional e cognitivo-avaliativo (MELZACK; CASEY, 1968). O componente sensório-discriminativo compreende os aspectos fisiológicos da percepção da dor e é influenciado,

primariamente, pelos sistemas espinais de condução rápida. O componente afetivo-motivacional refere-se à interpretação da dor, que ocorre em nível cortical e do processamento na formação reticular do tronco encefálico e sistema límbico, os quais sofrem influência dos sistemas nociceptivos de condução espinal lenta. O componente cognitivo-avaliativo é influenciado por experiências prévias com a dor, catastrofismo, personalidade e humor (depressão e ansiedade) (KATZ; MELZACK, 1999; MELZACK; CASEY, 1968; MELZACK, 2001). A classificação da dor como crônica pelo critério cronológico é de 3 a 6 meses além do período esperado para a resolução da lesão ou processo (TREEDE *et al.*, 2015). As variações das categorias de dor crônica são fundamentadas nas áreas de percepção, etiologia ou sistema anatômico, principalmente afetado, sendo divididas em sete categorias: dor primária, dor oncológica, dor pós-traumática e pós-cirúrgica, dor neuropática, dor orofacial, dor crônica visceral e dor musculoesquelética (TREEDE *et al.*, 2015).

Em se tratando de dor crônica, ela é o resultado de uma incapacidade dos sistemas na contrarregulação do estado de hiperexcitabilidade nas vias de processamento da dor (SÖRENSEN *et al.*, 1998). A capacidade dos sistemas neurobiológicos de reajuste do sistema nociceptivo é determinada por múltiplos mecanismos que determinam a resiliência do sistema (YEUNG; AREWASIKPORN; ZAUTRA, 2012). Para compreender este processo, nos apropriamos de um conceito da física denominado carga alostática, que é determinado por demandas endógenas e exógenas. Quando há sobrecarga aos sistemas de ajustamento, que compreendem os sistemas neuro-imune-endócrino instala-se o processo de doença que pode ser uma condição de dor, transtornos neuropsiquiátricos ou doença de outros sistemas (HAWKINS, 2013; SHUER, 2003; YUNUS, 2007). No que tange a FM, essa é uma teoria que pode explicar sintomas ansiosos, depressivos, catastróficos, má qualidade de sono e as

alterações cognitivas. Consistente com essas observações, estudos de neuroimagem que demonstram adaptações nos circuitos de recompensa, as quais podem fortalecer e intensificar o processo de plasticidade mal adaptativo, envolvido na dor crônica e seus correlatos (MITSI; ZACHARIOU, 2016; NAVRATILOVA; PORRECA, 2014).

Dor crônica pode ser compreendida como uma disfunção do sistema somatossensorial, razão que explica a redução da sensibilidade/motivação e o prejuízo nas tomadas de decisões (NAVRATILOVA; PORRECA, 2014). Esse desajuste contribui para o prejuízo do bem estar subjetivo (*positive affect*) em pacientes com dor crônica (FINAN; REMENIUK; DUNN, 2017).

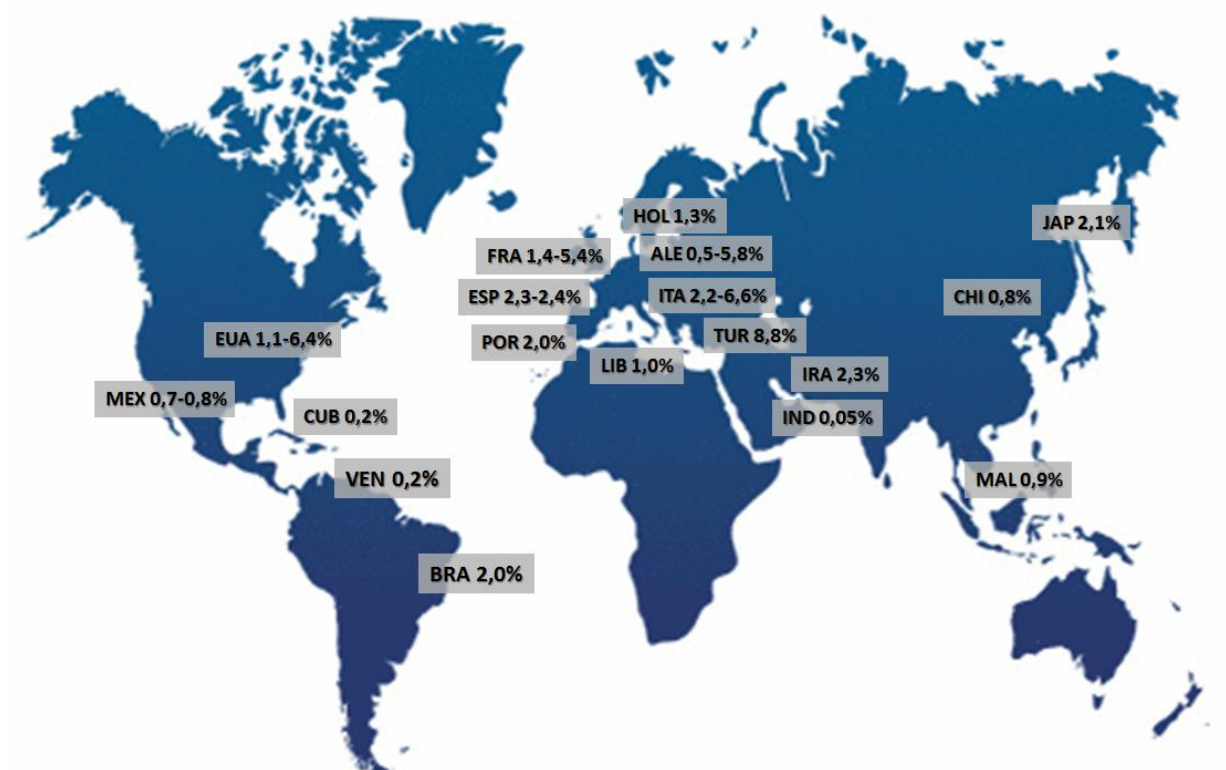
## **Fibromialgia**

### ***3.1 Epidemiologia***

A FM é uma síndrome que cursa com dor generalizada, particularmente no musculoesquelético (HAWKINS, 2013). Outros sintomas clínicos que constituem a síndrome são fadiga, fraqueza subjetiva, sintomas depressivos e ansiosos, cefaleia, dificuldades de concentração, prejuízo da memória executiva, alterações gastrointestinais, compatíveis com síndrome do intestino irritável, e sono não reparador (WOLFE *et al.*, 2010). São fatores de risco para a FM, sexo feminino, baixos níveis educacionais, baixa renda, faixa etária entre 30 e 50 anos (QUEIROZ, 2013; WHITE *et al.*, 1999; WOLFE *et al.*, 1995), fatores genéticos, obesidade, sedentarismo, estresse, abuso físico e sexual (na infância e adolescência), alterações do sono e doenças com alterações estruturais e inflamatórias mais pronunciadas, como artrite reumatoide (HÄUSER *et al.*, 2015). Estima-se que sua prevalência no Brasil seja de 2% (figura x) (MARQUES *et al.*, 2016), enquanto que a prevalência mundial varia entre 0,2% (Cuba



e Venezuela) a 8,8% (Turquia), de acordo com a metanálise realizada com dados dos anos de 2005 a 2014, representada na figura 2.



**Figura 2.** Prevalência mundial de Fibromialgia (MARQUES *et al.*, 2016)

### 3.2 Critérios Diagnósticos

Na década de 90, o *American College of Rheumatology* (ACR) publicou os critérios diagnósticos para FM, os quais seguem descritos no quadro abaixo (WOLFE *et al.*, 1990):

---

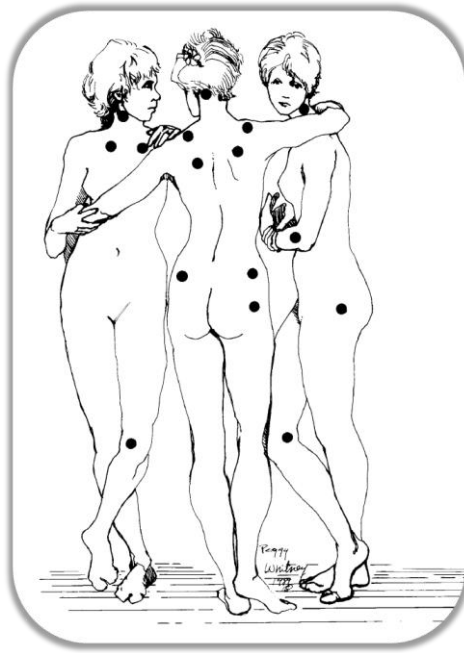
#### *American College of Rheumatology*– Critérios Diagnósticos para FM - 1990

---

História de dor crônica generalizada (por mais de 3 meses, bilateral, acima e abaixo da cintura e no esqueleto axial).

Dor difusa associada à dor em 11 ou mais de 18 pontos dolorosos (*tender points*) específicos

---



**Figura 3.** Localização dos *tender points*, segundo os critérios de classificação de 1990 para fibromialgia (*The Three graces, after Baron Jean-Baptiste Regnault, 1793, Louvre Museum, Paris*). Figura adaptada (WOLFE *et al.*, 1990).

Com a finalidade de facilitar o diagnóstico clínico, em 2010 foi proposto pelo ACR um novo critério diagnóstico alternativo, fundamentado no desenvolvimento de um sistema, não baseado na palpação dos *tender points*, e sim na gravidade dos sintomas (WOLFE *et al.*, 2010). De acordo com os critérios revisados, FM é diagnosticada em pacientes que apresentarem as três condições a seguir mencionadas (figura 4):

1. Índice de dor generalizada  $\geq 7$  e escore na escala de severidade dos sintomas  $\geq 5$  ou Índice de dor generalizada 3 – 6 e escala de severidade dos sintomas  $\geq 9$ .
2. Os sintomas devem estar presentes há pelo menos 3 meses.
3. O paciente não pode apresentar outra doença capaz de explicar o quadro doloroso.

**Índice de dor generalizada**  
(1 ponto por caixa de verificação; escore varia de 0-19 pontos)

**1**→ Indique se você apresenta dor ou sensibilidade durante os últimos 7 dias nas áreas apresentadas abaixo. Marque nas caixas do diagrama para cada área que você

**Severidade dos sintomas**  
(escore varia de 0-12 pontos)

**2**→ Para cada sintoma listado abaixo use a subseqüente escala para indicar a severidade dos sintomas durante os últimos 7 dias.

**0 - Sem sintomas**  
**1- Sintomas leves**  
**2- Sintomas moderados**  
**3- Sintomas severos**

|                           | 0                        | 1                        | 2                        | 3                        |
|---------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| A. Fadiga                 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| B. Dificuldade de memória | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| C. Sono não reparador     | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

**3**→ Durante os últimos 6 meses você apresentou algum desses sintomas:

|                             | NÃO(0)                   | SIM (1)                  |
|-----------------------------|--------------------------|--------------------------|
| A. Dor ou cólica abdominais | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| B. Depressão                | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| C. Dores intensas de cabeça | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

**Crítérios adicionais**  
(sem escore)

**4**→ Você possui os sintomas nas questões 2 e 3 e dor generalizada presentes no mesmo tempo por no mínimo 3 meses?

**5**→ Você apresenta alguma alteração que poderia explicar a dor?

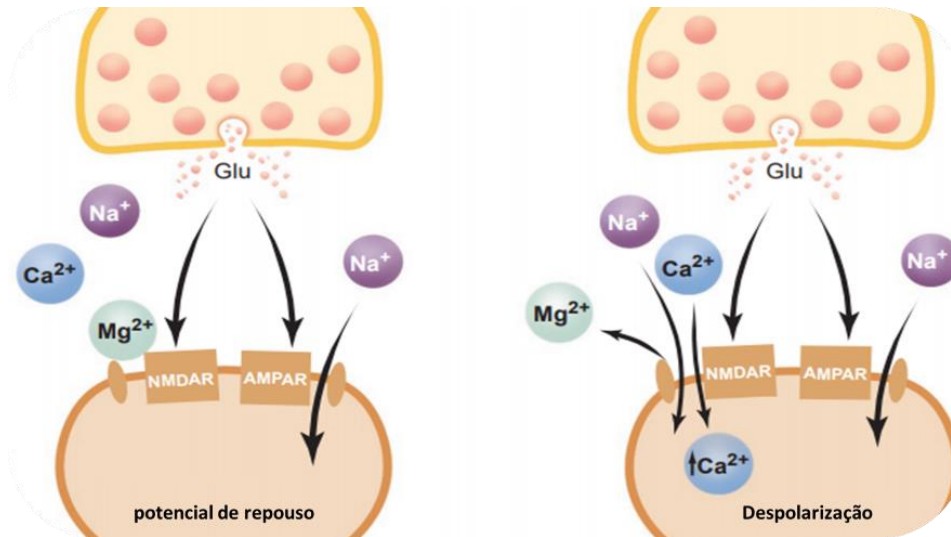
**Figura 4.** Questionário para critérios diagnósticos de fibromialgia. Figura adaptada (CLAUW, Daniel J, 2015).

### 3.3 Processamento fisiopatológico da dor na fibromialgia

Dentre os modelos fisiopatológicos propostos para FM, destacam-se o desbalanceamento entre os processos nociceptivos de excitabilidade e os controles inibitórios da dor (YUNUS, 2007). Esse modelo tem sido suportado por um conjunto de medidas: neurofisiológicas (desinibição nas medidas de EMT) (CAUMO *et al.*, 2016; MHALLA *et al.*, 2010), de imagem (velocidade de recrutamento de certas áreas cerebrais de processamento da dor) (GRACELY *et al.*, 2002), psicofísicas (limiar de dor, *Conditioned pain modulation – task* (CPM-task)) (CAUMO *et al.*, 2016; POTVIN;

MARCHAND, 2016; SCHOEN *et al.*, 2016), de marcadores séricos (BDNF, S-100B) (ESEARCH *et al.*, 2007; ZANETTE *et al.*, 2014) e de medidas comportamentais, tais como: o catastrofismo e sintomas depressivos (DORADO *et al.*, 2017; GRACELY. *et al.*, 2004; GRACELY; CEKO; BUSHNELL, 2012). No que tange a função global ocorre amplificação de sinais neuronais facilitatórios intracorticais e redução da inibição intracortical. Do ponto de vista clínico, culminam nos sintomas de hiperalgesia e alodinia (WILCKE; CLAUW, 2011), sintomas relacionados ao quadro de SC.

Um dos principais mecanismos envolvidos neste processo de SC é a Potenciação de Longa Duração (*Long-term potentiation* (LTP)). Em condições normais, no corno dorsal da medula, o canal do receptor N-Metil-D-Aspartato (NMDA), é bloqueado por um íon de magnésio, situado no poro do receptor. A liberação sustentada de glutamato por parte dos nociceptores, assim como de substância P (SP) e do peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP), conduz a despolarização da membrana, suficiente para deslocar o íon de magnésio do canal do receptor NMDA, permitindo a ligação do glutamato ao receptor. Isso promove rápido aumento da eficácia sináptica, e do  $Ca^{2+}$  intracelular, ativando inúmeras vias intracelulares mediados por segundos mensageiros, contribuindo para a manutenção da SC (MAYER; WESTBROOK; GUTHRIE, 1984).  
(figura 5)

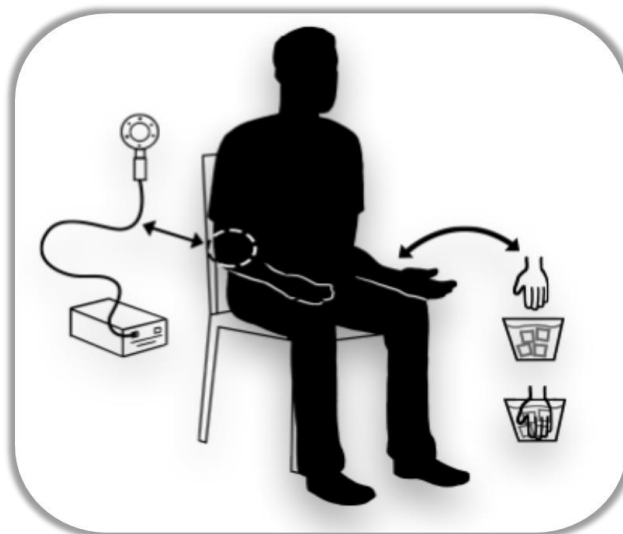


**Figura 5.** Modelo indutório da Potenciação de Longa Duração. Figura adaptada (MALENKA, 1999).

A somação temporal é uma expressão da amplificação dos campos receptivos em nível do corno posterior da medula. Este fenômeno constitui o *wind up* que ocorre no processo da sensibilização e se deve a repetitiva estimulação nociceptiva das fibras C (STAUD; ROBINSON; PRICE, 2007) responsáveis pela segunda dor. Conseqüentemente somação temporal lenta e o aumento da sensação de dor (MEEUS; NIJS, 2007; PLONER *et al.*, 2002; STAUD; ROBINSON; PRICE, 2007). (MEEUS; NIJS, 2007)

Somado às alterações corticais, estas pacientes apresentam uma redução da capacidade do Sistema nervoso central (SNC) em ativar o sistema modulatório descendente da dor. Este sistema é avaliado por meio do teste da modulação condicionada da dor (*CPM-task*), acessado por meio do paradigma “dor inibe dor”. Sendo assim, esta tarefa possibilita avaliar, de maneira indireta, a potência do sistema. O *CPM-task* promove uma importante e seletiva inibição difusa dos neurônios de variação dinâmica ampla (WDR) no corno dorsal da medula espinal, por meio da aplicação de um estímulo heterotópico doloroso a uma área corporal (normalmente

antebraço) reduzindo a sensibilidade à dor em uma área remota do corpo (SCHOEN *et al.*, 2016). Sua magnitude é medida pela diferença entre a classificação da dor ao estímulo teste-base (ex: calor, pressão) e ao estímulo condicionante (ex: gelo), conforme representado na figura 6. A diminuição no escore durante o estímulo condicionante implica na resposta inibitória à dor, presente em um sistema modulatório descendente funcionando. Já o aumento no escore dos níveis de dor durante o estímulo condicionante implica em uma resposta facilitatória à dor, característico de um sistema modulatório descendente, cujo funcionamento encontra-se alterado (SCHOEN *et al.*, 2016). Portanto, a extensão da inibição da dor refletirá na eficiência do sistema de controle inibitório difuso da dor, embora outros mecanismos supraespinhais também possam estar envolvidos (LEWIS; RICE; MCNAIR, 2012).



**Figura 6.** Representação do *Conditioned pain modulation - CPM-task*. Fonte: Grupo de Dor e Neuromodulação HCPA.

## **Fibromialgia e obesidade**

Na última década, estudos observacionais descreveram a associação entre FM e obesidade (WRIGHT *et al.*, 2010; OKIFUJI, A. 2010; PAIVA, E. S. *et al.* 2017;

URSINI, F. 2011). É sabido que a presença tanto de sobrepeso, quanto da obesidade comprometem o curso e o prognóstico de pacientes com dor crônica, além de sobrecarregar ainda mais o sistema de saúde e, em último grau, comprometer ainda mais a qualidade de vida (NEUMANN; LERNER; GLAZER, 2008). Esta associação parece ir muito além do efeito de sobrecarga, imposto pelo excesso de peso, e um subsequente comprometimento articular. De fato, já foi demonstrada a prevalência de 70% de excesso de peso, sendo 43% de obesos em uma amostra de 2.569 indivíduos com FM (BENNETT *et al.*, 2007). Essa prevalência vai de acordo com a encontrada em outros estudos, que gira em torno de 40% (NEUMANN; LERNER; GLAZER, 2008; OKIFUJI *et al.*, 2010). Estes dados são superiores aos de obesidade na população brasileira e mundial, cujas cifras atingem 19,6% e 14,9%, respectivamente (CESARE, DI *et al.*, 2016; VIGITEL, 2016). Ainda, o tempo de doença e a idade contribuem para a maior prevalência desta comorbidade (SENNA; AHMAD; FATHI, 2013).

Evidências têm demonstrado possíveis vias fisiopatológicas compartilhadas por estas duas doenças (NEUMANN; LERNER; GLAZER, 2008; OKIFUJI; HARE, 2015; SOMINSKY; SPENCER, 2014; YUNUS; ARSLAN; ALDAG, 2002). A etiologia do ganho ponderal na dor crônica pode ser explicado por uma série de fatores, dentre eles se destacam alterações de humor, compatíveis com sintomatologia ansiosa e depressiva. Em casos mais graves, com critérios robustos para o diagnóstico adicional de transtorno de ansiedade e depressão maior; frustrações e baixa resiliência frente às limitações funcionais e sedentarismo; alterações cronobiológicas no padrão de sono, como efeito colateral do tratamento farmacológico; alterações hormonais (tireoideopatias) e alterações no eixo GH/IGF-1 (OKIFUJI; HARE, 2015; URSINI; NATY; GREMBIALE, 2011).

#### ***4.1 Possíveis relações entre FM e obesidade: fatores de neuroplasticidade***

Os mecanismos de neuroplasticidade são determinados pelos processos de LTP e Depressão de Longa Duração (*Long-term depression* (LTD)) estes processos envolvem a secreção de neurotrofinas, tais como o BDNF e a proteína S100-B. O BDNF é uma proteína membro da família das neurotrofinas, que desempenha importante papel regulatório no crescimento, diferenciação e sobrevivência neuronal. As principais ações do BDNF ocorrem por meio do seu receptor tropomiosina quinase B (trkB), amplamente distribuído no SNC.

O BDNF tem sido apontado como um modulador central da dor, modulando a neurotransmissão sensorial nas vias nociceptivas (MERIGHI *et al.*, 2008). Possui a função de potencializar as sinapses excitatórias (glutamatérgicas), ou de inibir as sinapses inibitórias (GABAérgicas). Dentro deste contexto, observa-se o seu relevante papel na fisiopatologia da FM, relacionando-se tanto à progressão, quanto à sustentação desta síndrome dolorosa (BINDER; SCHARFMAN, 2004; CAUMO *et al.*, 2017; LATREMOLIERE; WOOLF, 2009; ZANETTE *et al.*, 2014).

Estudos prévios do nosso grupo evidenciaram que a secreção de BDNF encontra-se aumentada em mulheres com FM (CAUMO *et al.*, 2016) quando comparado a controles saudáveis. Além disso, já demonstramos uma associação inversa entre níveis séricos de BDNF e o sistema modulatório descendente da dor, avaliado por meio do CPM-task e a secreção aumentada desta neurotrofina em mulheres fibromiálgicas com menor número de pontos dolorosos (ZANETTE *et al.*, 2014). Este conjunto de evidências corrobora para alterações nos níveis séricos de BDNF e sua associação a manifestações clínicas, sustentando o processo de plasticidade mal adaptativa, característico da dor crônica.



Além da sua relação com a fisiopatologia da dor, o BDNF também tem sido relacionado à obesidade e seus marcadores, como a leptina; contudo, tal associação ainda é restrita a estudos cujo delineamento é experimental (LI, B.; LANG; CHENG, 2015). Nestes estudos, evidencia-se o papel do BDNF como mediador da adaptação entre respostas centrais e periféricas às flutuações de energia (ingestão/gasto) (MAROSI; MATTSON, 2014). O BDNF parece desempenhar funções relacionadas à indução de saciedade e ao aumento do gasto energético (IONITA *et al.*, 2014), evidenciado por estudos em que a crônica infusão intracerebroventricular de BDNF, induziu redução do peso corporal de ratos adultos, via redução do apetite, aferido indiretamente pela reduzida ingestão alimentar (LAPCHAK PA, 1992).

Além de pouco elucidada a relação entre BDNF e aspectos homeostáticos do comportamento alimentar e balanço energético, já foi superficialmente explorada a sua relação com domínios hedonistas do comportamento alimentar. No que tange ao sistema de recompensa, foi demonstrado que o BDNF potencializa a liberação de dopamina no *Núcleo Accumbens* (NAc), por meio da ativação do receptor TrkB nos terminais nervosos dopaminérgicos, regulando a função dos neurônios do NAc (BERTON, 2006). Entretanto, é inquestionável a maior necessidade de estudos para investigar a conexão entre BDNF e comportamentos alimentares disfuncionais e o chamado *food addiction*, cuja necessidade estende-se no contexto de duas doenças extremamente prevalentes que são a dor crônica e a obesidade.

Outra proteína envolvida no mecanismo fisiopatológico da FM é a proteína S100B, cujas altas concentrações regulam-se positivamente as citocinas pró-inflamatórias, Interleucina 1 Beta (IL-1 $\beta$ ) e ao Fator de Necrose Tumoral Alfa (TNF- $\alpha$ ), (ZANETTE *et al.*, 2014). Esta proteína é encontrada, predominantemente, em astrócitos maduros e perivasculares, mas também presente em outras células do SNC, incluindo

oligodendrócitos, células progenitoras neurais e certas populações neuronais. A sua distribuição não é exclusivamente central, uma vez que a S100B é também amplamente encontrada no tecido adiposo (BUCKMAN *et al.*, 2014). Dentre suas inúmeras funções, destaca-se a sua importância na plasticidade neuronal (THELIN; NELSON; BELLANDER, 2017), pois o S100B exógeno aumenta as concentrações de cálcio intracelular, favorecendo a LTP (NISHIYAMA *et al.*, 2002), fortalecendo a transmissão sináptica (BOSCH *et al.*, 2014).

Escassos estudos abordaram a relação entre S100B e obesidade; porém, os dados disponíveis evidenciam uma positiva associação entre S100B, Índice de Massa Corporal (IMC) e níveis séricos de leptina (BUCKMAN *et al.*, 2014; STEINER *et al.*, 2010). Ainda, já foi questionado o possível desempenho desta proteína na interação entre adipócitos e macrófagos (FUJIYA *et al.*, 2014). Sabendo que a obesidade, sobretudo visceral, cursa com um processo inflamatório subclínico e, portanto, com recrutamento massivo de macrófagos, há de se questionar, além do evidente papel como marcador inflamatório desta doença, o possível papel do S100B no tecido adiposo como um marcador de neuroplasticidade disfuncional da obesidade.

#### ***4.2 Possíveis relações entre FM e obesidade: desbalanceamento autonômico***

Evidências demonstram alterações autonômicas em pacientes com FM. Sugere-se que a hiper-reatividade simpática promova uma ineficaz resposta a estressores, fato que poderia explicar o quadro crônico de fadiga e rigidez matinal, bem como as alterações no sono, presença de sintomas ansiosos e alterações gastrintestinais (MARTINEZ-LAVIN, 2007). Além disso, o desbalanceamento no SNA também pode ser relacionado com a síndrome metabólica, visto que o aumento da atividade simpática consiste em um preditor de alterações metabólicas compatíveis com essa síndrome (LICHT; GEUS; PENNINX, 2013).

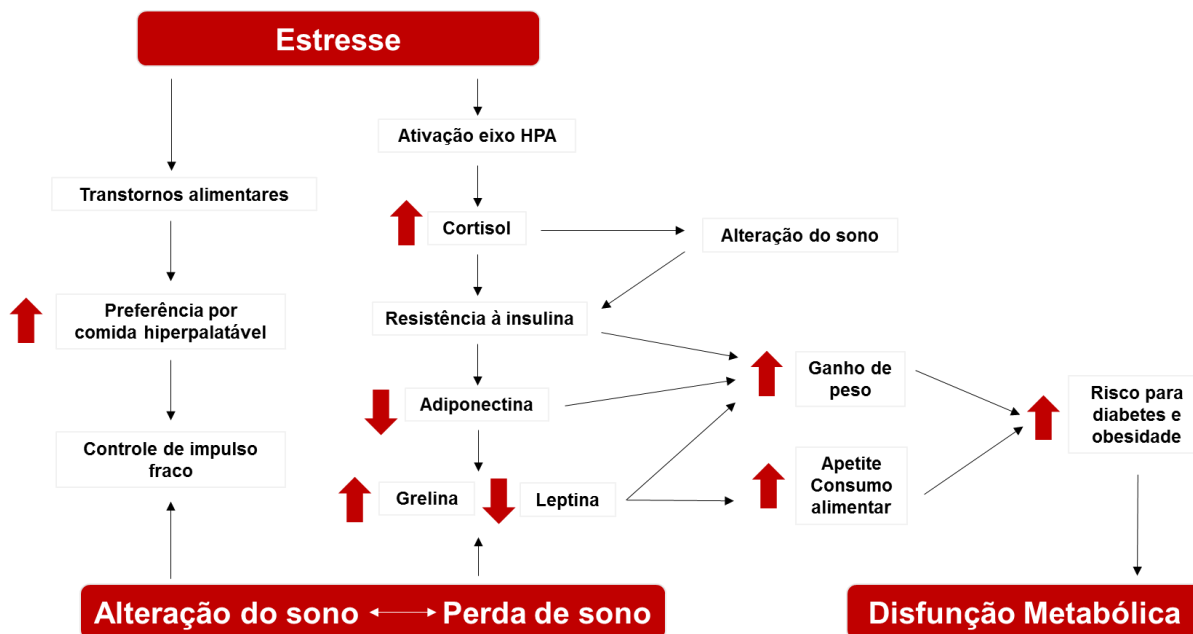
Grande parte dos estudos rastreia a atividade do SNA por meio de testes de análise da variabilidade da frequência cardíaca ou teste de inclinação (*Tilt table test*). No teste de frequência cardíaca, diversos autores descrevem o achado de hiper-reatividade do SNA na FM (MARTINEZ-LAVIN, 2007). As evidências sugerem que pacientes com FM apresentam uma hiper-reatividade autonômica; entretanto, hiporreativo ao estresse, evidenciando a atenuação de sua eficácia frente a situações que exigem sua ativação. O aparente paradoxo (hiperatividade simpática com hiporreatividade) corrobora com o princípio fisiológico básico que demonstra que a hiperestimulação crônica de receptores  $\beta$ -adrenérgicos induz à dessensibilização e desregulação do receptor (MARTINEZ-LAVIN, 2007).

#### ***4.3 Possíveis relações entre FM e obesidade: hiperativação do eixo HPA***

O eixo HPA modula a resposta ao estresse por meio de interações entre vias serotoninérgicas, noradrenérgicas e dopaminérgicas. O estresse leva ao aumento dos níveis de cortisol, por meio da secreção de Hormônio Liberador da Corticotropina (CRH) pelo eixo HPA (TSIGOS; CHROUSOS, 2002). A atividade do eixo HPA é regulada por aferências simpática, parassimpática e límbica, envolvendo estruturas como amígdala, hipocampo e córtex pré-frontal medial, intervindo tanto de forma direta, quanto indireta o núcleo paraventricular do hipotálamo (ULRICH-LAI; HERMAN, 2009). Alterações nesse sistema eliciam uma complexa resposta ao estresse, a qual envolve a coordenada ativação e sobreposição dos sistemas autonômico e neuroendócrino, em que o eixo HPA induzirá a secreção sistêmica de GC frente a uma situação estressora de natureza variada (física, emocional, imunológica). O cortisol, cujo padrão secretório obedece ritmicidade circadiana, atinge pico de 30 minutos após o despertar e reduz gradualmente seus níveis ao longo do dia, atingindo o nível mínimo, em torno da meia-noite (FATIMA *et al.*, 2013).

A hipótese de que o estresse crônico poderia levar à hiper-reatividade do eixo HPA (isto é, sustentar níveis mais altos de secreção de cortisol) no início da doença (RIVA *et al.*, 2010) tem sido cogitada. Logo, ao atingir o estado de platô, o sistema desencadeia uma resposta compatível com um estado de hipoatividade, ou seja, reduz a secreção de cortisol (RIVA *et al.*, 2010). Quando o eixo HPA é inepto a desencadear uma resposta adequada frente a um estímulo estressor, devido às concentrações de RNA mensageiro do CRH no hipotálamo estarem anormalmente baixas, os sistemas regulados por ele (sono, pressão arterial, metabolismo da insulina, sistema imune...) apresentarão o aumento de sua atividade (CHROUSOS, 2009; MACEWEN, 1998). Além disso, a hiperativação do eixo repercute em alterações metabólicas, como a adipogênese (acúmulo de gordura visceral), resistência insulínica e alterações em hormônios e adipocinas, com papel central na regulação da fome e saciedade tanto em níveis centrais, quanto periféricos (YAU; POTENZA, 2013), favorecendo à ingestão alimentar. (GROESZ *et al.*, 2012; RUTTERS; FLEUR; LEMMENS, 2012; SAURO, LO *et al.*, 2008; SINHA; JASTREBOFF, 2013; SOMINSKY; SPENCER, 2014). De fato, a leptina é uma adipocina anorexígena; porém, mediante a ativação crônica do eixo, ocorre a redução da sua sensibilidade (SOMINSKY; SPENCER, 2014) (HIROTSU; TUFIK; ANDERSEN, 2015) (Figura 7).

Ademais, a ativação crônica de GC também possui efeito no sistema de recompensa. Anatomicamente, os estressores podem estimular o aumento da secreção de CRH, podendo, por sua vez, afetar aos neurônios dopaminérgicos na área tegmental ventral (VTA). Estes se projetam não somente ao NAc, mas também às regiões corticais pré-frontais e límbicas, que, em contrapartida, influenciam a preferência por alimentos hiperpalatáveis e aumentam a ingestão e o desejo por alimentos (*craving*) (YAU; POTENZA, 2013).



**Figura 7.** Relação entre sono, estresse e metabolismo. Figura adaptada (HIROTSU; TUFIK; ANDERSEN, 2015).

#### 4.4 Possíveis conexões entre FM e obesidade: leptina

A leptina é o principal marcador bioquímico da obesidade. Essa adipocina regula a função do sistema autonômico e o balanço energético (FRIEDMAN; HALAAS, 1998; PRADO *et al.*, 2009). Ela é regulada positivamente sinergicamente pela insulina e cortisol e regulada negativamente por catecolaminas (epinefrina, norepinefrina). Seu efeito é mediado via receptor, com papel pronunciado na saciedade e nas funções neuroendócrinas (FRIEDMAN, 1998). Perifericamente, é produzida por adipócitos; contudo, é capaz de atravessar a barreira hematoencefálica, atuando em núcleos hipotalâmicos e no tronco cerebral (MANESS, 1996) (PRICE *et al.*, 2010). Essa adipocina integra uma série de sinalizações de longo prazo relacionadas à homeostase energética e à ingestão alimentar (AHIMA *et al.*, 1996). Do ponto de vista do comportamento alimentar homeostático, o aumento da adiposidade corporal promove como resposta adaptativa, o aumento dos níveis séricos de leptina, os quais visam à

inibição da ingestão calórica e ao aumento do gasto energético, por meio da inibição de neurônios orexígenos AgRP/NPY e ativação de neurônios anorexígenos POMC/CART no hipotálamo. Enquanto que baixos níveis de leptina possuem o efeito inverso (FARR.; LI; MANTZOROS, 2016).

Além de aspectos homeostáticos, a leptina atua em aspectos hedonistas no comportamento alimentar, via sistema de recompensa dopaminérgico (FIELDS *et al.*, 2007), inibindo neurônios dopaminérgicos do sistema mesolímbico (MORTON; MEEK; SCHWARTZ, 2014). Contudo, em situações fisiopatológicas nas quais a resistência hipotalâmica à leptina se instala, como na obesidade. Ocorre saturação de seus receptores, impedindo que esse hormônio desempenhe o seu papel inibitório sob a expressão de NPY e AgRP. Além de culminar na atenuada expressão da POMC, favorecendo a ativação e perpetuação do sistema de recompensa (KHAN; AWAN, 2016).

Além disso, é sabido que mediante quadros inflamatórios clínicos ou subclínicos, o TNF- $\alpha$  atua como seu regulador parácrino. Considerando que tanto a obesidade (MATARESE; PROCACCINI; ROSA, DE, 2016), quanto a FM (DEITOS *et al.*, 2015) cursam com inflamação sistêmica (HOMANN *et al.*, 2014). Então, a hipótese de que ambos os quadros apresentem resistência leptínica de magnitudes variadas é altamente plausível do ponto de vista neurobiológico.

Outro promissor elo na associação entre leptina, FM e obesidade foi evidenciado em estudos com animais aos quais descrevem o papel pró-nociceptivo desempenhado pela leptina tanto central (TIAN *et al.*, 2011), quanto periféricamente (MAEDA, 2009). No estudo observacional *Women's Health Initiative Study* em que foram avaliadas 5.676 mulheres, em idade reprodutiva e pós-menopausa, foi observada uma associação direta entre níveis plasmáticos de leptina e dor corporal auto-relatada (YOUNGER *et*

*al.*, 2016). Contudo, no que tange a FM são poucos os estudos que se propõe a analisar a relação entre níveis de dor e leptina.

Foram encontrados na literatura apenas 5 artigos que avaliaram a relação entre FM e níveis séricos de leptina, comparados a sujeitos saudáveis. Ainda que a relação entre dor crônica e leptina seja incipiente, em indivíduos com dor crônica comparados a controles saudáveis, têm sido demonstrados dados conflitantes na literatura: dois artigos encontraram aumento nos níveis séricos de leptina na FM, quando comparadas a seus controles, pareadas por IMC e idade (HOMANN *et al.*, 2013, 2014); contudo, destaca-se como limitação destes estudos o fato de o IMC não ser o melhor indicador de adiposidade, uma vez que a leptina é notoriamente um marcador de tecido adiposo; outro artigo não encontrou diferença entre os grupos (ABLIN *et al.*, 2012); todavia, apresentava limitações metodológicas, uma vez que não houve controle para variáveis potencialmente confundidoras, como idade e adiposidade, enquanto outros dois autores encontraram uma diminuição significativa nos níveis séricos de leptina, quando pareado tanto por idade, quanto por idade e IMC (OLAMA; ELSAID; EL-ARMAN, 2013; PAIVA *et al.*, 2017). Os autores justificam o aumento nos níveis séricos de leptina em virtude da exposição crônica ao estresse (HOMANN *et al.*, 2013) e intensidade do quadro algico, o qual pode induzir ao aumento da secreção da leptina, gerando um quadro de resistência (HOMANN *et al.*, 2014). A redução dos níveis, por outro lado, poderia ser justificada pela ação supressiva da leptina no eixo HPA, corroborando a atenuada secreção com a hiper-reatividade do eixo, componente fisiopatológico da FM (OLAMA; ELSAID; EL-ARMAN, 2013; PAIVA *et al.*, 2017).

#### ***4.5 Possíveis relações entre FM e obesidade: comportamento alimentar***

No que tange a regulação da ingestão alimentar, sabe-se que há o envolvimento de mecanismos tanto homeostáticos, quanto hedônicos. A regulação homeostática envolve

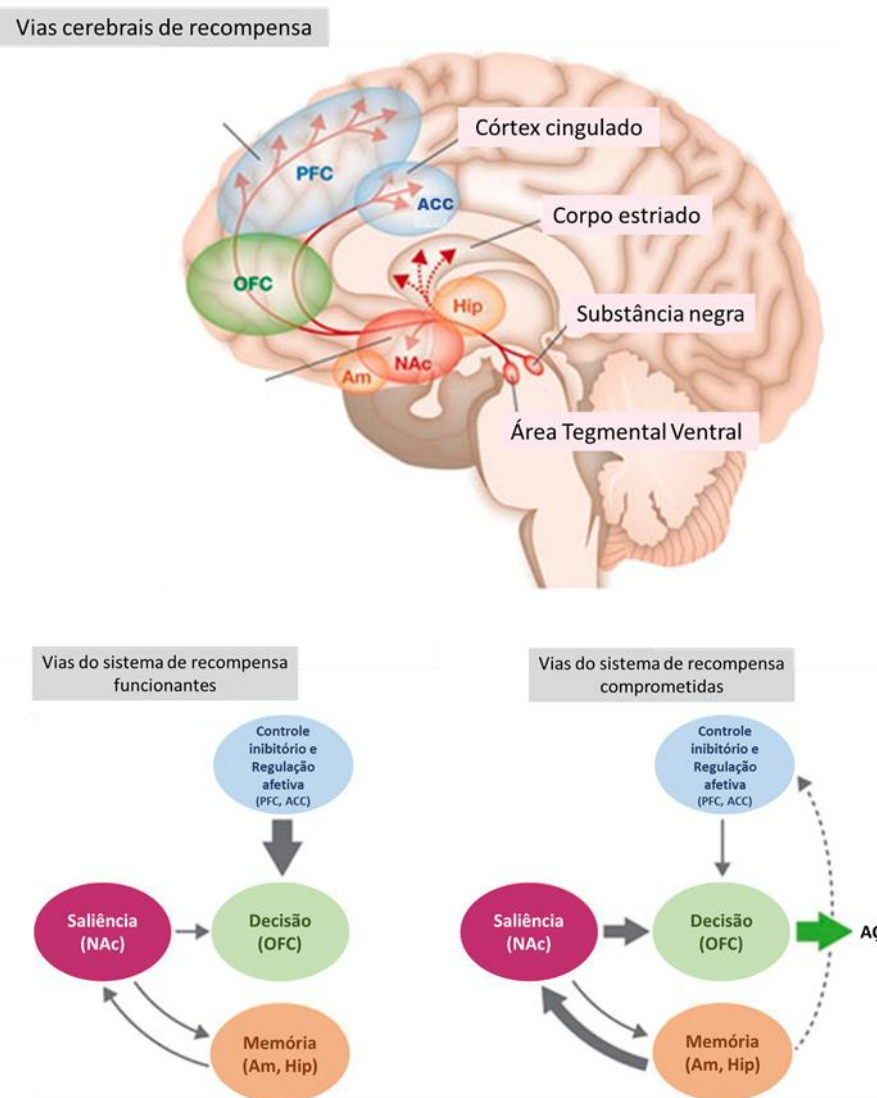
o tronco cerebral e o hipotálamo, que integram sinais metabólicos (insulina, leptina, grelina, etc.) com as informações do trato gastrointestinal e sinais como fome, saciedade, além da atividade do sistema nervoso autônomo (MORTON *et al.*, 2006). No sistema hedonista registra-se o valor da recompensa associada à comida e se produz o desejo por comer. A sofisticada capacidade de fazer escolhas e avaliar com precisão o valor do estímulo é mediada pelo sistema de recompensa. Este circuito compreende múltiplas regiões cerebrais corticais, subcorticais e infracorticais, interligadas por uma rede de vias anatômicas (MARQUÉS-ITURRIA *et al.*, 2015; TREASURE; CARDI; KAN, 2012), permitindo a conectividade cerebral entre estas estruturas.

Um ponto de partida importante para a compreensão desta circuitária é reconhecer que esse sistema envolve um conjunto de inúmeros componentes os quais culminam na sequência: i) *‘Liking’*, que nada mais é do que a reação hedônica manifestada no comportamento e em sinais neurais, gerados, sobretudo em sistemas cerebrais subcorticais. Reflete-se do ponto de vista do comportamento alimentar, por exemplo, na antecipação do prazer obtido por meio da ingestão de alimentos hiperpalatáveis; ii) *‘Wanting’*, que é o componente motivacional, geralmente desencadeado por estímulos de recompensa (como pistas visuais ou olfativas, por exemplo), induzindo à procura de alimentos, traduzindo-se no aumento do apetite e do *craving* (fissura alimentar) e em outros comportamentos associados a uma aumentada motivação para obter os alimentos desejados e, por último, nesta sequência de ativações e respostas, a consolidação e perpetuação do processo se dará pelo iii) *‘Learning’*, o qual consiste na aprendizagem, que permitirá realizar associações e predições pavlovianas (BERRIDGE; KRINGELBACH, 2015; BERRIDGE; ROBINSON; ALDRIDGE, 2009; RIBEIRO; SANTOS, 2013).



As estruturas envolvidas no sistema de recompensa desempenham papéis específicos na volição, indução e perpetuação do comportamento alimentar. O NAc é importante na identificação de estímulos, avaliando a recompensa e a saliência; O córtex orbitofrontal (OFC) está envolvido na tomada de decisões e determinará a recompensa/punição de uma determinada ação; A amígdala e o hipocampo, por sua vez, estão envolvidos na formação de lembranças da relação estímulo/recompensa, enquanto que o controle inibitório e a regulação emocional são providos pelo córtex pré-frontal dorsolateral (DLPFC) e pelo córtex cingulado anterior (ACC) (LEE *et al.*, 2012).

Estudos de neuroimagem apontam que indivíduos obesos apresentam um desequilíbrio no processamento de recompensas e estímulos salientes, sugeridos como resultado de um alterado processamento neuronal em regiões dopaminérgicas, as quais regulam direta e indiretamente a sensibilidade da recompensa (MARQUÉS-ITURRIA *et al.*, 2015). Na vigência de um quadro de comportamento aditivo (substâncias, alimentos hiperpalatáveis) a via de recompensa é interrompida, de modo que o DLPFC e o ACC não mais desempenham uma apta função efetiva de controle, e o comportamento compulsivo é conduzido pela ativação aprimorada das regiões de recompensa, saliência, memória e condicionamento cerebral (LEE *et al.*, 2012) (Figura 8).



**Figura 8.** Modelo de circuitos cerebrais implicados na toxicod dependência e obesidade. Figura adaptada (LEE *et al.*, 2012). Legenda: Am (Amígdala), Hip (Hipotálamo), PFC (*prefrontal cortex*).

A ingestão de alimentos hiperpalatáveis é capaz de ativar o sistema de recompensa, por meio da liberação de dopamina do corpo estriado dorsal em proporção à valoração de prazer da refeição (VOLKOW *et al.*, 2013). Uma experiência gastronômica recompensadora ativa o circuito mesocorticolímbico, o qual por sua vez, permite que as sugestões relacionadas à ingestão de alimentos (sabor, cheiro, aparência, visão, publicidade alimentar) sejam condicionadas aos estímulos que preveem a recompensa.

Na obesidade, parece existir uma menor sinalização dopaminérgica. Os indivíduos obesos apresentam menor disponibilidade do receptor dopaminérgico D2 (D2R DA) quando comparados a indivíduos normoponderais, bem como uma atenuada ativação da dopamina no corpo estriado, frente à ingestão de alimentos de hiperpalatáveis. Simultaneamente, sabe-se que indivíduos obesos apresentam maior ativação dopaminérgica em resposta a imagens de alimentos, quando comparados a controles normoponderais. Estes dados sugerem que há na obesidade uma dificuldade na obtenção da recompensa por meio da ingestão (ou seja, via a redução do ‘*liking*’) e uma maior sensibilidade aos estímulos de alimentos (por meio da ampliação do ‘*wanting*’) (RIBEIRO; SANTOS, 2013; RICHARD, 2015).

O sistema opióide também parece estar envolvido no controle da ingestão alimentar. Embora não se saiba seu sítio de atuação, tanto o sistema opioide, quanto o endocanabinóide podem modular a atividade dos circuitos de recompensa, influenciando os componentes ‘*wanting*’ e ‘*liking*’ (RICHARD, 2015). Frente a isso, os sistemas opioides e endocanabinóides também são circuitos chave em comportamentos motivacionais direcionados à recompensa, associados ao desenvolvimento da obesidade. Estudos experimentais evidenciaram que em modelos de *knockout* para receptores opioides, a perda da sua função é capaz de prevenir a obesidade, principalmente, por meio da redução do valor hedônico dos alimentos (RICHARD, 2015). Estudos clínicos também demonstraram que o uso de antagonistas opioides reduz a ingestão de alimentos hiperpalatáveis e a ingestão alimentar tanto em indivíduos obesos, quanto em controles normoponderais (RIBEIRO; SANTOS, 2013).

O comportamento motivacional relacionado aos alimentos é igualmente afetado na FM e obesidade. Em humanos, foi descrito que o estresse afeta de modo bidirecional o comportamento alimentar. Frente a situações estressoras, cerca de 30% das pessoas

diminuem o consumo alimentar, enquanto que a maioria das pessoas aumenta o seu consumo (ADAM; EPEL, 2007; EPEL, *et al.*, 2004; GROESZ *et al.*, 2012). É sabido que indivíduos com humor negativo tendem a consumir alimentos ricos em açúcar e gordura, os quais desempenham o papel do chamado “*comfort food*”. Adicionalmente, o estresse também é associado a padrões rígidos de restrição alimentar (seguido de episódios de compulsão), ao comer desinibido e à compulsão alimentar, de forma ainda mais pronunciada em indivíduos com sobrepeso/obesidade quando comparados a controles eutróficos. Além do estresse, alterações no sono igualmente associam-se ao aumento do consumo calórico, bem como a preferência por alimentos ricos em carboidratos e gorduras (GROESZ *et al.*, 2012; YAU; POTENZA, 2013).

Outro interessante traço associado à ingestão alimentar é o comportamento catastrófico. Um recente estudo evidenciou a relação dos componentes do comportamento alimentar em uma amostra de 312 indivíduos, sendo 24% com dor persistente. Os autores demonstraram que a ansiedade e o catastrofismo medeiam à relação entre o comer emocional e a dor persistente. Ainda, a ansiedade isolada mostrou mediar à relação entre dor persistente e comer em resposta a estímulos externos (JANKE *et al.*, 2016).

Somado à presença de um comportamento alimentar disfuncional, robustas evidências suportam a ideia de que comidas hiperpalatáveis desempenham um papel crucial na gênese do comportamento alimentar aditivo (PURSEY *et al.*, 2014; PURSEY; DAVIS; BURROWS, 2017; SCHULTE *et al.*, 2015), com estudos de neuroimagem evidenciando a ativação das mesmas regiões cerebrais desencadeadas na dependência química (LINDGREN *et al.*, 2017; TOMASI *et al.*, 2015). Assim como substâncias aditivas, os alimentos hiperpalatáveis podem ativar o sistema de recompensa, compreendendo a sinalização dopaminérgica, de opioides, e

endocabinóides no sistema límbico, produzindo assim reforços comportamentais para aquisição de alimentos hiperpalatáveis (ADAM; EPEL, 2007).

Os opioides diminuem a atividade do eixo HPA, como resposta para atenuação do estresse, promovendo um mecanismo de *feedback* negativo. A secreção de opioides elicia o aumento da ingestão de alimentos hiperpalatáveis, os quais medeiam à resposta sustentada de opioides. Dessa forma, a ingestão destes alimentos, inicialmente, é uma resposta adaptativa para atenuar a ativação do eixo HPA, induzida pelo estresse. Ocorre que a cronificação do quadro estressor e o aprendizado do consumo como um comportamento eficaz de enfrentamento, promovem as disfuncionais adaptações neurobiológicas mencionadas anteriormente, caracterizando um comportamento alimentar aditivo, perpetuando uma relação disfuncional com a comida (ADAM; EPEL, 2007; GROESZ *et al.*, 2012).

Poucos estudos investigaram a relação das alterações fisiopatológicas encontradas na FM com mecanismos hedônicos do comportamento alimentar. Os dados disponíveis até o momento focaram-se na composição da dieta (ARRANZ; CANELA; RAFECAS, 2012; BATISTA *et al.*, 2016; HOLTON, 2016; ROSSI *et al.*, 2015), enquanto que permanecem lacunas substanciais acerca da compreensão do comportamento alimentar *per se* na FM, o que possivelmente agrava o curso e o prognóstico de pacientes que apresentem obesidade como comorbidade. Portanto, a investigação de possíveis alterações de componentes hedônicos da alimentação nestes pacientes pode permitir novos avanços tanto na compreensão fisiopatológica em comum destas patologias, quanto para o adequado direcionamento de modalidades terapêuticas farmacológicas e não farmacológicas, como o tratamento dietoterápico, de modo a viabilizar resultados mais promissores e estratégias preventivas eficazes no futuro.

#### **4.6 Possíveis relações entre FM e obesidade: sintomas depressivos e depressão maior**

A coexistência de Transtorno Depressivo Maior (MDD) e sintomas depressivos tanto com a FM (AGUGLIA *et al.*, 2011; CHANG *et al.*, 2015; DUNNE; DUNNE, 2012), quanto com a obesidade é bastante conhecida (DONG; SANCHEZ; PRICE, 2004; WIT, DE *et al.*, 2010). O *Nurses' Health Study cohort* (n=66.000) demonstrou em mulheres uma associação bidirecional entre obesidade e depressão (PAN *et al.*, 2012). Na FM, a prevalência de sintomatologia depressiva é estimada em 90% ao longo da vida dos pacientes e 40% em qualquer momento da vida (BENNETT *et al.*, 2007; GRACEY; CEKO; BUSHNELL, 2012). Estudos prévios sugerem que conforme subgrupos de pacientes com FM (obesos, pessoas com alterações no sono ou comportamento alimentar compulsivo) o risco para desenvolver depressão pode ser maior (SENNA; AHMAD; FATHI, 2013).

O MDD e a obesidade encontram-se indubitavelmente associados; todavia, a natureza e direcionalidade dessa associação permanecem ainda incertas. Há três prováveis vias para explicar a comorbidade entre obesidade e depressão (BORNSTEIN *et al.*, 2006; MARMORSTEIN; IACONO; LEGRAND, 2014): *i*) a obesidade pode levar à depressão, por meio do estigma do excesso de peso, baixa autoestima e/ou deficiência funcional (mobilidade reduzida e capacidade de se envolver em atividades); *ii*) a depressão pode levar à obesidade diretamente por meio da ocorrência de sintomas depressivos (alterações do apetite e sono, aumento da quantidade de calorias ingeridas), efeitos colaterais de alguns fármacos antidepressivos; *iii*) o terceiro fator cogitado é a predisposição de indivíduos a ambos, através de fatores comuns, como a desregulação do eixo HPA e o estado de resistência à leptina (YAMADA *et al.*, 2011).

Outras relações entre obesidade, depressão e FM envolvem alterações no sistema de recompensa em virtude da depressão (MARTIN-SOELCH, 2009; NARANJO;

TREMBLAY; BUSTO, 2001). O MDD altera o processamento da experiência de incentivo (*liking*), a motivação (*wanting*) e a aprendizagem de reforço (*learning*) (hipoativação associada ao NAc e ACC) (WHITTON; TREADWAY; PIZZAGALLI, 2015). Além, claro, de alterações de neuroplasticidade relacionadas à secreção e função do fator neurotrófico derivado do cérebro – BDNF.

## MARCO CONCEITUAL

Atualmente, a literatura dispõe de amplas evidências da correlação entre fibromialgia e obesidade. Embora não se possa estabelecer uma relação do tipo causa-efeito, sabe-se que a obesidade é um fator de risco para dor crônica, bem como está relacionada com a piora da qualidade de vida e o aumento dos pontos dolorosos na fibromialgia. Contudo, poucos estudos investigaram a relação de alterações fisiopatológicas encontradas na fibromialgia com mecanismos homeostáticos e hedônicos do comportamento alimentar.

Tendo em vista a relevância da obesidade no curso e prognóstico da fibromialgia, o propósito deste estudo explanatório é investigar aspectos relacionados à psicopatologia do comportamento alimentar em pacientes com fibromialgia, bem como possíveis relações destas variáveis com alterações de biomarcadores.

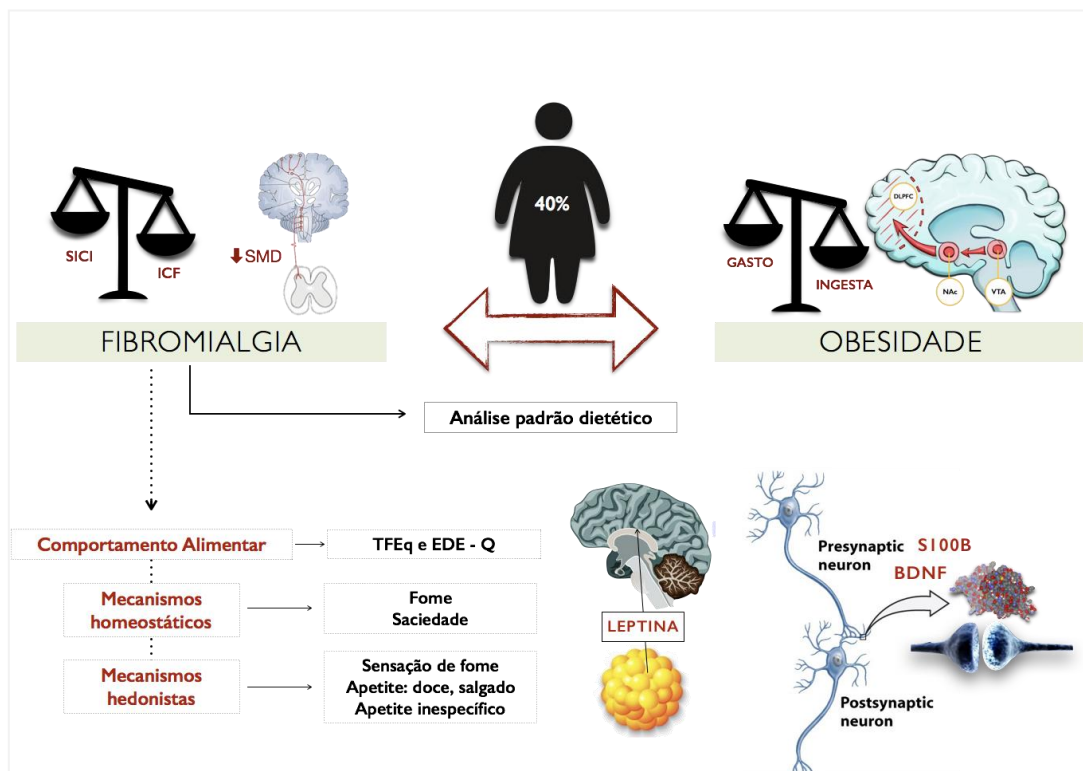


Figura 9. Marco conceitual



## **JUSTIFICATIVA**

Percebe-se uma lacuna de evidências mais robustas e achados mais concisos no que tange à relação entre fibromialgia, mecanismos homeostáticos e hedonistas no comportamento alimentar e possíveis biomarcadores. A obesidade é uma comorbidade com prevalência estimada em cerca de 40% em pacientes fibromiálgicas, cuja presença impacta negativamente o curso e prognóstico da doença. Fato esse que justifica a necessidade de estudos adicionais direcionados a explorar possíveis relações fisiopatológicas entre a neuromatriz da dor e comportamentos alimentares disfuncionais na fibromialgia.

## **OBJETIVOS**

### *Objetivo primário*

Avaliar o comportamento alimentar entre mulheres diagnosticadas com fibromialgia e seus controles saudáveis, pareados por idade e circunferência da cintura nos seguintes domínios: descontrole; restrição cognitiva; alimentação emocional; restrição alimentar; preocupação alimentar; preocupação com forma corporal; preocupação com peso corporal; medidas de fome; sensação de fome; saciedade; apetite específico; e apetite inespecífico.

### *Objetivo secundário*

Avaliar em mulheres diagnosticadas com fibromialgia e seus controles saudáveis, pareados por idade e circunferência da cintura, com os seguintes domínios a correlação entre os biomarcadores (Níveis séricos de Leptina, S100B e BDNF) e os domínios do comportamento alimentar (descontrole alimentar, restrição cognitiva, alimentação emocional, restrição alimentar, preocupação alimentar, preocupação com forma corporal, preocupação com peso corporal, medidas de fome, sensação de fome, saciedade, apetite específico e apetite inespecífico).

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ABELES, A. M. *et al.* Annals of Internal Medicine Review Narrative Review : The Pathophysiology of Fibromyalgia. **Annals of Internal Medicine**, 2007. v. 146, n. 10, p. 726–734.
2. ABLIN, J. N. *et al.* Evaluation of leptin levels among fibromyalgia patients before and after three months of treatment, in comparison with healthy controls. **Pain research & management**, 2012. v. 17, n. 2, p. 89–92.
3. ADAM, T. C.; EPEL, E. S. Stress, eating and the reward system. **Physiology and Behavior**, 2007. v. 91, n. 4, p. 449–458.
4. AGUGLIA, A. *et al.* Fibromyalgia syndrome and depressive symptoms: Comorbidity and clinical correlates. **Journal of Affective Disorders**, fev. 2011. v. 128, n. 3, p. 262–266.
5. AHIMA, R. S. *et al.* Role of leptin in the neuroendocrine response to fasting. **Nature**, 1996. v. 382, n. 6588, p. 250–252.
6. APPOLINARIO, J. C. *et al.* Prevalence of chronic pain in a metropolitan area of a developing country: a population-based study. **Arq Neuropsiquiatr**, 2016. v. 74, n. September, p. 990–998.
7. ARRANZ, L. I.; CANELA, M. Á.; RAFECAS, M. Dietary aspects in fibromyalgia patients: Results of a survey on food awareness, allergies, and nutritional supplementation. **Rheumatology International**, 2012. v. 32, n. 9, p. 2615–2621.
8. BATISTA, E. D. *et al.* Food intake assessment and quality of life in women with fibromyalgia. **Revista Brasileira de Reumatologia**, 2016. v. 56, n. 2, p. 105–110.
9. BENNETT, R. M. *et al.* An internet survey of 2,596 people with fibromyalgia. **BMC Musculoskeletal Disorders**, 9 dez. 2007. v. 8, n. 1, p. 27.
10. BERRIDGE, K. C.; KRINGELBACH, M. L. Pleasure systems in the brain. **Neuron**, 6 maio. 2015. v. 86, n. 3, p. 646–64.
11. BERRIDGE, K. C.; ROBINSON, T. E.; ALDRIDGE, J. W. Dissecting components of reward: “liking”, “wanting”, and learning. **Current Opinion in Pharmacology**, fev. 2009. v. 9, n. 1, p. 65–73.
12. BERTON, O. Essential Role of BDNF in the Mesolimbic Dopamine Pathway in Social Defeat Stress. **Science**, 2006. v. 311, n. 5762, p. 864–868.
13. BINDER, D. K.; SCHARFMAN, H. E. Brain-derived Neurotrophic Factor. **Growth Factors**, 2004. v. 22, n. 3, p. 123–131.
14. BORNSTEIN, S. R. *et al.* Approaching the shared biology of obesity and depression: the stress axis as the locus of gene–environment interactions. **Molecular Psychiatry**, 2006. v. 11, n. 10, p. 892–902.

15. BOSCH, M. *et al.* Structural and molecular remodeling of dendritic spine substructures during long-term potentiation. **Neuron**, 2014. v. 82, n. 2, p. 444–459.
16. BUCKMAN, L. B. *et al.* Regulation of S100B in white adipose tissue by obesity in mice Regulation of S100B in white adipose tissue by obesity in mice. **Adipocyte**, 2014. v. 3, n. November, p. 214–220.
17. CAUMO, W. *et al.* Motor Cortex Excitability and BDNF Levels in Chronic Musculoskeletal Pain According to Structural Pathology. **Frontiers in Human Neuroscience**, 15 jul. 2016. v. 357, n. 10, p. 1–15.
18. CAUMO, W. *et al.* The Central Sensitization Inventory validated and adapted for a Brazilian population: psychometric properties and its relationship with brain-derived neurotrophic factor. **Journal of Pain Research**, set. 2017. v. Volume 10, p. 2109–2122.
19. CESARE, M. DI *et al.* Trends in adult body-mass index in 200 countries from 1975 to 2014: A pooled analysis of 1698 population-based measurement studies with 19.2 million participants. **The Lancet**, 2016. v. 387, n. 10026, p. 1377–1396.
20. CHANG, M.-H. *et al.* Bidirectional Association Between Depression and Fibromyalgia Syndrome: A Nationwide Longitudinal Study. **The Journal of Pain**, set. 2015. v. 16, n. 9, p. 895–902.
21. CHROUSOS, G. P. Stress and disorders of the stress system. **Nature Reviews Endocrinology**, 2009. v. 5, n. 7, p. 374–381.
22. CLAUW, D. J. Fibromyalgia A Clinical Review. **JAMA**, 2015. v. 311, n. 15, p. 1547–1555.
23. CROFFORD, L. J. *et al.* Basal circadian and pulsatile ACTH and cortisol secretion in patients with fibromyalgia and/or chronic fatigue syndrome. **Brain, Behavior, and Immunity**, 2004. v. 18, n. 4, p. 314–325.
24. DEITOS, A. *et al.* Clinical Value of Serum Neuroplasticity Mediators in Identifying the Central Sensitivity Syndrome in Patients With Chronic Pain With and Without Structural Pathology. **The Clinical journal of pain**, 2015. v. 31, n. 11, p. 959–967.
25. DEITOS, A. *et al.* Clinical Value of Serum Neuroplasticity Mediators in Identifying the Central Sensitivity Syndrome in Patients With Chronic Pain With and Without Structural Pathology. **Clin J Pain**, 2015. v. 31, n. 11, p. 959–967.
26. DONG, C.; SANCHEZ, L. E.; PRICE, R. A. Relationship of obesity to depression: a family-based study. **International Journal of Obesity**, 16 jun. 2004. v. 28, n. 6, p. 790–795.
27. DORADO, K. *et al.* The association between catastrophizing, fatigue, and sleep quality among patients with fibromyalgia. **The Journal of Pain**, 1 abr. 2017. v. 18, n. 4, p. S53.

28. DUNNE, F. J.; DUNNE, C. A. Fibromyalgia syndrome and depression: common pathways. **British journal of hospital medicine (London, England : 2005)**, abr. 2012. v. 73, n. 4, p. 211–7.
29. EPEL, E. *et al.* Are Stress Eaters at Risk for the Metabolic Syndrome? **Ann. N.Y. Acad. Sci.**, 2004. v. 1032, p. 208–210. [+Are+Stress+Eaters+at+Risk+for+the+Metabolic+Syndro.pdf](#)>. Acesso em: 28 nov. 2017.
30. ESEARCH, R. *et al.* Increased BDNF serum concentration in fibromyalgia with or without depression or antidepressants. **Journal of psychiatric research**, 2007. v. 41, p. 600–605.
31. FATIMA, G. *et al.* Circadian Rhythm of Serum Cortisol in Female Patients with Fibromyalgia Syndrome. **Ind J Clin Biochem**, 2013. v. 28, n. June, p. 181–184.
32. FIELDS, H. L. *et al.* Ventral Tegmental Area Neurons in Learned Appetitive Behavior and Positive Reinforcement. **Annu Rev Neurosci**, 2007. v. 30, p. 289–316.
33. FINAN, P. H.; REMENIUK, B.; DUNN, K. E. The risk for problematic opioid use in chronic pain: What can we learn from studies of pain and reward? **Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry**, ago. 2017. v. 1, n. Aug.
34. FLEMING, K. C.; VOLCHECK, M. M. Central Sensitization Syndrome and the Initial Evaluation of a Patient with Fibromyalgia: A Review. **Rambam Maimonides Medical Journal**, 2015. v. 6, n. 2, p. e0020.
35. FRIEDMAN, J. M.; HALAAS, J. L. Leptin and the regulation of body weight in mammals. **Nature**, 1998. v. 395, n. October, p. 763–770.
36. FRIEDMAN, M. I. Fuel partitioning and food intake 1 – 3. **Am J Clin Nutr**, 1998. v. 67, p. 513S–8S.
37. FUJIYA, A. *et al.* The Role of S100B in the Interaction Between Adipocytes and Macrophages. **Obesity Biology and integrated physiology**, 2014. v. 22, n. 2, p. 371–379.
38. GRACELY, R. H. *et al.* Functional magnetic resonance imaging evidence of augmented pain processing in fibromyalgia. **Arthritis & Rheumatism**, 2002. v. 46, n. 5, p. 1333–1343.
39. GRACELY, R. H. *et al.* Pain catastrophizing and neural responses to pain among persons with fibromyalgia. **Brain**, 14 jan. 2004. v. 127, n. 4, p. 835–843.
40. GRACELY, R. H.; CEKO, M.; BUSHNELL, M. C. Fibromyalgia and depression. **Pain Research and Treatment**, 2012. v. 2012.
41. GROESZ, L. M. *et al.* What is eating you? Stress and the drive to eat. **Appetite**, abr. 2012. v. 58, n. 2, p. 717–721.
42. HARSTALL, C.; OSPINA, M. How Prevalent is Chronic Pain? **Pain Clinical**

- Updates**, 2003. v. XI, n. 2, p. 7–9.
43. HÄUSER, W. *et al.* Fibromyalgia. **Nature Reviews Disease Primers**, 2015. n. August, p. 15022.
44. HAWKINS, R. A. Fibromyalgia: a clinical update. **The Journal of the American Osteopathic Association**, 2013. v. 113, n. 9, p. 680–9.
45. HIROTSU, C.; TUFIK, S.; ANDERSEN, M. L. Interactions between sleep, stress, and metabolism: From physiological to pathological conditions. **Sleep Science**, 2015. v. 8, n. 3, p. 143–152.
46. HOLTON, K. The role of diet in the treatment of fibromyalgia. **Pain Manag**, 2016. v. 6, n. 4, p. 317--20.
47. HOMANN, D. *et al.* Acylated ghrelin: A potential marker for fibromyalgia? **European Journal of Pain (United Kingdom)**, 2013. v. 17, n. 8, p. 1216–1224.
48. HOMANN, D. *et al.* Hyperleptinemia independent of body adiposity in women with fibromyalgia. **Rheumatology International**, 27 nov. 2014. v. 34, n. 11, p. 1593–1598.
49. IONITA, C. N. *et al.* Challenges and limitations of patient-specific vascular phantom fabrication using 3D Polyjet printing. **Proceedings of SPIE--the International Society for Optical Engineering**, 13 mar. 2014. v. 9038, n. 5, p. 90380M.
50. JANKE, E. A. *et al.* Catastrophizing and anxiety sensitivity mediate the relationship between persistent pain and emotional eating. **Appetite**, 2016. v. 103, p. 64–71.
51. KASSEBAUM, N. J. *Et Al.* Global , regional , and national disability-adjusted life-years ( DALYs ) for 315 diseases and injuries and healthy life expectancy ( HALE ), 1990 – 2015 : a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. **Lancet**, 2016. v. 388, p. 1603–1658.
52. KATZ, J.; MELZACK, R. Measurement of pain. **The Surgical clinics of North America**, abr. 1999. v. 79, n. 2, p. 231–52.
53. KHAN, A. R.; AWAN, F. R. Leptin resistance: A possible interface between obesity and pulmonary-related disorders. **International Journal of Endocrinology and Metabolism**, 2016. v. 14, n. 1, p. 1–6.
54. LAPCHAK PA, H. F. BDNF and NGF treatment in lesioned rats: effects on cholinergic function and weight gain. **Neuroreport.**, 1992. v. 3, p. 405–408.
55. LATREMOLIERE, A.; WOOLF, C. J. Central Sensitization: A Generator of Pain Hypersensitivity by Central Neural Plasticity. **The Journal of Pain**, 2009. v. 10, n. 9, p. 895–926.
56. LEE, N. M. *et al.* The neurobiology of overeating. **Nature Publishing Group**, 2012. v. 13.

57. LEWIS, G. N.; RICE, D. A.; MCNAIR, P. J. Conditioned pain modulation in populations with chronic pain: A systematic review and meta-analysis. **Journal of Pain**, 2012. v. 13, n. 10, p. 936–944.
58. LI, B.; LANG, N.; CHENG, Z. F. Serum Levels of Brain-Derived Neurotrophic Factor Are Associated with Diabetes Risk, Complications, and Obesity: a Cohort Study from Chinese Patients with Type 2 Diabetes. **Mol Neurobiol**, 2015. n. 37, p. 5492–5499.
59. LICHT, C. M. M.; GEUS, E. J. C. DE; PENNINX, B. W. J. H. Dysregulation of the autonomic nervous system predicts the development of the metabolic syndrome. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, 2013. v. 98, n. 6, p. 2484–2493.
60. LINDGREN, E. *et al.* Food addiction: A common neurobiological mechanism with drug abuse. **Frontiers in bioscience (Landmark edition)**, 1 jan. 2017. v. 23, p. 811–836.
61. MACEWEN, B. S. The physiologic response to stress. **new england journal of medicine**, 1998. v. 338, n. 3, p. 171–179.
62. MAEDA T, Et Al. Leptin derived from adipocytes in injured peripheral nerves facilitates development of neuropathic pain via macrophage stimulation. **Proc Natl Acad Sci USA**, 2009. v. 106(31), p. 13076–81.
63. MALENKA, R. C. Long-Term Potentiation--A Decade of Progress? **Science**, 1999. v. 285, n. 5435, p. 1870–1874.
64. MANESS, L. M. Leptin Enters the Brain by a Saturable System Independent of Insulin. **Peptides**, 1996. v. 17, n. 2, p. 305–311.
65. MARMORSTEIN, N. R.; IACONO, W. G.; LEGRAND, L. Obesity and depression in adolescence and beyond: reciprocal risks. **International Journal of Obesity**, 31 jul. 2014. v. 38, n. 7, p. 906–911.
66. MAROSI, K.; MATTSON, M. P. BDNF mediates adaptive brain and body responses to energetic challenges. **Trends in Endocrinology and Metabolism**, 2014. v. 25, n. 2, p. 89–98.
67. MARQUÉS-ITURRIA, I. *et al.* Affected connectivity organization of the reward system structure in obesity. **NeuroImage**, 2015. v. 111, p. 100–106.
68. MARQUES, A. P. *et al.* A prevalência de fibromialgia: atualização da revisão de literatura. **Rev Bras Reumatol**, 2016. v. xx, n. xx, p. 1–8.
69. MARTIN-SOELCH, C. Is depression associated with dysfunction of the central reward system? **Biochemical Society transactions**, 1 fev. 2009. v. 37, n. Pt 1, p. 313–7.
70. MARTINEZ-LAVIN, M. Biology and therapy of fibromyalgia: Stress , the stress response system , and fibromyalgia. **Arthritis Research & Therapy**, 2007. v. 7.

71. MATARESE, G.; PROCACCINI, C.; ROSA, V. DE. Obesity and Inflammation. **Compendium of Inflammatory Diseases**. Basel: Springer Basel, 2016, p. 1017–1029.
72. MAYER, M. L.; WESTBROOK, G. L.; GUTHRIE, P. B. Voltage-dependent block by Mg<sup>2+</sup> of NMDA responses in spinal cord neurones. **Nature**, 1984. v. 309, n. 5965, p. 261–3.
73. MEEUS, M.; NIJS, J. Central sensitization: a biopsychosocial explanation for chronic widespread pain in patients with fibromyalgia and chronic fatigue syndrome. **Clin Rheumatol**, 2007. v. 26, p. 465–473.
74. MELZACK, RONALD; CASEY, K. L. Sensory, motivational and central control determinants of pain: a new conceptual model. **The skin senses**, 1 jan. 1968. v. 1.
75. MELZACK, R. Pain and the neuromatrix in the brain. **Journal of dental education**, 2001. v. 65, n. 12, p. 1378–1382.
76. MERIGHI, A. *et al.* BDNF as a pain modulator. **Progress in Neurobiology**, 2008. v. 85, p. 297–317.
77. MHALLA, A. *et al.* Alteration of cortical excitability in patients with fibromyalgia. **Pain**, 2010. v. 149, n. 3, p. 495–500.
78. MITSU, V.; ZACHARIOU, V. Modulation of pain, nociception, and analgesia by the brain reward center. **Neuroscience**, 2016. v. 338, n. May, p. 81–92.
79. MORTON, G. J. *et al.* Central nervous system control of food intake and body weight. **Nature**, 21 set. 2006. v. 443, n. 7109, p. 289–295.
80. MORTON, G. J.; MEEK, T. H.; SCHWARTZ, M. W. Neurobiology of food intake in health and disease. **Nature Reviews Neuroscience**, 2014. v. 15, n. 6, p. 367–378.
81. NARANJO, C. A.; TREMBLAY, L. K.; BUSTO, U. E. The role of the brain reward system in depression. **Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry**, 1 maio. 2001. v. 25, n. 4, p. 781–823.
82. NAVRATILOVA, E.; PORRECA, F. Reward and motivation in pain and pain relief. **Nature Neuroscience**, 2014. v. 17, n. 10, p. 1304–1312.
83. NEUMANN, L.; LERNER, E.; GLAZER, Y. A cross-sectional study of the relationship between body mass index and clinical characteristics, tenderness measures, quality of life, and physical functioning in fibromyalgia patients. **Clin Rheumatol**, 2008. v. 27, p. 1543–1547.
84. NISHIYAMA, H. *et al.* Glial protein S100B modulates long-term neuronal synaptic plasticity. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, 2002. v. 99, n. 6, p. 4037–4042.
85. OKIFUJI, A. *et al.* Relationship between fibromyalgia and obesity in pain, function, mood, and sleep. **Journal of Pain**, 2010. v. 11, n. 12, p. 1329–1337.



86. OKIFUJI, A.; HARE, B. The association between chronic pain and obesity. **Journal of Pain Research**, jul. 2015. v. 8, p. 399.
87. OLAMA, S. M.; ELSAID, T. O.; EL-ARMAN, M. Serum Leptin in Egyptian patients with fibromyalgia syndrome: Relation to disease severity. **International Journal of Rheumatic Diseases**, 2013. v. 16, n. 5, p. 583–589.
88. PAIVA, E. S. *et al.* Serum levels of leptin and adiponectin and clinical parameters in women with fibromyalgia and overweight/obesity. **Archives of Endocrinology and Metabolism**, 2017. v. 10, n. ahead, p. 0–0.
89. PAN, A. *et al.* Bidirectional association between depression and obesity in middle-aged and older women. **International Journal of Obesity**, 7 abr. 2012. v. 36, n. 4, p. 595–602.
90. PIMENTA, C. A.; TEIXEIRO, M. J. Questionário de dor McGill: proposta de adaptação para a língua Portuguesa. **Revista da Escola de Enfermagem da U S P**, 1996. v. 30, n. 3, p. 473–483.
91. PLONER, M. *et al.* Cortical representation of first and second pain sensation in humans. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, 2002. v. 99, n. 19, p. 12444–8.
92. POTVIN, S.; MARCHAND, S. Pain facilitation and pain inhibition during conditioned pain modulation in fibromyalgia and in healthy controls. **Pain**, 2016. v. 157, n. 8, p. 1704–1710.
93. PRADO, W. L. DO *et al.* Obesidade e adipocinas inflamatórias: Implicações práticas para a prescrição de exercício. **Revista Brasileira de Medicina do Esporte**, 2009. v. 15, n. 5, p. 378–383.
94. PRICE, T. O. *et al.* Transport across the Blood-Brain Barrier of Pluronic Leptin. **The journal of pharmacology and experimental therapeutics**, 2010. v. 333, n. 1, p. 253–263.
95. PURSEY, K. *et al.* Is food addiction associated with specific types of food? **Obesity Research & Clinical Practice**, 1 dez. 2014. v. 8, p. 81.
96. PURSEY, K. M.; DAVIS, C.; BURROWS, T. L. Nutritional Aspects of Food Addiction. **Current Addiction Reports**, 2 jun. 2017. v. 4, n. 2, p. 142–150.
97. QUEIROZ, L. P. Worldwide Epidemiology of Fibromyalgia. **Current Pain and Headache Reports**, 26 ago. 2013. v. 17, n. 8, p. 356.
98. RIBEIRO, G.; SANTOS, O. Recompensa alimentar: mecanismos envolvidos e implicações para a obesidade. **Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo**, 2013. v. 8, n. 2, p. 82–88.
99. RICHARD, D. Cognitive and autonomic determinants of energy homeostasis in obesity. **Nature Reviews Endocrinology**, 2015. v. 11, n. 8, p. 489–501.
100. RIVA, R. *et al.* Fibromyalgia Syndrome is Associated with Hypocortisolism.

- Int.J. Behav. Med**, 2010. v. 17, p. 223–233.
101. ROSSI, A. *et al.* Fibromyalgia and nutrition: What news? **Clinical and Experimental Rheumatology**, 2015. v. 33, n. March 2015, p. S117–S125.
  102. RUTTERS, F.; FLEUR, S. La; LEMMENS, S. The Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis , Obesity , and Chronic Stress Exposure : Foods and HPA Axis. **Curr Obes Rep**, 2012. v. 1, p. 199–207.
  103. SAURO, C. LO *et al.* Stress, hypothalamic-pituitary-adrenal axis and eating disorders. **Neuropsychobiology**, 2008. v. 57, n. 3, p. 95–115.
  104. SCHMIEDEBERGS, N.; PHARMACOL, A. Central Nervous System Regulation of Eating: Insights from Human Brain Imaging. **Metabolism**, 2017. v. 65, n. 5, p. 1–23.
  105. SCHOEN, C. J. *et al.* A novel paradigm to evaluate conditioned pain modulation in fibromyalgia. **Journal of Pain Research**, 2016. v. 9, p. 711–719.
  106. SCHULTE, E. M. *et al.* Current Considerations Regarding Food Addiction. **Current Psychiatry Reports**, 7 abr. 2015. v. 17, n. 4, p. 19.
  107. SENNA, M. K.; AHMAD, H. S.; FATHI, W. Depression in obese patients with primary fibromyalgia: the mediating role of poor sleep and eating disorder features. **Clinical Rheumatology**, 4 mar. 2013. v. 32, n. 3, p. 369–375.
  108. SHUER, M. L. Fibromyalgia: Symptom Constellation and Potential Therapeutic Options. **Endocrine**, out. 2003. v. 22, n. 1, p. 67–76.
  109. SINHA, R.; JASTREBOFF, A. M. Stress as a Common Risk Factor for Obesity and Addiction. **Biological Psychiatry**, 1 maio. 2013. v. 73, n. 9, p. 827–835.
  110. SOMINSKY, L.; SPENCER, S. J. Eating behavior and stress: A pathway to obesity. **Frontiers in Psychology**, 2014. v. 5, n. MAY, p. 1–8.
  111. SÖRENSEN, J. *et al.* Hyperexcitability in fibromyalgia. **The Journal of rheumatology**, jan. 1998. v. 25, n. 1, p. 152–5.
  112. STAUD, R. Biology and therapy of fibromyalgia: pain in fibromyalgia syndrome. **Arthritis Research & Therapy**, 2006. v. 7, p. 1–7.
  113. STAUD, R.; ROBINSON, M. E.; PRICE, D. D. Temporal Summation of Second Pain and Its Maintenance Are Useful for Characterizing Widespread Central Sensitization of Fibromyalgia Patients. **The Journal of Pain**, nov. 2007. v. 8, n. 11, p. 893–901.
  114. STEINER, J. *et al.* S100B serum levels are closely correlated with body mass index: An important caveat in neuropsychiatric research. **Psychoneuroendocrinology**, fev. 2010. v. 35, n. 2, p. 321–324.
  115. THELIN, E. P.; NELSON, D. W.; BELLANDER, B.-M. A review of the clinical utility of serum S100B protein levels in the assessment of traumatic brain

- injury. **Acta Neurochirurgica**, 2017. v. 159, n. 2, p. 209–225.
116. TIAN, Y. *et al.* Leptin enhances NMDA-induced spinal excitation in rats : A functional link between adipocytokine and neuropathic pain. **Pain**, 2011. v. 152, n. 6, p. 1263–1271.
117. TOMASI, D. *et al.* Overlapping patterns of brain activation to food and cocaine cues in cocaine abusers. **Human Brain Mapping**, 1 jan. 2015. v. 36, n. 1, p. 120–136.
118. TREASURE, J.; CARDI, V.; KAN, C. Eating in eating disorders. **European Eating Disorders Review**, 2012. v. 20, n. 1.
119. TREEDE, R. *et al.* A classification of chronic pain for ICD-11. **Pain**, 2015. v. 156, n. 6, p. 1003–1007.
120. TSIGOS, C.; CHROUSOS, G. P. Hypothalamic – pituitary – adrenal axis , neuroendocrine factors and stress. **Journal of psychosomatic research**, 2002. v. 53, p. 865–871.
121. ULRICH-LAI, Y. M.; HERMAN, J. P. Neural regulation of endocrine and autonomic stress responses. **Nature reviews. Neuroscience**, jun. 2009. v. 10, n. 6, p. 397–409.
122. URSINI, F.; NATY, S.; GREMBIALE, R. D. Fibromyalgia and obesity: The hidden link. **Rheumatology International**, 2011. v. 31, n. 11, p. 1403–1408.
123. Vigitel Brasil 2016: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico : estimativas sobre frequência e distribuição sociodemográfica de fatores de risco e proteção para doenças crônicas nas capitais dos 26 estados. **Ministério da Saúde**, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância de Doenças e Agravos não Transmissíveis e Promoção da Saúde. – Brasília: Ministério da Saúde. 2016.
124. VOLKOW, N. D. *et al.* The Addictive Dimensionality of Obesity. **Biological Psychiatry**, maio. 2013. v. 73, n. 9, p. 811–818.
125. VOS, T.; AL., E. Global , regional , and national incidence , prevalence , and years lived with disability for 310 diseases and injuries , 1990 – 2015 : a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. **Lancet**, 2016. v. 388, p. 1545–1602.
126. WHITE, K. P. *et al.* The London fibromyalgia epidemiology study: The prevalence of fibromyalgia syndrome in London, Ontario. **Journal of rheumatology**, 1999. v. 26, n. 7, p. 1570–1576.
127. WHITTON, A. E.; TREADWAY, M. T.; PIZZAGALLI, D. A. Reward processing dysfunction in major depression bipolar disorder and schizophrenia. **Curr Opin Psychiatry**, 2015. v. 28, n. 1, p. 7–12.
128. WILCKE, T. S.; CLAUW, D. J. Fibromyalgia : from pathophysiology to

- therapy. **Nature Publishing Group**, 2011. v. 7, n. 9, p. 518–527.
129. WILLIAMS, A. C.; CRAIG, K. D. Updating the definition of pain. **Pain**, 2016. v. 157, n. 11, p. 2420–2423.
130. WIT, L. DE *et al.* Depression and obesity: A meta-analysis of community-based studies. **Psychiatry Research**, 30 jul. 2010. v. 178, n. 2, p. 230–235.
131. WOLFE, F. *et al.* The American College of Rheumatology 1990 Criteria for the Classification of Fibromyalgia. **Arthritis and Rheumatism**, 1990. v. 33, p. 160–172.
132. WOLFE F. *et al.* The prevalence and characteristics of fibromyalgia in the general population. **Arthritis and rheumatism**, jan. 1995. v. 38, n. 1, p. 19–28.
133. WOLFE F. *et al.* The American College of Rheumatology Preliminary Diagnostic Criteria for Fibromyalgia and Measurement of Symptom Severity. **Arthritis Care & Research**, 23 fev. 2010. v. 62, n. 5, p. 600–610.
134. WRIGHT, L. J. *et al.* Chronic Pain, Overweight, and Obesity: Findings from a Community-Based Twin Registry. **J Pain**, 2010. v. 11, n. March 2010, p. 628–635.
135. XU, B. *et al.* Brain-derived neurotrophic factor regulates energy balance downstream of melanocortin-4 receptor. **Nature Neuroscience**, 8 jul. 2003. v. 6, n. 7, p. 736–742.
136. YAMADA, N. *et al.* Impaired CNS leptin action is implicated in depression associated with obesity. **Endocrinology**, 2011. v. 152, n. 7, p. 2634–2643.
137. YAU, Y. H. C.; POTENZA, M. N. Stress and eating behaviors. **Minerva Endocrinologica**, 2013. v. 38, n. 3, p. 255–267.
138. YEUNG, E. W.; AREWASIKPORN, A.; ZAUTRA, A. J. Resilience and Chronic Pain. **Journal of Social and Clinical Psychology**, 29 jun. 2012. v. 31, n. 6, p. 593–617.
139. YOUNGER, J. *et al.* Association of Leptin with Body Pain in Women. **Journal of Womens Health**, 2016. v. 25, n. 7, p. 752–760.
140. YUNUS, M.; ARSLAN, S.; ALDAG, J. Relationship between body mass index and fibromyalgia features. **Scand J Rheumatol**, 2002. v. 31, n. 1, p. 27–31.
141. YUNUS, M. B. Fibromyalgia and Overlapping Disorders: The Unifying Concept of Central Sensitivity Syndromes. **Seminars in Arthritis and Rheumatism**, 26 jun. 2007. v. 36, n. 6, p. 339–356.
142. ZANETTE, S. A. *et al.* Higher Serum S100B and BDNF Levels are Correlated with a Lower Pressure-Pain Threshold in Fibromyalgia. **Molecular Pain**, 14 ago. 2014. v. 10, n. 1, p. 1744-8069-10–46.

1 **ARTIGO ORIGINAL EM INGLÊS**

2 *Dysfunctional Eating Behavior in Fibromyalgia and its Association to Serum Biomarkers: an*  
3 *explanatory study.*

4 Jéssica Lorenzzi Elkfury<sup>†</sup>, Luciana C. Antunes, PhD<sup>†</sup>, Letícia dal Moro Angoleri<sup>†</sup>, Raquel  
5 Busanello Sipamnn, Iraci Lucena da Silva Torres PhD<sup>†‡</sup>, Wolnei Caumo M.D. PhD<sup>†§††\*</sup>

6 <sup>†</sup>*Postgraduate Program in Medical Science, School of Medicine, Universidade Federal do Rio*  
7 *Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, Brazil.*

8 <sup>§</sup>*Anesthesiologist, Pain and Palliative Care Service at Hospital de Clínicas de Porto Alegre*  
9 *(HCPA), Laboratory of Pain and Neuromodulation at UFRGS, Porto Alegre, Brazil.*

10 <sup>‡</sup>*Associate Professor, Pharmacology Departament, Instituto de Ciências Básicas da Saúde,*  
11 *UFRGS, Porto Alegre, Brazil.*

12 <sup>††</sup>*Associate Professor of Pain and Anesthesia in Surgery Department, School of Medicine,*  
13 *UFRGS, Porto Alegre, Brazil.*

14 <sup>‡‡</sup>*Postgraduate Program in Health and Human Development, La Salle University Center,*  
15 *Canoas, Brazil.*

16 **Running title** Dysfunctional eating behavior in fibromyalgia.

17 \* **Correspondence:** Wolnei Caumo MD, PhD, Laboratory of Pain & Neuromodulation, School  
18 of Medicine at UFRGS, Professor of Pain and Anesthesia in Surgery Department, Hospital de  
19 Clínicas de Porto Alegre, Ramiro Barcelos street, Porto Alegre, RS, 90035-003, Brazil. E-mail:  
20 [wcaumo@hcpa.edu.br](mailto:wcaumo@hcpa.edu.br)

21 Sources of support that require acknowledgment: *Committee for the Development of Higher*  
22 *Education Personnel – CAPES - PNPd/CAPES, National Council for Scientific and Technological*  
23 *Development – CNPq, Postgraduate Program in Medical Sciences at School of Medicine, Rio*  
24 *Grande do Sul – Federal University, Postgraduate Research Group at the Hospital de Clínicas de*  
25 *Porto Alegre (FIPE-HCPA) and Brazilian Innovation Agency (FINEP)*

26

27

28 **ABSTRACT**

29 **Objectives:** The aim of this study was to evaluate the presence of disturbed eating behaviors,  
30 hunger and satiety to specific and non-specific foods and its association to serum biomarkers in  
31 women with fibromyalgia (FM) compared to healthy controls. **Methods:** Explanatory study.  
32 Women, aged between 18 and 65 years. The sample included 20 FM patients, and 19 healthy control  
33 subjects. Demographic and clinical data were collected, and Eating disorders symptomatology was  
34 assessed through Three Factor Eating Questionnaire (TFEQ-21) and Eating Disorders Examination  
35 (EDE-Q). Hunger, satiety and feeling of hunger levels were recorded by Numerical Scale [NS (zero  
36 absence and 10 maximum)]. Serum leptin, S100B and BDNF were analyzed. **Results:** In comparison  
37 to healthy controls, FM patients presented higher levels of serum BDNF (27.5 ( $\pm$  4.1) vs. 23.7 ( $\pm$   
38 6.2);  $p= 0.029$ ) and S100B (36.0 ( $\pm$  14.6) vs. 28.4 ( $\pm$  5.8);  $p= 0.042$ ). Multivariate analysis evidenced  
39 that FM patients presented higher rates of Emotional Eating (46.0 ( $\pm$  29.5) vs. 31.9 ( $\pm$  25.6);  $p=$   
40 0.016), Eating Concern (0.9 ( $\pm$  1.2) vs. 0.2 ( $\pm$  0.3);  $p= 0.044$ ), Shape Concern (2.8 ( $\pm$  1.7) vs. 1.2 ( $\pm$   
41 0.8);  $p= <0.001$ ) and Weight Concern (1.9 ( $\pm$  1.8) vs. 0.9 ( $\pm$  0.8);  $p= 0.007$ ). Besides, FM group  
42 reported higher feeling of hunger and lesser satiety scores, respectively: (5.2 ( $\pm$  2.9) vs. 4.8 ( $\pm$  2.0);  
43  $p= 0.042$ ) and (7.0 ( $\pm$  1.7) vs. 8.3 ( $\pm$  1.0);  $p= 0.038$ ). **Conclusion:** In this study, FM patients showed  
44 eating disorders symptomatology. Moreover, FM group exhibited higher feeling of hunger and lesser  
45 satiety, which could explain the frequent comorbidity with overweight and obesity in these patients.  
46 Further studies must be conduct in order to verify potential links between fibromyalgia and disturbed  
47 eating behavior.

48 **Key Words:** Fibromyalgia; Disordered Eating; Eating Behavior, BDNF, S100B.

49

50

51

52        **INTRODUCTION**

53            Fibromyalgia (FM) comprises a widespread chronic musculoskeletal pain (1). The  
54 pathophysiology is not well known, but there is an imbalance in the excitatory/inhibitory central  
55 nervous system (CNS) that comprises a phenomenon of central sensitization syndrome (CSS). This  
56 syndrome is an amplification of neural signaling within the central nervous system and a pain  
57 hypersensitivity (2) and includes the psychological distress, sleep disturbances, fatigue, pain,  
58 allodynia and hyperalgesia (3,4). Other clinical symptoms related are cognitive dysfunction  
59 depressive symptoms, sleep disturbances and catastrophizing thinking (5–8).

60            This dysfunctions due to the long-term exposure to pain stressors activates the Hypothalamic-  
61 Pituitary-Adrenal (HPA) Axis (9). This activation induces the release of corticotropin-releasing  
62 hormone (CRH), which in turn promotes secretion of adrenocorticotropin (ACTH) and  
63 glucocorticoids (cortisol) (10). Thus, this is a neurobiological link between the FM and obesity,  
64 where previous studies found a higher incidence of overweight and obesity in chronic pain than to  
65 general population (11–13). Thus, the eating disorders are linked in the central nervous system  
66 (CNS) involved in reward and motivational aspects of feeding and dysfunction of the HPA axis (14–  
67 16). In addition our research group showed higher levels of serum BDNF and S100B-protein in FM  
68 patients (17). The BDNF is a neurotrophic factor that has been associated with the energy  
69 homeostasis and seems to be elevated in obesity (18,19). Thus, these evidence suggested that the FM  
70 and the obesity share neuroplasticity mediators. In overall, it seems that the physiopathology of FM  
71 and obesity involve common maladaptive neuroplasticity process. So, this gives us neurobiological  
72 support to comprehend the association between the obesity, BDNF (20) and the S100B protein  
73 (21,22).

74            As widely known, the hyperactivation of HPA axis elicits a chronic secretion of cortisol,  
75 which in turn increases adiposity (23,24). The leptin is another marker, which could be hidden links  
76 between obesity and FM (25,26). Its role finds plausibility in the function of leptin, such as it

77 regulates the energy expenditure (27), body fat mass regulation (28) and activates satiety signaling  
78 (29). However, there are scarcely available studies in this field, and the results related to FM and  
79 leptin are mixed (30–34). Also, there is a considerable lack of literature about the concerns eating  
80 behavior in FM, which can be a psychopathology factor involved in the overweight and obesity in these  
81 patients. In fact, the chronic stress is the primary target of dysfunctional eating in chronic pain  
82 (12,35,36). It contributes to the increase in hedonic responses related to food, due to poor coping  
83 strategies when they are experiencing pain (37).

84 In this context, a recent study evaluated eating behavior components in self-reported pain  
85 subjects, through the Dutch Eating Behavior Questionnaire (DEBQ), (38) reported higher rates of  
86 emotional, restrained and external eating behavior in those individuals with persistent pain in  
87 comparison to pain-free subjects (38). Nevertheless, even knowing that FM is related to disruption in  
88 HPA axis (9), alterations in neuroplasticity factors, such as BDNF and S100B protein (17), higher  
89 levels of depressive symptoms and pain catastrophizing (39), persist a gap to explore the relationship  
90 between the eating behaviors and FM. Thus, in this explanatory study, we studied the eating behavior  
91 in women diagnosed with fibromyalgia in comparison to healthy volunteers matched to age and  
92 waist circumference. We examined the relationship of psychophysical and self-reported measures  
93 related to pain with dimensions of eating behavior, such as hunger, appetite, and satiety. Also, these  
94 aspects of eating behavior were correlated with serum biomarkers of neuroplasticity (BDNF and  
95 S100B protein) and leptin. We hypothesize that overweight and obesity in FM compared to control  
96 are associated with eating disorders, and this dysfunctional eating behavior is positively correlated to  
97 markers of neuroplasticity, which has been found in higher levels in FM compared to healthy  
98 subjects

## 99 **MATERIALS AND METHODS**

100 The protocol was reviewed and approved by the Ethics Committee Board of the Hospital de  
101 Clínicas de Porto Alegre (Institutional Review Board IRB 0000921) in accordance with the



102 Declaration of Helsinki (40). All subjects gave their written informed consent before participation.

103 ***Design overview, setting, and participants***

104 In this explanatory study, we recruited women, aged between 18 and 65 years and BMI  
105 between 18,5-40kg/m<sup>2</sup>. Shift works, people engaged in any kind of diet in the six months previous to  
106 the screening or people with bariatric surgery and/or aesthetic plastic surgery in anytime of life were  
107 excluded in both groups.

108 The FM group was recruited from local community care units, an institutional chronic pain  
109 clinic, by referrals from other hospital units and by phone. FM was diagnosed according to the  
110 American College of Rheumatology criteria for fibromyalgia (5). A physician with more than 15  
111 years of experience in a pain clinic, and highly skilled at diagnosing chronic pain conditions, re-  
112 examined patients and then re-confirmed their diagnosis. FM patients were included if they had  
113 experienced pain scored as visual analog scale (VAS)  $\geq$  40mm (i.e., moderate or severe pain).  
114 Additionally, the pain had to be associated with disability, as assessed by an affirmative answer to  
115 dichotomous questions (yes/no) of a structured questionnaire. The queries inquired if their pain had  
116 interfered with (I) work; (II) enjoyable activities; (III) responsibilities at home; (IV) relationships;  
117 (V) personal goals; and (VI) thinking clearly, problem solving, concentrating, or recall. We  
118 excluded patients with a rheumatic or neurologic condition such as stroke or Parkinson's disease;  
119 surgery on areas related to pain in the prior six months; the habitual use of corticosteroids; or other  
120 uncompensated chronic pathologies. We excluded patients with any malignancy diagnosis, HIV or if  
121 they were illiterate. From the 41 potential participants, 20 FM patients were determined to be eligible  
122 and agreed to participate. Diagnoses for patient groups was performed using standard assessment  
123 protocols, by experienced physicians as detailed below.

124 Healthy controls have recruited from the general population using public postings as well. A  
125 standard screening questionnaire was applied to assess inclusion criteria, which was set at age and

126 waist circumference, matched to FM group. Eligible healthy control subjects had to be free of any  
127 acute or chronic pain, as well as any endocrinology, cardiovascular, rheumatologic, psychiatric, or  
128 neurological disorders, and without recent use of analgesics, corticosteroids or medications with  
129 knowing effects on the central nervous system as well as in metabolism. Also, healthy control  
130 volunteers were not included if they reported abuse of alcohol or psychotropic substances. From the  
131 61 potential healthy control subjects, 19 were eligible and agreed to participate.

### 132 *Assessment of demographic measurements*

133 After signing informed consent, subjects completed a *Sociodemographic Questionnaire* that  
134 assessed variables including age, sex, work status due to pain, marital status and education. The level  
135 of physical activity was assessed by the *International Physical Activity Questionnaire-Long form*  
136 (*IPAQ-L*). The IPAQ-L asks details about the specific types of activities undertaken within each of  
137 the four domains (work, transport, domestic and garden, and leisure) (41). Total scores were  
138 calculated for walking, moderate-intensity activities and vigorous-intensity activities for an overall  
139 grand total.

### 140 *Assessment of clinical measurements*

141 *Pain Catastrophizing Scale (PCS)*: a self-reported questionnaire used to evaluate  
142 helplessness, active rumination and excessive magnification of cognitions and feelings toward the  
143 painful situation. It is divided into three domains: helplessness (inability to coping), magnification  
144 (amplification of the sensation and burden of pain) , and rumination (overthinking about pain) (42–  
145 44). *Brazilian Portuguese- Central Sensitization Inventory (BP-CSI)*: applied to assess central  
146 sensitization related symptoms (45,46). Depressive symptomatology was assessed through *Beck*  
147 *Depression Inventory II (BDI – II)*(47). State and trait anxiety levels were assessed by the *State*  
148 *Trait Anxiety Inventory – STAI*. Psychiatric evaluation was performed to *Mini International*

149 **Neuropsychiatric Interview – MINI 5.0** (48,49), in order to exclude psychiatric disorders in healthy  
150 volunteers. Sleep quality was measured using *the Pittsburgh Sleep Quality Index* (50,51).

151 ***Assessment of anthropometric measurements: body weight, height, BMI and waist***  
152 ***circumference***

153 Height was measured in centimeters (cm) using a height scale (Sanny, 14024) with the  
154 subject standing bare feet and with normal straight posture. Weight was measured in kilograms (Kg)  
155 using a weight scale (Toledo, 2096 PP). BMI was calculated as the ratio of weight (kilogram) to the  
156 square of height (meters). Obesity and overweight were classified according to WHO criteria (52). A  
157 person was considered obese if the BMI value was  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>, overweight if BMI  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup>. Waist  
158 circumference was measured in centimeters at midway level between lower rib margin and iliac crest  
159 using non-stretchable measuring tape. The measurements were taken while the subject was standing  
160 with feet closed together, arms at the side, body weight evenly distributed, and wearing little  
161 clothing. Also, the measurements were taken at the end of a normal expiration and were examined by  
162 the same evaluator (53).

163 ***Assessment of eating psychopathology***

164 The domains of eating behavior were assessed by the Three Factor Eating Questionnaire  
165 (TFEQ-21) and Eating Disorder Examination Questionnaire (EDE-Q). The TFEQ-21 is a self-  
166 assessment scale that was designed to assess three cognitive and behavioral domains of eating: the  
167 emotional eating, (EE) that is the susceptibility to eat in response to mood states, uncontrolled eating  
168 (UE) that is a tendency to lose control over eating, even in absence of physiological hunger and  
169 cognitive restraint (CR) that is the limitation of food intake to control body weight (54). The EDE-Q  
170 is a self-report measure of eating disordered behavior that is able to properly discriminate between  
171 those with eating disorders and controls. The instrument generates a global score, which is the

172 average of its four subscales scores, namely, restraint, eating concern, shape concern and weight  
173 concern (55,56).

#### 174 ***Assessment of measures of hunger, satiety and appetite***

175 Psychophysical measures of hunger, feeling of hunger, satiety and appetite to specific (sweet  
176 and savory) and unspecific foods on a 10-point numerical rating scale [from 0 (any desire or need  
177 regard eating) to 10 (very prominent desire or need regard eating)], according to previous protocol  
178 (57). The participants were instructed to rate six questions about how was their: hunger, feeling of  
179 hunger, satiety, appetite for unspecific foods, appetite for sweet foods and appetite for savory foods.  
180 So as to verify if there was a possible difference between feeding and appetite pattern, we also asked  
181 subjects to report the time during 24h in which these measures were more and less manifested.

#### 182 ***Pain Assessment: Quantitative sensorial testing and Conditioned Pain Modulation-task***

183 Quantitative sensorial testing (QST) is a method used for quantification of sensory function  
184 (58). The evaluation was performed for the same researcher in a room at temperature between 23-  
185 25°C. The Thermoalgesic stimuli was delivered through a Peltier thermode of a surface of 30 × 30  
186 mm<sup>2</sup> (Heat Pain Stimulator-1.1.10, Brazil). The thermode was attached to the skin on the ventral  
187 aspect of the mid-forearm, with an increase of temperature at a rate of 1°C/s, from 30°C to a  
188 maximum of 52°C. We asked the participants to press a button as soon as their felt: the first sensation  
189 of heat, the first sensation of pain, the maximum pain and a mild pain (6/10), on the Numeric Pain  
190 Scale ranging from 0 (no pain) to 10 (the worst pain) (59).

191 After the QST was performed the Conditioned Pain Modulation-task (CPM task), to evaluate  
192 the function of the descending pain-modulatory system (60). The task initiates with the immersion of  
193 their non-dominant hand into cold water (zero to one degree Celsius) for 1 min. The QST (mild pain)  
194 was administered after 30 s of the cold-water immersion. During this time, subjects were asked to  
195 rate the pain of the stimulated arm (pain sensation by heat) using the same NPS. During the

196 experiment for each participant, the temperature was held constant. The CPM was defined as the  
197 difference between the pain rating in the heat arm before and after cold water immersion (45). A  
198 decrease in the classification during the conditioning stimulus implies pain inhibition and a  
199 functioning descending modulatory system and an increase in classification implies pain facilitation  
200 and a descending modulatory system with altered functioning (61).

### 201 *Serum biomarkers*

202 Blood samples were collected in the morning (8-10 a.m.) after a 12-h fasting period. The  
203 blood samples were obtained in plastic tubes and centrifuged for 10 minutes at 4,500 rpm at 4°C.  
204 Serum was stored at -80°C for further assay. Serum mediator concentrations were determined using  
205 BDNF (Chemicon/Millipore, catalog no. CYT306, lower detection limit of the kit = 7.8 pg/mL),  
206 S100B (Millipore, Missouri, USA, catalog no. EZHS100B-33K, lower detection limit of the kit = 2.7  
207 pg/mL), LEPTIN (Millipore, Missouri, USA, catalog no. EZHL-80SK, lower detection limit of the  
208 kit = 0,5 ng/mL) enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) kits, according to the manufacturers'  
209 instructions. Estradiol was directly analyzed by the HCPA pathology service.

### 210 *Statistical Analysis*

211 To summarize the main characteristics of the sample we have used traditional descriptive  
212 statistics, and performed Shapiro-Wilk Normality Test to evaluate a normal the distribution of the  
213 variables. Student's T-Test and Mann-Whitney U Test were applied to evaluate differences between  
214 groups in parametric and non-parametric data, respectively. Multivariate Analysis, controlled to  
215 confounding variables, was used to verify differences regarding domains of TFEQ and EDE-Q and  
216 psychophysical measures of hunger, appetite and satiety. Pearson's correlation was used in order to  
217 explore the association of serum biomarkers as surrogate measures of eating psychopathology in FM.  
218 Data were analyzed using SPSS version 22.0 (SPSS, Chicago, IL, USA). For all statistical analysis,  
219 the significance was set at  $P < 0.05$ .

220 **RESULTS**

221 The demographic and clinical characteristics are presented in Table 1.

222 -----Insert Table 1-----

223

224 ***Serum Biomarkers: leptin, BDNF and S100B***

225 We also investigated differences in serum levels of leptin, BDNF and S100B between FM  
226 and control group, through Student's T – Test. FM patients compared to controls presented higher  
227 levels of serum BDNF (27.5 ( $\pm$  0.9) vs. 23.7 ( $\pm$  1.4);  $t= -2.275$ ;  $p= 0.029$ ) and S100B (36.0 ( $\pm$  3.3) vs.  
228 28.4 ( $\pm$  1.3);  $t= -2.110$ ;  $p= 0.042$ ), respectively. However, it was observed no difference in serum  
229 levels of leptin between FM and control group (32.5 ( $\pm$  3.5) vs. 38.9 ( $\pm$  3.9);  $t= 1.231$ ;  $p= 0.22$ ),  
230 respectively.

231

232 -----Insert Figure 1-----

233

234 ***Multivariate Analysis of eating disorders symptomatology and measures of hunger, feeling of***  
235 ***hunger, satiety and appetite to specific and unspecific foods***

236 The multiple dependent variables on the MANCOVA model, including the emotional eating,  
237 uncontrolled eating, the cognitive restraint, the restraint, the eating concern, the weight concern and  
238 the body shape concern, the hunger scores, the feeling of hunger scores, the appetite for unspecific  
239 foods, the appetite for sweet foods, the appetite for savory foods and the satiety scores according to  
240 FM and healthy controls, and the serum leptin levels and BDI score, as an independent variable, are  
241 shown in (Table 2). A MANCOVA model using Bonferroni's Multiple Comparison Test revealed a  
242 significant relationship between the FM group and the outcomes related to dysfunctional eating

243 behavior as assessed by the emotional eating, the eating concern, the weight concern, the body shape  
244 concern, the feeling of hunger and the satiety scores (Hotelling's Trace = 1.522, F= 2.391, P <  
245 0.033). This analysis presented a power of 0.866. The adjusted determination coefficient of this  
246 model was (R<sup>2</sup>) it was 0.19, 0.14, 0.36, 0.23, 0.14 and 0.14 for the emotional eating, eating concern,  
247 shape concern, weight concern, feeling of hunger and satiety scores respectively. That is, the  
248 variables included in the model explain 19%, 14%, 36%, 23%, 14% and 14% of the variance in the  
249 outcome variables. The results of this adjusted multivariate model are shown in (Table 2).

250 -----Insert Table 2-----

251 **Exploratory analysis to assess the association of eating behavior, catastrophizing behavior**  
252 **and biomarkers**

253 Serum BDNF was negatively association with hunger only in FM group ( $r = -0.52$ ;  $p = 0.02$ ),  
254 while S100B was positively associated to hunger scores ( $r = 0.463$ ;  $p = 0.004$ ).

255 In order to verify if the changes in psychophysical measures related to eating behavior found  
256 in FM group, we also tested the association of these variables with pain catastrophizing and its  
257 domains (rumination, magnification and helplessness). Interestingly, we only found association in  
258 the healthy controls group. Hunger was directly associated to pain catastrophizing ( $r = 0.53$ ;  $p =$   
259  $0.019$ ), and magnification ( $r = 0.592$ ;  $p = 0.008$ ) and helplessness ( $r = 0.461$ ;  $p = 0.047$ ).

260 The time of the day in which hunger and appetite for sweet foods were less marked  
261 significantly differs between FM and healthy controls group, respectively: (16:00 (08:00-14:00) vs.  
262 09:30 (8:00-14:15);  $p = 0.039$ ) and (16:00 (10:15-19:15) vs. 10:00 (9:00-14:15);  $p = 0.047$ ). There  
263 were no differences between groups regarding the time of the day in which psychophysical measures  
264 of hunger and appetite were higher, analyzed by Student's T test for independent samples.

265

266

267 **DISCUSSION**

268 In this study, we have demonstrated that FM patients presented marked eating disorders,  
269 evidenced by higher levels of emotional eating, weight and shape concerns, when compared to  
270 healthy controls. Furthermore, we showed that measures related to hunger and satiety were as well as  
271 dysfunctional, since FM patients presented augmented perception about the feeling of hunger and  
272 reduced satiety scores in comparison to healthy controls. Besides, we found only in FM group an  
273 inverse correlation between serum BDNF with hunger and, instead, a positive association between  
274 S100B and hunger scores. The present findings support the hypothesis that exists a neurobiological  
275 link between FM and obesity. In addition, we can suggest that dysfunction in shared neurobiological  
276 pathways, and it can involve as dopaminergic (DA), opioidergic systems and the HPA-axis  
277 activation.

278 Nowadays, neuroimaging studies in the FM patients have documented substantial neuro-  
279 adaptive changes in DA network (62,63), including a remarkable decrease in the dopaminergic  
280 activity (DAergic) in the NAc (64–66). These findings are implicated in both, cognitive-evaluative  
281 aspects related to pain (67,68), and similar dysfunctional patten regarding food (69,70). Recently, an  
282 aberrant cortical DA function was revealed in FM patients, characterized by the decline of cortical  
283 D2/D3 receptor binding availability in several cortical regions, including the anterior cingulate  
284 cortex (ACC), which is the primary cortical area in the salience network (66,71). This hypothesis is  
285 supported by the connections between the ACC involved in recognition of the reward, emotional  
286 evaluation, attentional control and action response (72). In overall, the authors point out that the DA  
287 decrease observed in this region, undermine the adequate regulation of both pain and emotional and  
288 affective components (66,73,74) a similar pattern observed in eating disorders (75). These findings  
289 might be related to decrease of motivation, and increase of impulsivity responses. It is possible to  
290 suggest that exists a system of feedback between FM and eating disorder, which can be sustained by  
291 a vicious cycle consequent to dysfunction in neurobiological pathways shared to between FM and



292 obesity. Hence, the neuroadaptations can mediate the enhancement of motivation (e.g., cues related  
293 to pain and food). Thus, the motivation associated to executive mode favor deviation short-term  
294 rather than long-term reward (e.g. preferring immediate gratification as a trait of impulsiveness) (76).

295 Aforementioned the mesolimbic dopamine reward pathway has a central role in the neuro-  
296 adaptive processes of the reward system, and the structural plasticity studies showed an increase of  
297 brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and TrkB in this system (77–80). Moreover, long-term  
298 maladaptive plasticity induced by chronic pain and obesity could comprise substrates of “memory”  
299 traces (81). Previous study found high fasting serum BDNF concentrations obese women (82) and a  
300 direct correlation between serum levels of BDNF and body mass index (BMI) (82,83). We found a  
301 negative association between the serum BDNF with self-reported measures of hunger. The hunger  
302 measure might assess at some level a hedonic motivation reward. This statement is supported  
303 indirectly from an experimental data with knockout mice for BDNF, which proved that the lack of  
304 BDNF increased a lot the caloric intake throughout hyperpalatable foods (84). Thus, our hypothesis  
305 that a deregulation of the dopaminergic system might explain the dysfunctional eating observed in  
306 FM is plausible. Additionally, in the mutant mice depleted of central BDNF there was a dramatic  
307 reduction in the dopamine release in the NAc and rostral striatum. As well, it has been shown that  
308 both BDNF and the TrkB receptor are involved in the mechanisms that promote satiety through  
309 central mechanisms (18,84–86).

310 Another neurotrophic factor that has been positively correlated with BMI, is the S100-B  
311 protein (22). Conversely, we did not find this association, we observed a positive correlation self-  
312 reported hunger scores. In fact, the S100B-protein can reflect the involvement of astrocytes in  
313 neuroplasticity process, and we displayed that it is negatively correlated the pain-pressure threshold  
314 in FM. In this context, it is also possible that it can indicates inflammatory response related to eating  
315 behavior mediated by homeostatic mechanisms. Although the underline mechanisms are complex,  
316 and we assessed this relationship indirectly, these results suggest that the increase of serum BDNF

317 may be a compensatory mechanism to adjust a dysfunction in the metabolic disturbed observed in  
318 the overweight and obesity. While the relationship between S100-B protein and eating behavior may  
319 suggest the inflammatory state coupled with the metabolic syndrome.

320 We did not observe differences in serum leptin levels between groups likewise leptin levels.  
321 Therefore, it was not correlated with any eating behavior measure. Nowadays, the central hypothesis  
322 supporting the relationship between FM and obesity was created under the premise of HPA axis  
323 dysfunction and psychiatric comorbidities (as mood disorders). The chronic activation of the HPA  
324 axis is known as for altering metabolism, with changes in several appetite-related hormones and  
325 neuropeptides, like leptin, among others (24,87,88). Hence, the absence of significant correlation  
326 between leptin and bodyweight might indirectly indicate that overweight in FM may be related to  
327 hedonistic aspects rather than a change in a homeostatic pathway. Although eating disorder in  
328 fibromyalgia has been scarcely explored, our data showed that according to the EDE-q dominions  
329 their concerns with weight and body shape the interplayed in the depressive symptoms and obesity in  
330 the FM (89). Besides, BMI kept a positive correlation with depression, even adjusting it for  
331 confounding factors, such as binge eating, and sleep disturbances (89).

332 Even though the catastrophizing level are higher in FM compared with controls and other chronic  
333 pain conditions (45), we did not observe an association statistically significant between pain  
334 catastrophizing thinking and eating measures (i.e.hunger, appetite, and satiety) in the FM patients. In  
335 another hand, in healthy controls, we found a positively association with pain catastrophizing and  
336 scores in eating measures. However, it is important to realize that we used a tool constructed to  
337 assess aspects related to pain catastrophizing, in the sense that their dominions capture emotional  
338 aspects strictly associated with pain. Even though this association has been observed in a previous  
339 study. It was used a different tool from what we used in the current study. Therefore, methodological  
340 aspects can explain the disagreement between these studies.

341 This study had some limitations. First, the hedonic components related to eating behavior has  
342 been assessed by an indirect manner, by self-reported measures of feeling of hunger, appetite for  
343 specific and unspecific food (savory and sweets) and satiety perception, besides by the domains of  
344 TFEQ. However, these measures provide a useful tool for clinical assessment of hedonic hunger,  
345 previously described (90), as a strong and persistent motivation towards to consume palatable food  
346 even if no food deprived. Second, the dysfunctional eating behavior observed in FM group could be  
347 misunderstood by other variables, such as disturbed sleep pattern and mood disorders. In particular,  
348 the regular medication targeting central nervous system could have confounded the results regarding  
349 hunger, appetite and satiety self-reported scores. However, we found that these variables did not  
350 confound the results obtained in our multivariate models. Furthermore, it needed to be noted that, we  
351 carefully controlled the variables that could have influenced our findings (depressive symptoms and  
352 serum leptin levels). Moreover, the results of this study needed to be cautiously interpreted because it  
353 was an explanatory study. Further research was needed to confirm our initial findings. It would be  
354 worthwhile to design similar studies to investigate other chronic pain syndromes, such as myofascial  
355 pain syndrome or tension-type headaches, to indorse the findings revealed in this study.

356

## 357 **CONCLUSION**

358 Taken together, these findings suggest that FM share some neurobiological issues that drive  
359 these patients to a disordered eating, which may actively contribute to the higher prevalence of  
360 overweight and obesity as comorbidity. Therefore, a better elucidation of the shared  
361 pathophysiological adaptations between these two pathologies is crucial to plan therapeutic  
362 approaches based on a global health view. Our findings support the notion that the association  
363 between FM and obesity, is mediated somehow by hedonistic pathway, rather than a homeostatic  
364 pathway. However, further studies can explore the impact this relationship in the health-disease  
365 processes.

366 **Acknowledgments**

367 This research was supported by grants and material support from the following Brazilian  
368 agencies:

369 *Committee for the Development of Higher Education Personnel – CAPES - PNPd/CAPES*  
370 *(grants to LA) and material support. National Council for Scientific and Technological Development*  
371 *- CNPq (grants to Dr. I.L.S. Torres, Dr. W. Caumo). Postgraduate Program in Medical Sciences at*  
372 *School of Medicine, Rio Grande do Sul Federal University (material support). Postgraduate*  
373 *Research Group at the Hospital de Clínicas de Porto Alegre (FIPE-HCPA) (material support).*  
374 Brazilian Innovation Agency (FINEP) process number - 1245/13 (Dr. W. Caumo).

375

376 **Declaration of conflict of interest:**

377 The authors declare that there are no financial or other relationship, that might lead to conflicts of  
378 interest to any of the following arrangements: financial relationship to the work; company  
379 employees; company consultants; company stockholders; members of a speaker's bureau or any  
380 other form of financial compensation.

381

382 **Authorship Criteria.**

383 All authors made a significant contribution to (a) the study concept and design, acquisition of  
384 data or analysis and interpretation of data; (b) drafting/revising the manuscript for important  
385 intellectual content; and (c) approval of the final version to be published.

386

387

388

389

## REFERENCES

- 390 1. Hawkins R a. Fibromyalgia: a clinical update. *J Am Osteopath Assoc* [Internet].  
391 2013;113(9):680–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24366650>
- 392 2. Cuesta-Vargas AI, Neblett R, Chiarotto A, Kregel J, Nijs J, van Wilgen CP, et al.  
393 Dimensionality and Reliability of the Central Sensitization Inventory (CSI) in a Pooled Multi-  
394 Country Sample. *J Pain* [Internet]. 2017 Dec [cited 2017 Dec 10]; Available from:  
395 <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1526590017307836>
- 396 3. Yunus MB. Fibromyalgia and Overlapping Disorders: The Unifying Concept of Central  
397 Sensitivity Syndromes. *Semin Arthritis Rheum* [Internet]. 2007 Jun 26;36(6):339–56.  
398 Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.semarthrit.2006.12.009>
- 399 4. Yunus MB. Central Sensitivity Syndromes: A New Paradigm and Group Nosology for  
400 Fibromyalgia and Overlapping Conditions, and the Related Issue of Disease versus Illness.  
401 *Semin Arthritis Rheum* [Internet]. 2008 Jun [cited 2017 Dec 10];37(6):339–52. Available  
402 from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18191990>
- 403 5. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles M-A, Goldenberg DL, Katz RS, Mease P, et al. The American  
404 College of Rheumatology Preliminary Diagnostic Criteria for Fibromyalgia and Measurement  
405 of Symptom Severity. *Arthritis Care Res (Hoboken)* [Internet]. 2010 Feb 23;62(5):600–10.  
406 Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/acr.20140>
- 407 6. Mease P. Fibromyalgia syndrome: review of clinical presentation, pathogenesis, outcome  
408 measures, and treatment. *J Rheumatol* [Internet]. 2005;32:6–21. Available from:  
409 [http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=cin20&AN=2009041318&site=ehost-](http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=cin20&AN=2009041318&site=ehost-live)  
410 [live](http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=cin20&AN=2009041318&site=ehost-live)
- 411 7. Arnold LM, Hudson JI, Keck PE, Auchenbach MB, Javaras KN, Hess E V. Comorbidity of  
412 fibromyalgia and psychiatric disorders. *J Clin Psychiatry* [Internet]. 2006 Aug [cited 2017  
413 Nov 29];67(8):1219–25. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16965199>
- 414 8. Silver DS, Markoff SR, Naghi L, Silver M, May L. Reduction in Parasympathetic Autonomic  
415 Nervous System Function in Fibromyalgia Patients. *Arch Med* [Internet]. 2013 [cited 2017  
416 Dec 10];8(2). Available from: [http://www.archivesofmedicine.com/medicine/reduction-in-](http://www.archivesofmedicine.com/medicine/reduction-in-parasympathetic-autonomic-nervous-system-function-in-fibromyalgia-patients.php?aid=9124)  
417 [parasympathetic-autonomic-nervous-system-function-in-fibromyalgia-patients.php?aid=9124](http://www.archivesofmedicine.com/medicine/reduction-in-parasympathetic-autonomic-nervous-system-function-in-fibromyalgia-patients.php?aid=9124)
- 418 9. Riva R, Mork PJ, Westgaard RH, Rø M, Lundberg U. Fibromyalgia Syndrome is Associated

- 419 with Hypocortisolism. *IntJ Behav Med.* 2010;17:223–33.
- 420 10. Ahmad AH, Zakaria R. Pain in Times of Stress. *Malays J Med Sci* [Internet]. 2015 Dec [cited  
421 2017 Dec 10];22(Spec Issue):52–61. Available from:  
422 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27006638>
- 423 11. Okifuji A, Hare B. The association between chronic pain and obesity. *J Pain Res* [Internet].  
424 2015 Jul;8:399. Available from:  
425 <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4508090&tool=pmcentrez&render>  
426 [type=abstract](http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4508090&tool=pmcentrez&render)
- 427 12. Wright LJ, Schur E, Noonan C, Ahumada S, Buchwald D, Afari N. Chronic Pain, Overweight,  
428 and Obesity: Findings from a Community-Based Twin Registry. *J Pain.* 2010;11(March  
429 2010):628–35.
- 430 13. Ursini F, Naty S, Grembiale RD. Fibromyalgia and obesity: The hidden link. *Rheumatol Int.*  
431 2011;31(11):1403–8.
- 432 14. Lo Sauro C, Ravaldi C, Cabras PL, Faravelli C, Ricca V. Stress, hypothalamic-pituitary-  
433 adrenal axis and eating disorders. *Neuropsychobiology.* 2008;57(3):95–115.
- 434 15. Bartholdy S, Rennalls S, Danby H, Jacques C, Campbell IC, Schmidt U, et al. Temporal  
435 Discounting and the Tendency to Delay Gratification across the Eating Disorder Spectrum.  
436 *Eur Eat Disord Rev.* 2017;25(5):344–50.
- 437 16. Monteleone AM, Castellini G, Volpe U, Ricca V, Lelli L, Monteleone P, et al.  
438 Neuroendocrinology and brain imaging of reward in eating disorders: A possible key to the  
439 treatment of anorexia nervosa and bulimia nervosa. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol*  
440 *Psychiatry* [Internet]. 2017;80:132–42. Available from:  
441 <http://dx.doi.org/10.1016/j.pnpbp.2017.02.020>
- 442 17. Zanette SA, Dussan-Sania JA, Souza A, Deitos A, Torres ILS, Caumo W. Higher Serum  
443 S100B and BDNF Levels are Correlated with a Lower Pressure-Pain Threshold in  
444 Fibromyalgia. *Mol Pain* [Internet]. 2014 Aug 14;10(1):1744-8069-10–46. Available from:  
445 <http://journals.sagepub.com/doi/10.1186/1744-8069-10-46>
- 446 18. Xu B, Goulding EH, Zang K, Cepoi D, Cone RD, Jones KR, et al. Brain-derived neurotrophic  
447 factor regulates energy balance downstream of melanocortin-4 receptor. *Nat Neurosci*  
448 [Internet]. 2003 Jul 8 [cited 2017 Nov 27];6(7):736–42. Available from:  
449 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12796784>

- 450 19. Marosi K, Mattson MP. BDNF mediates adaptive brain and body responses to energetic  
451 challenges. *Trends Endocrinol Metab* [Internet]. 2014;25(2):89–98. Available from:  
452 <http://dx.doi.org/10.1016/j.tem.2013.10.006>
- 453 20. Berton O. Essential Role of BDNF in the Mesolimbic Dopamine Pathway in Social Defeat  
454 Stress. *Science* (80- ) [Internet]. 2006;311(5762):864–8. Available from:  
455 <http://www.sciencemag.org/cgi/doi/10.1126/science.1120972>
- 456 21. Buckman LB, Anderson-baucum EK, Hasty AH, Lj K, Buckman LB, Anderson-baucum EK,  
457 et al. Regulation of S100B in white adipose tissue by obesity in mice Regulation of S100B in  
458 white adipose tissue by obesity in mice. *Adipocyte*. 2014;3(November):214–20.
- 459 22. Steiner J, Schiltz K, Walter M, Wunderlich MT, Keilhoff G, Brisch R, et al. S100B serum  
460 levels are closely correlated with body mass index: An important caveat in neuropsychiatric  
461 research. *Psychoneuroendocrinology* [Internet]. 2010 Feb [cited 2017 Nov 13];35(2):321–4.  
462 Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19674846>
- 463 23. Yau YHC, Potenza MN. Stress and eating behaviors. *Minerva Endocrinol*. 2013;38(3):255–  
464 67.
- 465 24. Sominsky L, Spencer SJ. Eating behavior and stress: A pathway to obesity. *Front Psychol*.  
466 2014;5(MAY):1–8.
- 467 25. Blümel JE, Arteaga E, Mezones-Holguín E, Zúñiga MC, Witis S, Vallejo MS, et al. Obesity is  
468 associated with a higher prevalence of musculoskeletal pain in middle-aged women. *Gynecol*  
469 *Endocrinol* [Internet]. 2017 May 4 [cited 2017 Dec 9];33(5):378–82. Available from:  
470 <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/09513590.2016.1269741>
- 471 26. Katz RS. Leptin, a Hypothalamic Signaling Hormone, Is Elevated in Fibromyalgia Patients  
472 [abstract]. *Arthritis Rheumatol*. 2017;69(suppl 10).
- 473 27. Rosenbaum M, Leibel RL. Role of leptin in energy homeostasis in humans. *J Endocrinol*  
474 [Internet]. 2014 Oct [cited 2017 Dec 9];223(1):T83-96. Available from:  
475 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25063755>
- 476 28. Friedman JM, Halaas JL. Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature*.  
477 1998;395(October):763–70.
- 478 29. Wilding JPH. Neuropeptides and appetite control. *Diabet Med* [Internet]. 2002 Aug 1 [cited  
479 2017 Dec 9];19(8):619–27. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1046/j.1464->

- 480 5491.2002.00790.x
- 481 30. Homann D, Louzada FM, Góes SM, Roizenblatt S, Lopes AL, De Oliveira ÁR, et al. Acylated  
482 ghrelin: A potential marker for fibromyalgia? *Eur J Pain (United Kingdom)*. 2013;17(8):1216–  
483 24.
- 484 31. Homann D, Carvalho HM, Stefanello JMF, Góes SM, Lopes AL, de Oliveira ÁR, et al.  
485 Hyperleptinemia independent of body adiposity in women with fibromyalgia. *Rheumatol Int*  
486 [Internet]. 2014 Nov 27;34(11):1593–8. Available from:  
487 <http://link.springer.com/10.1007/s00296-014-2988-0>
- 488 32. Ablin JN, Aronov N, Shimon I, Kanety H, Pariente C, Aloush V, et al. Evaluation of leptin  
489 levels among fibromyalgia patients before and after three months of treatment, in comparison  
490 with healthy controls. *Pain Res Manag [Internet]*. 2012 [cited 2017 Dec 9];17(2):89–92.  
491 Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22518370>
- 492 33. Olama SM, Elsaid TO, El-Arman M. Serum Leptin in Egyptian patients with fibromyalgia  
493 syndrome: Relation to disease severity. *Int J Rheum Dis*. 2013;16(5):583–9.
- 494 34. Paiva ES, Andretta A, Batista ED, Lobo MMT, Miranda RC de, Nisihara R, et al. Serum  
495 levels of leptin and adiponectin and clinical parameters in women with fibromyalgia and  
496 overweight/obesity. *Arch Endocrinol Metab [Internet]*. 2017;10(ahead):0–0. Available from:  
497 [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S2359-  
498 39972017005001116&lng=en&nrm=iso&tlng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2359-39972017005001116&lng=en&nrm=iso&tlng=en)
- 499 35. Okifuji A, Bradshaw DH, Olson C. Evaluating obesity in fibromyalgia: neuroendocrine  
500 biomarkers, symptoms, and functions. *Clin Rheumatol [Internet]*. 2009 Apr [cited 2017 Dec  
501 9];28(4):475–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19172342>
- 502 36. Kim C-H, Luedtke CA, Vincent A, Thompson JM, Oh TH. Association of body mass index  
503 with symptom severity and quality of life in patients with fibromyalgia. *Arthritis Care Res*  
504 (Hoboken) [Internet]. 2012 Feb [cited 2017 Dec 9];64(2):222–8. Available from:  
505 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21972124>
- 506 37. Adam TC, Epel ES. Stress, eating and the reward system. *Physiol Behav*. 2007;91(4):449–58.
- 507 38. Janke EA, Jones E, Hopkins CM, Ruggieri M, Hruska A. Catastrophizing and anxiety  
508 sensitivity mediate the relationship between persistent pain and emotional eating. *Appetite*  
509 [Internet]. 2016;103:64–71. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.appet.2016.03.022>



- 510 39. Clauw DJ. Fibromyalgia A Clinical Review. JAMA. 2015;311(15):1547–55.
- 511 40. World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki. JAMA  
512 [Internet]. 2013 Nov 27 [cited 2017 Nov 29];310(20):2191. Available from:  
513 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24141714>
- 514 41. Craig CL, Marshall AL, Sjöström M, Bauman AE, Booth ML, Ainsworth BE, et al.  
515 International physical activity questionnaire: 12-Country reliability and validity. Med Sci  
516 Sports Exerc. 2003;35(8):1381–95.
- 517 42. Sehn F, Chachamovich E, Vidor LP, Dall-Agnol L, de Souza ICC, Torres ILS, et al. Cross-  
518 Cultural Adaptation and Validation of the Brazilian Portuguese Version of the Pain  
519 Catastrophizing Scale. Pain Med. 2012;13(11):1425–35.
- 520 43. Sullivan MJL, Bishop SR, Pivik J. The pain catastrophizing scale: development and  
521 validation. Psychol Assess. 1995;7(4):524.
- 522 44. Craner JR, Gilliam WP, Sperry JA. Rumination, Magnification, and Helplessness. Clin J Pain  
523 [Internet]. 2016 Dec;32(12):1028–35. Available from:  
524 [http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00002508-](http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00002508-201612000-00002)  
525 [201612000-00002](http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00002508-201612000-00002)
- 526 45. Caumo W, Antunes L, Lorenzzi Elkfury J, Herbstrith E, Busanello Sipmann R, Souza A, et al.  
527 The Central Sensitization Inventory validated and adapted for a Brazilian population:  
528 psychometric properties and its relationship with brain-derived neurotrophic factor. J Pain Res  
529 [Internet]. 2017 Sep;Volume 10:2109–22. Available from: [https://www.dovepress.com/the-](https://www.dovepress.com/the-central-sensitization-inventory-validated-and-adapted-for-a-brazil-peer-reviewed-article-JPR)  
530 [central-sensitization-inventory-validated-and-adapted-for-a-brazil-peer-reviewed-article-JPR](https://www.dovepress.com/the-central-sensitization-inventory-validated-and-adapted-for-a-brazil-peer-reviewed-article-JPR)
- 531 46. Mayer TG, Neblett R, Cohen H, Howard KJ, Choi YH, Williams MJ, et al. The Development  
532 and Psychometric Validation of the Central Sensitization Inventory. Pain Pract [Internet].  
533 2012;12(4):276–85. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1533-2500.2011.00493.x>
- 534 47. Gomes-Oliveira MH, Gorenstein C, Neto FL, Andrade LH, Wang YP. Validation of the  
535 Brazilian Portuguese Version of the Beck Depression Inventory-II in a community sample.  
536 Rev Bras Psiquiatr. 2012;34(4):389–94.
- 537 48. Lecrubier Y, Sheehan D, Hergueta T, Weiller E. The MINI international neuropsychiatric  
538 interview. Eur Psychiatry [Internet]. 1998 Jan;13(20):198s. Available from:  
539 <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0924933899802399>

- 540 49. Amorim P. Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI): validação de entrevista  
541 breve para diagnóstico de transtornos mentais. Rev Bras Psiquiatr [Internet]. 2000;22(3):106–  
542 15. Available from: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1516-](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-44462000000300003&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt)  
543 [44462000000300003&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-44462000000300003&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt)
- 544 50. Buysse DJ, Reynolds CF, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh Sleep Quality  
545 Index: a new instrument for psychiatric practice and research. Psychiatry Res [Internet]. 1989  
546 May [cited 2017 Nov 29];28(2):193–213. Available from:  
547 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2748771>
- 548 51. Bertolazi AN, Fagundes SC, Hoff LS, Dartora EG, da Silva Miozzo IC, de Barba MEF, et al.  
549 Validation of the Brazilian Portuguese version of the Pittsburgh Sleep Quality Index. Sleep  
550 Med. 2011;12(1):70–5.
- 551 52. WHO. Obesity: preventing and managing the global epidemic. World Health Organization;  
552 2000.
- 553 53. Bener A, Yousafzai MT, Darwish S, Al-Hamaq AOAA, Nasralla EA, Abdul-Ghani M.  
554 Obesity Index That Better Predict Metabolic Syndrome: Body Mass Index, Waist  
555 Circumference, Waist Hip Ratio, or Waist Height Ratio. J Obes [Internet]. 2013 [cited 2017  
556 Nov 29];2013:1–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24000310>
- 557 54. de Medeiros ACQ, Yamamoto ME, Pedrosa LFC, Hutz CS. The Brazilian version of the  
558 three-factor eating questionnaire-R21: psychometric evaluation and scoring pattern. Eat  
559 Weight Disord. 2017;22(1):169–75.
- 560 55. Machado PPP, Martins C, Vaz AR, Conceição E, Bastos AP, Gonçalves S. Eating disorder  
561 examination questionnaire: Psychometric properties and norms for the Portuguese population.  
562 Eur Eat Disord Rev. 2014;22(6):448–53.
- 563 56. Cooper Z, Cooper PJ, Fairburn CG. The validity of the eating disorder examination and its  
564 subscales. Br J Psychiatry [Internet]. 1989 Jun [cited 2017 Nov 29];154:807–12. Available  
565 from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2597887>
- 566 57. Jauch-Chara K, Kistenmacher A, Herzog N, Schwarz M, Schweiger U, Oltmanns KM.  
567 Repetitive electric brain stimulation reduces food intake in humans. Am J Clin Nutr [Internet].  
568 2014 Oct 1 [cited 2017 Nov 29];100(4):1003–9. Available from:  
569 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25099550>
- 570 58. Schestatsky P, Stefani LC, Sanches PR, Silva Júnior DP da, Torres ILS, Dall-Agnol L, et al.

- 571 Validation of a Brazilian quantitative sensory testing (QST) device for the diagnosis of small  
572 fiber neuropathies. *Arq Neuropsiquiatr.* 2011;69(6):943–8.
- 573 59. Caumo W, Deitos A, Carvalho S, Leite J, Carvalho F, Dussán-Sarria JA, et al. Motor Cortex  
574 Excitability and BDNF Levels in Chronic Musculoskeletal Pain According to Structural  
575 Pathology. *Front Hum Neurosci* [Internet]. 2016 Jul 15;357(10):1–15. Available from:  
576 <http://journal.frontiersin.org/Article/10.3389/fnhum.2016.00357/abstract>
- 577 60. Tousignant-Laflamme Y, Pagé S, Goffaux P, Marchand S. An experimental model to measure  
578 excitatory and inhibitory pain mechanisms in humans. *Brain Res* [Internet]. 2008 [cited 2017  
579 Oct 26];1230:73–9. Available from:  
580 [https://s3.amazonaws.com/academia.edu.documents/46047661/An\\_experimental\\_model\\_to\\_m  
581 easure\\_excitatory\\_and\\_inhibitory\\_pain\\_mechanisms\\_in\\_humans\\_20160529-9895-  
582 1qob955.pdf?AWSAccessKeyId=AKIAIWOWYYGZ2Y53UL3A&Expires=1509037323&Si  
583 gnature=IzIEgl2%2B504dstIN6sq2Rv%2B0hEM%3D&response-content-disposition=inl](https://s3.amazonaws.com/academia.edu.documents/46047661/An_experimental_model_to_measure_excitatory_and_inhibitory_pain_mechanisms_in_humans_20160529-9895-1qob955.pdf?AWSAccessKeyId=AKIAIWOWYYGZ2Y53UL3A&Expires=1509037323&Signature=IzIEgl2%2B504dstIN6sq2Rv%2B0hEM%3D&response-content-disposition=inl)
- 584 61. Schoen CJ, Ablin JN, Ichesco E, Bhavsar RJ, Kochlefl L, Harris RE, et al. A novel paradigm  
585 to evaluate conditioned pain modulation in fibromyalgia. *J Pain Res.* 2016;9:711–9.
- 586 62. Wood PB, Glabus MF, Simpson R, Patterson JC. Changes in Gray Matter Density in  
587 Fibromyalgia: Correlation With Dopamine Metabolism. *J Pain* [Internet]. 2009 Jun 1 [cited  
588 2017 Dec 12];10(6):609–18. Available from:  
589 <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1526590009000078>
- 590 63. Wood PB, Schweinhardt P, Jaeger E, Dagher A, Hakyemez H, Rabiner EA, et al.  
591 Fibromyalgia patients show an abnormal dopamine response to pain. *Eur J Neurosci*  
592 [Internet]. 2007 Jun 1 [cited 2017 Dec 12];25(12):3576–82. Available from:  
593 <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1460-9568.2007.05623.x>
- 594 64. da Silva Torres IL, Bonan CD, Crema L, De Leon Nunes M, Battastini AMO, Sarkis JJF, et al.  
595 Effect of drugs active at adenosine receptors upon chronic stress-induced hyperalgesia in rats.  
596 *Eur J Pharmacol* [Internet]. 2003 Nov 28 [cited 2017 Dec 10];481(2–3):197–201. Available  
597 from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14642786>
- 598 65. Gambarana C, Masi F, Tagliamonte A, Scheggi S, Ghiglieri O, De Montis MG. A chronic  
599 stress that impairs reactivity in rats also decreases dopaminergic transmission in the nucleus  
600 accumbens: a microdialysis study. *J Neurochem* [Internet]. 1999 May [cited 2017 Dec  
601 10];72(5):2039–46. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10217282>

- 602 66. Albrecht DS, MacKie PJ, Kareken DA, Hutchins GD, Chumin EJ, Christian BT, et al.  
603 Differential dopamine function in fibromyalgia. *Brain Imaging Behav* [Internet]. 2016 Sep 24  
604 [cited 2017 Dec 12];10(3):829–39. Available from: [http://link.springer.com/10.1007/s11682-](http://link.springer.com/10.1007/s11682-015-9459-4)  
605 [015-9459-4](http://link.springer.com/10.1007/s11682-015-9459-4)
- 606 67. McCracken LM, Iverson GL. Predicting complaints of impaired cognitive functioning in  
607 patients with chronic pain. *J Pain Symptom Manage* [Internet]. 2001 May [cited 2017 Dec  
608 12];21(5):392–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11369160>
- 609 68. Williams DA, Clauw DJ, Glass JM. Perceived Cognitive Dysfunction in Fibromyalgia  
610 Syndrome. *J Musculoskelet Pain* [Internet]. 2011 Apr 23 [cited 2017 Dec 12];19(2):66–75.  
611 Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/10582452.2011.558989>
- 612 69. Corwin RLW, Wojnicki FHE, Zimmer DJ, Babbs RK, McGrath LE, Olivos DR, et al. Binge-  
613 type eating disrupts dopaminergic and GABAergic signaling in the prefrontal cortex and  
614 ventral tegmental area. *Obesity*. 2016;24(10):2118–25.
- 615 70. Volkow ND, Wang G-J, Baler RD. Reward, dopamine and the control of food intake:  
616 implications for obesity. *Trends Cogn Sci* [Internet]. 2011 Jan [cited 2017 Dec 12];15(1):37–  
617 46. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21109477>
- 618 71. Peters SK, Dunlop K, Downar J. Cortico-Striatal-Thalamic Loop Circuits of the Salience  
619 Network: A Central Pathway in Psychiatric Disease and Treatment. *Front Syst Neurosci*  
620 [Internet]. 2016 Dec 27;10(December):1–23. Available from:  
621 <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fnsys.2016.00104/full>
- 622 72. Grabenhorst F, Rolls ET. Value, pleasure and choice in the ventral prefrontal cortex. *Trends*  
623 *Cogn Sci* [Internet]. 2011 Feb [cited 2017 Dec 12];15(2):56–67. Available from:  
624 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21216655>
- 625 73. Lamm C, Decety J, Singer T. Meta-analytic evidence for common and distinct neural  
626 networks associated with directly experienced pain and empathy for pain. *Neuroimage*  
627 [Internet]. 2011 Feb 1 [cited 2017 Dec 12];54(3):2492–502. Available from:  
628 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20946964>
- 629 74. Etkin A, Egner T, Kalisch R. Emotional processing in anterior cingulate and medial prefrontal  
630 cortex. *Trends Cogn Sci* [Internet]. 2011 Feb [cited 2017 Dec 12];15(2):85–93. Available  
631 from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21167765>
- 632 75. Avena NM, Bocarsly ME. Dysregulation of brain reward systems in eating disorders:

- 633 Neurochemical information from animal models of binge eating, bulimia nervosa, and  
634 anorexia nervosa. *Neuropharmacology* [Internet]. 2012 Jul [cited 2017 Dec 10];63(1):87–96.  
635 Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22138162>
- 636 76. Volkow ND, Baler RD. NOW vs LATER brain circuits: implications for obesity and  
637 addiction. *Trends Neurosci* [Internet]. 2015 Jun [cited 2017 Dec 12];38(6):345–52. Available  
638 from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25959611>
- 639 77. Collo G, Cavalleri L, Spano PF. Structural plasticity in mesencephalic dopaminergic neurons  
640 produced by drugs of abuse: Critical role of BDNF and dopamine. *Front Pharmacol*.  
641 2014;5(NOV):1–7.
- 642 78. Numan S, Seroogy KB. Expression of trkB and trkC mRNAs by adult midbrain dopamine  
643 neurons: A double-label in situ hybridization study. *J Comp Neurol* [Internet]. 1999 Jan 18  
644 [cited 2017 Dec 13];403(3):295–308. Available from:  
645 [http://doi.wiley.com/10.1002/%28SICI%291096-  
646 9861%2819990118%29403%3A3%3C295%3A%3AAID-CNE2%3E3.0.CO%3B2-L](http://doi.wiley.com/10.1002/%28SICI%291096-9861%2819990118%29403%3A3%3C295%3A%3AAID-CNE2%3E3.0.CO%3B2-L)
- 647 79. Okazawa H, Murata M, Watanabe M, Kamei M, Kanazawa I. Dopaminergic stimulation up-  
648 regulates the in vivo expression of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in the striatum.  
649 *FEBS Lett* [Internet]. 1992 Nov 23 [cited 2017 Dec 13];313(2):138–42. Available from:  
650 <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/001457939281430T>
- 651 80. Numan S, Lane-Ladd SB, Zhang L, Lundgren KH, Russell DS, Seroogy KB, et al. Differential  
652 regulation of neurotrophin and trk receptor mRNAs in catecholaminergic nuclei during  
653 chronic opiate treatment and withdrawal. *J Neurosci* [Internet]. 1998 Dec 15 [cited 2017 Dec  
654 13];18(24):10700–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9852605>
- 655 81. Nestler EJ. Cellular basis of memory for addiction. *Dialogues Clin Neurosci* [Internet]. 2013  
656 Dec [cited 2017 Dec 13];15(4):431–43. Available from:  
657 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24459410>
- 658 82. Suwa M, Kishimoto H, Nofuji Y, Nakano H, Sasaki H, Radak Z, et al. Serum brain-derived  
659 neurotrophic factor level is increased and associated with obesity in newly diagnosed female  
660 patients with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism* [Internet]. 2006 Jul [cited 2017 Dec  
661 13];55(7):852–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16784955>
- 662 83. Monteleone P, Tortorella A, Martiadis V, Serritella C, Fuschino A, Maj M. Opposite Changes  
663 in the Serum Brain-Derived Neurotrophic Factor in Anorexia Nervosa and Obesity.

- 664 Psychosom Med [Internet]. 2004 Sep [cited 2017 Dec 13];66(5):744–8. Available from:  
665 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15385700>
- 666 84. Kernie SG, Liebl DJ, Parada LF. BDNF regulates eating behavior and locomotor activity in  
667 mice. EMBO J [Internet]. 2000 Mar 15 [cited 2017 Dec 13];19(6):1290–300. Available from:  
668 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10716929>
- 669 85. Lyons WE, Mamounas LA, Ricaurte GA, Coppola V, Reid SW, Bora SH, et al. Brain-derived  
670 neurotrophic factor-deficient mice develop aggressiveness and hyperphagia in conjunction  
671 with brain serotonergic abnormalities. Proc Natl Acad Sci U S A [Internet]. 1999 Dec 21  
672 [cited 2017 Dec 13];96(26):15239–44. Available from:  
673 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10611369>
- 674 86. Rios M, Fan G, Fekete C, Kelly J, Bates B, Kuehn R, et al. Conditional Deletion Of Brain-  
675 Derived Neurotrophic Factor in the Postnatal Brain Leads to Obesity and Hyperactivity. Mol  
676 Endocrinol [Internet]. 2001 Oct [cited 2017 Dec 13];15(10):1748–57. Available from:  
677 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11579207>
- 678 87. Rutters F, Fleur S La, Lemmens S. The Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis , Obesity , and  
679 Chronic Stress Exposure : Foods and HPA Axis. Curr Obes Rep. 2012;1:199–207.
- 680 88. Hirotsu C, Tufik S, Andersen ML. Interactions between sleep, stress, and metabolism: From  
681 physiological to pathological conditions. Sleep Sci [Internet]. 2015;8(3):143–52. Available  
682 from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.slsci.2015.09.002>
- 683 89. Senna MK, Ahmad HS, Fathi W. Depression in obese patients with primary fibromyalgia: the  
684 mediating role of poor sleep and eating disorder features. Clin Rheumatol [Internet]. 2013 Mar  
685 4;32(3):369–75. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s10067-012-2132-z>
- 686 90. Lowe MR, Butryn ML. Hedonic hunger: A new dimension of appetite? Physiol Behav  
687 [Internet]. 2007 Jul 24 [cited 2017 Dec 13];91(4):432–9. Available from:  
688 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17531274>

689

Table 1. Demographic and Clinical characteristics (n=39).

|                                                          | Control<br>(n=19) | Fibromyalgia<br>(n=20) | <i>p</i> |
|----------------------------------------------------------|-------------------|------------------------|----------|
| <b>Demographic</b>                                       |                   |                        |          |
| Age <sup>o</sup> (years)                                 | 50 (40 - 55)      | 50.5 (46 - 55)         | 0.92     |
| Body weight* (Kg)                                        | 71.2 (± 12.6)     | 69.8 (± 13.1)          | 0.73     |
| Height* (m)                                              | 1.63 (± 0.6)      | 1.59 (± 0.7)           | 0.10     |
| BMI <sup>o*</sup> (Kg/m <sup>2</sup> )                   | 26.9 (± 4.6)      | 27.5 (± 4.7)           | 0.67     |
| Waist circumference <sup>o</sup> (cm)                    | 94.5 (85 - 104)   | 92.2 (84 - 105)        | 0.81     |
| Level of education* (years)                              | 15 (± 4.7)        | 11.3 (± 4.9)           | 0.02     |
| International Physical Activity Questionnaire – IPAQ – L |                   |                        |          |
| MET <sup>€</sup> walking <sup>o</sup> (min/week)         | 528 (248 - 1617)  | 742.5 (107 - 1448)     | 0.75     |
| MET <sup>€</sup> moderate <sup>o</sup> (min/week)        | 840 (360 - 1540)  | 495 (135 - 2055)       | 0.60     |
| <b>Clinical</b>                                          |                   |                        |          |
| Beck Depression Inventory – BDI – II <sup>o</sup>        | 2 (1 - 7)         | 26.5 (19 - 34)         | < 0.001  |
| Pain Catastrophizing Scale - PCS <sup>o</sup>            | 6 (1 - 22)        | 37 (23 - 42)           | < 0.001  |
| PCS – Rumination <sup>o</sup>                            | 1 (0 - 10)        | 11.5 (8 - 14)          | 0.001    |
| PCS – Magnification <sup>o</sup>                         | 1 (0 - 4)         | 9 (4 - 11)             | < 0.001  |
| PCS – Helplessness <sup>o</sup>                          | 4 (1 - 9)         | 16 (10 - 19)           | < 0.001  |
| State-Trait Anxiety Inventory – STAI*                    |                   |                        |          |
| STAI – State*                                            | 21.2 (± 4.1)      | 35.3 (± 7.4)           | < 0.001  |
| STAI – Trait*                                            | 18.3 (± 4.3)      | 26.4 (± 5.4)           | < 0.001  |
| BPCSI <sup>£*</sup>                                      | 20.0 (± 10.1)     | 57.3 (± 13.7)          | < 0.001  |
| Pittsburgh Sleep Quality Index – PSQI <sup>o</sup>       | 3 (2 - 5)         | 11.5 (9 - 14)          | < 0.001  |
| <b>Biochemical</b>                                       |                   |                        |          |
| Serum BDNF*                                              | 23.7 (± 6.2)      | 27.5 (± 4.1)           | 0.029    |
| Serum Leptin*                                            | 38.9 (± 17.0)     | 32.5 (± 15.5)          | 0.22     |
| Serum S100B*                                             | 28.4 (± 5.8)      | 36.0 (± 14.6)          | 0.042    |
| Serum Estradiol <sup>o</sup>                             | 5 (5 - 36)        | 5 (5 - 58)             | 1.00     |
| <b>Measures of pain</b>                                  |                   |                        |          |
| Quantitative Sensory Testing – QST: Warm*                | 34.2 (± 1.8)      | 33.6 (± 1.1)           | 0.2      |
| QST: Heat Pain threshold*                                | 40.2 (± 3.2)      | 36.8 (± 2.3)           | 0.001    |
| QST: Pain tolerance*                                     | 47.0 (± 3.4)      | 44.7 (± 3.6)           | 0.04     |
| NPS during CPM – Task <sup>¥o</sup>                      | -4.4 (-6 - -4)    | -2.8 (-3 - 0)          | < 0.001  |

<sup>o</sup>Body Mass Index; <sup>€</sup> Metabolic Equivalent of Task; <sup>£</sup> Brazilian Portuguese Central Sensitization Inventory; <sup>¥</sup> Numerical Pain Scale during Conditioned Pain Modulation – task. \* Parametric data were assessed by Student's T Test for independent samples, values represented by mean and standard deviation (SD). <sup>o</sup> Mann-Whitney U Test was performed in non-parametric data, values represented as median and P25 - P75.

Table 2. Eating Psychopathology

| <i>Dependent Variables</i>                                                                | Type III Sum of Squares | df | Mean Square | F     | <i>p</i> | Partial Eta Squared |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|----|-------------|-------|----------|---------------------|
| <b><i>Three Factor Eating Questionnaire Domains – TFEQ</i></b>                            |                         |    |             |       |          |                     |
| Cognitive Restraint - TFEq                                                                | 430.556 <sup>a</sup>    | 3  | 143.519     | 0.473 | 0.703    | 0.039               |
| Uncontrolled Eating- TFEq                                                                 | 2179.184 <sup>b</sup>   | 3  | 726.395     | 2.448 | 0.080    | 0.173               |
| Emotional Eating - TFEq                                                                   | 7698.439 <sup>c</sup>   | 3  | 2566.146    | 3.975 | 0.015    | 0.254               |
| <b><i>Eating Disorder Examination Domains – EDEq</i></b>                                  |                         |    |             |       |          |                     |
| Restraint - EDEq                                                                          | 10.877 <sup>d</sup>     | 3  | 3.626       | 2.712 | 0.060    | 0.189               |
| Eating Concern - EDEq                                                                     | 7.186 <sup>e</sup>      | 3  | 2.395       | 2.988 | 0.044    | 0.204               |
| Shape Concern - EDEq                                                                      | 39.291 <sup>f</sup>     | 3  | 13.097      | 8.205 | 0.000    | 0.413               |
| Weight Concern - EDEq                                                                     | 24.013 <sup>g</sup>     | 3  | 8.004       | 4.772 | 0.007    | 0.290               |
| <b><i>Hunger, Satiety and Appetite rated by Numerical Rating Scale – NRS (0 – 10)</i></b> |                         |    |             |       |          |                     |
| Feeling of hunger                                                                         | 49.446 <sup>h</sup>     | 3  | 16.482      | 3.043 | 0.042    | 0.207               |
| Hunger scores                                                                             | 31.772 <sup>i</sup>     | 3  | 10.591      | 1.399 | 0.260    | 0.107               |
| Satiety Scores                                                                            | 20.008 <sup>j</sup>     | 3  | 6.669       | 3.115 | 0.038    | 0.211               |
| Appetite to unspecific foods                                                              | 50.616 <sup>k</sup>     | 3  | 16.872      | 1.870 | 0.153    | 0.138               |
| Appetite to sweet foods                                                                   | 25.982 <sup>l</sup>     | 3  | 8.661       | 0.777 | 0.515    | 0.062               |
| Appetite to savory foods                                                                  | 28.073 <sup>m</sup>     | 3  | 9.358       | 1.751 | 0.175    | 0.131               |

Model adjusted to BDI scores and serum leptin levels.

aR Squared = .039 (Adjusted R Squared = -.043); bR Squared = .173 (Adjusted R Squared = .103);  
cR Squared = .254 (Adjusted R Squared = .190); dR Squared = .189 (Adjusted R Squared = .119);  
eR Squared = .204 (Adjusted R Squared = .136) fR Squared = .413 (Adjusted R Squared = .363);  
gR Squared = .290 (Adjusted R Squared = .229); hR Squared = .207 (Adjusted R Squared = .139);  
iR Squared = .211 (Adjusted R Squared = .143); jR Squared = .211 (Adjusted R Squared = .143);  
kR Squared = .138 (Adjusted R Squared = .064); lR Squared = .062 (Adjusted R Squared = -.018);  
mR Squared = .131 (Adjusted R Squared = .056).



Figure 1. Serum Biomarkers: leptin, BDNF and S100B

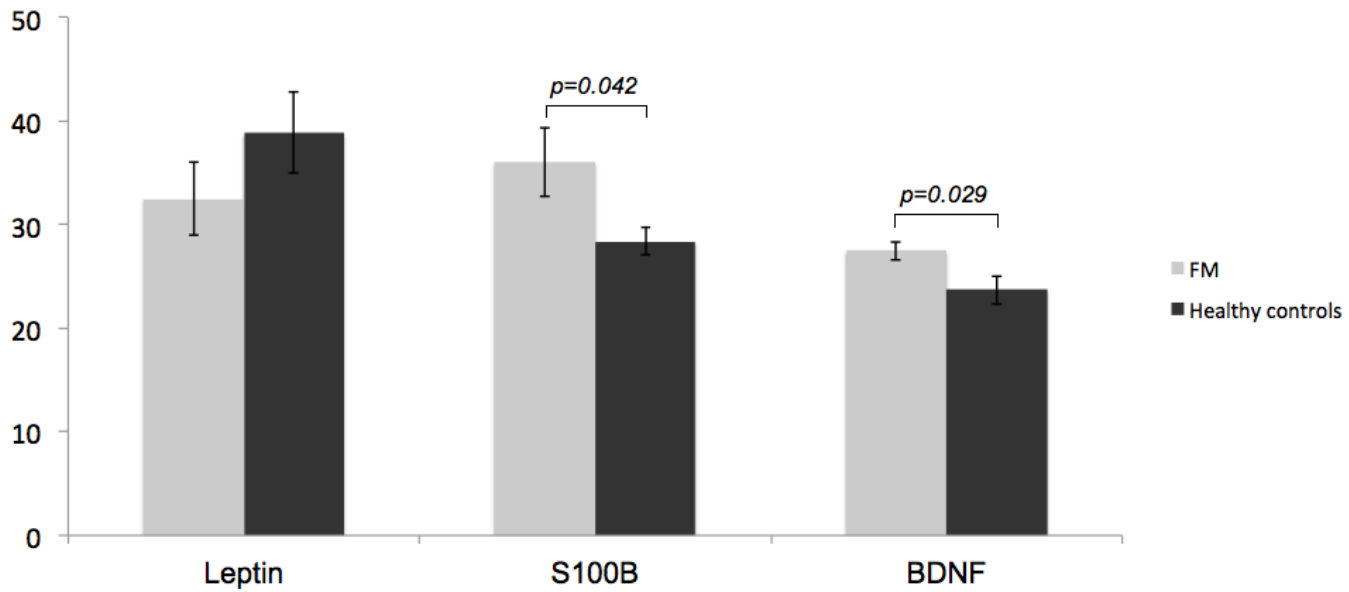


Figure 1. Comparisons of serum biomarkers (leptin, BDNF and S100B) between Fibromyalgia (n=20) and Control (n=19) groups. \* P < 0.05, considering estimated marginal means covered by BDNF, S100B e Leptin from the Student's T – Test

## **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Neste estudo, observou-se que as pacientes com fibromialgia, comparadas aos seus controles saudáveis, pareados por idade e circunferência abdominal, apresentaram maiores níveis de alimentação emocional, preocupação com alimentação, forma corporal e peso, evidenciados pelas ferramentas TFEQ-21 e EDE-Q. Ademais, evidenciamos no grupo dos pacientes com fibromialgia a presença de maior sensação de fome, ou seja, diferentemente da fome fisiológica, esses pacientes manifestaram uma elevada magnificação da percepção da fome e de menor índice de saciedade.

O racional que estrutura esta pesquisa baseou-se na compreensão da dor crônica e da obesidade como processos de plasticidade mal adaptativos, com variado grau inflamatório, cuja fisiopatologia neurobiológica sustenta e compromete o curso clínico de ambas as doenças. Portanto, exploramos a relação de biomarcadores associados ao processo de neuroplasticidade a medidas psicofísicas de fome, apetite e saciedade e domínios do comportamento alimentar. Curiosamente, observamos uma associação inversa entre o BDNF sérico com os níveis de fome, enquanto que a proteína S100B associou-se positivamente aos níveis de fome.

Dessa forma, os resultados obtidos demonstraram que a fisiopatologia da fibromialgia cursa com um comportamento alimentar disfuncional, compatível com a psicopatologia central dos transtornos alimentares, assim como a elevada preocupação com o peso, a forma corporal e a alimentação, além da provável hiperativação de vias hedonistas do comportamento alimentar, evidenciadas pela elevada presença de alimentação emocional neste grupo. Cabe ressaltar, que os achados aqui obtidos independem de possíveis confundidores relacionados tanto ao metabolismo, quanto a

componentes psiquiátricos, uma vez que estes se mantêm preservados quando controlados para sintomatologia depressiva e níveis séricos de leptina.

Do ponto de vista clínico e epidemiológico, sabe-se do elevado comprometimento físico, psíquico e econômico impostos pela fibromialgia e pela obesidade. Portanto, é crucial uma melhor elucidação das alterações fisiopatológicas compartilhadas entre estas duas patologias.

Sendo assim, o discernimento da psicopatologia do comportamento alimentar permite viabilizar a implementação de estratégias terapêuticas de aconselhamento nutricional adequadas, as quais sejam direcionadas ao manejo dos comportamentos alimentares disfuncionais, os quais, indubitavelmente, contribuem para a cronificação do quadro e comprometem a eficácia terapêutica, conjecturada pela perda de peso e sua sustentação a médio e longo prazo.

## **PERSPECTIVAS FUTURAS**

Esse projeto faz parte de uma das linhas de pesquisa multidisciplinares que vêm sendo desenvolvidas pelo Laboratório de Dor & Neuromodulação do Hospital de clínicas de Porto Alegre – UFRGS, tendo como alvo a busca de estratégias neuromodulatórias aplicadas ao tratamento da dor e transtornos neuropsiquiátricos. Dentre as doenças de grande interesse está a FM, que como demonstrado neste estudo, tem a obesidade como uma comorbidade. Então a partir dos resultados deste estudo explanatório foi possível detectar a associação entre FM, sobrepeso e obesidade. Ao evidenciarmos que componentes relacionados à psicopatologia dos transtornos alimentares foram associados a FM, os desafios futuros estabelecem-se de modo a compreender a possível relação entre a excitabilidade cortical, já evidenciado na fibromialgia, com aspectos disfuncionais do comportamento alimentar. Portanto, elucidar a possível relação entre mudanças neuroplásticas disfuncionais do comportamento alimentar e marcadores eletrofisiológicos, bem como a inibição intracortical, a facilitação intracortical e o período silente revela-se uma alternativa promissora e fascinante.

Apesar do reconhecimento de estruturas cerebrais envolvidas no processo modulatório do comportamento alimentar disfuncional, a compreensão da obesidade e dos transtornos alimentares, no cenário científico, permanece voltada às teorias genética, metabólica e ambiental. Dentro dessa perspectiva, surge a necessidade de associar novos instrumentos direcionados a elucidar e mapear características corticais e infracorticais relacionadas à psicopatologia alimentar, as quais se utilizem da neurociência clínica. Nesse continuum, podemos ver o papel clarificador e terapêutico

de técnicas neuromodulatórias diagnósticas na identificação de comportamentos e atitudes alimentares disfuncionais.

Assim, posteriormente a neuromodulação permitirá estratégias de ação, objetivando promover a mudança de comportamento alimentar disfuncional apresentado por estes pacientes. Além disso, a concepção desse racional mostra claramente o seu papel preventivo, de forma a auxiliar na identificação precoce de casos em que a comorbidade possa ser mais grave, bem como em estratégias preventivas, com a indução de mudança de comportamento alimentar por meio de protocolos clínicos, alicerçados em técnicas de aconselhamento nutricional direcionadas às alterações comportamentais manifestadas e à combinação de técnicas neuromodulatórias em indivíduos de maior risco.