



ISSN: 2230-9926

Available online at <http://www.journalijdr.com>

IJDR

International Journal of Development Research

Vol. 12, Issue, 11, pp. 60551-60556, November, 2022

<https://doi.org/10.37118/ijdr.25687.11.2022>



RESEARCH ARTICLE

OPEN ACCESS

FIBROMIALGIA E BIOMARCADORES GENÉTICOS: REVISÃO SISTEMÁTICA

¹Beatriz Lins Pereira, ²Eduardo Miguel Morais Marques Nascimento and
³Aline Tenório Lins Carnauba

¹Discente de Medicina do Centro Universitário Cesmac, Endereço: Rua Cônego Machado, 984 –Faculdade de Medicina –Farol, Maceió-AL, Brasil; ²Discente de Medicina do Centro Universitário Cesmac, Endereço: Rua Cônego Machado, 984 –Faculdade de Medicina –Farol, Maceió-AL, Brasil; ³Pós-doutorado em Biotecnologia em Saúde pelo RENORBIO-UFAL, Endereço: Rua Cônego Machado, 984 –Faculdade de Medicina –Farol, Maceió-AL, Brasil

ARTICLE INFO

Article History:

Received 07th September, 2022

Received in revised form

28th September, 2022

Accepted 27th October, 2022

Published online 30th November, 2022

Key Words:

Fibromialgia. Diagnóstico. Genética.

ABSTRACT

Introdução: A Fibromialgia é uma síndrome complexa, de etiopatogenia desconhecida, que acomete preferencialmente mulheres, caracterizada por hiperalgesia, dor difusa e crônica. A ausência de marcadores clínicos e laboratoriais objetivos tornam o critério de diagnóstico muito subjetivo e dependente da experiência e julgamento do médico. Recentes evidências sugerem que fatores genéticos provavelmente estão envolvidos na etiologia da Fibromialgia, como o polimorfismo em genes e alterações nos MicroRNAs. O reconhecimento desses polimorfismos genéticos pode ajudar a confirmar de forma mais segura o diagnóstico. **Objetivo:** Avaliar a eficácia de biomarcadores genéticos no diagnóstico de pacientes com Fibromialgia. **Métodos:** Trata-se de uma revisão sistemática, nas quais foram realizadas buscas nas bases de dados: MEDLINE (via Pubmed), SCOPUS, Web of Science, SciELO e LILACS, e na literatura cinzenta. Foram considerados critérios de inclusão: estudos de coorte e caso controle envolvendo fibromialgia e mapeamento genético, sem restrição de idiomas ou data. Foram considerados critérios exclusão: outros tipos de estudos que não tenham base genética ou que não estejam relacionados com a fibromialgia e estudos envolvendo animais. **Resultados:** Dos 561 títulos encontrados, 367 resumos foram analisados e desses, onze textos completos foram lidos na íntegra. Após a análise, cinco artigos foram excluídos pelos critérios de elegibilidade, restando seis artigos como base da revisão. Então, houve concordância nos estudos quanto ao MicroRNA miR145-5p, no qual apresentou uma exacerbada diferença entre o grupo controle e os pacientes com Fibromialgia. Em contrapartida, não houve unanimidade entre os autores estudados quanto ao polimorfismo dos genes analisados: GABRB3, TAAR1, GBP1, RGS4, CNR1, GRIA4, rs841, rs2097903 e rs1799971. **Conclusão:** Foi observada importante alteração em um biomarcador genético em pacientes com Fibromialgia. Constatou que o micro-RNA miR145-5p apresentou uma drástica desregulação em indivíduos com Fibromialgia em relação ao grupo controle saudável em dois dos estudos analisados. No entanto, dentre todas as alterações genética exploradas, não houve concordância dos autores quanto à identificação de um biomarcador específico que seja válido para auxiliar no diagnóstico da Fibromialgia.

*Corresponding author:
Beatriz Lins Pereira

Copyright © 2022, Beatriz Lins Pereira et al. This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Citation: Beatriz Lins Pereira Eduardo Miguel Morais Marques Nascimento and Aline Tenório Lins Carnauba. "Fibromialgia e biomarcadores genéticos: revisão sistemática", International Journal of Development Research, 12, (11), 60551-60556.

INTRODUCTION

A Fibromialgia é uma síndrome complexa, de etiopatogenia desconhecida, que acomete preferencialmente mulheres, caracterizada por dor difusa, crônica e presença de áreas de hiperalgesia – *tender points* na musculatura associados frequentemente com distúrbios do sono, fadiga, cefaleia crônica, distúrbios psíquicos e intestinais funcionais (MARQUES *et al.*, 2007).

Ela se encaixa no quadro de doenças crônicas não transmissíveis, que são definidas como condições que se iniciam e evoluem lentamente as quais levam um ciclo vicioso de sintomas que resultam na perda da capacidade funcional do indivíduo. As teorias a respeito da origem da Fibromialgia têm sido frequentemente revistas, o stress crônico é apontado como importante fator desencadeante do quadro (HELFENSTEIN, 2010). Como a dor no sistema músculo esquelético é o principal sintoma desta patologia, alguns trabalhos avaliaram se a síndrome poderia ser originária de alterações no sistema músculo esquelético. Porém, a maioria dos estudos sobre o tecido muscular de

pacientes com Fibromialgia não mostram evidências de alterações morfológicas significativas (SIMMS,1998). Desse modo, a ausência de marcadores clínicos e laboratoriais objetivos, assim como falta de exames de imagens característicos, somando-se ainda ao variado quadro clínico tornam o critério de diagnóstico muito subjetivo e dependente da experiência e julgamento do médico (HELFENSTEIN, 2010). Em paralelo a isso os estudos sobre a Genética evoluem constantemente. A partir de 1972, os avanços nesta área permitiram o surgimento de uma "nova ciência", a *genética molecular* ou *engenharia genética* - um conjunto de técnicas onde um determinado fragmento de DNA (ácido desoxirribonucléico) é isolado e os genes são purificados, examinados e manipulados (GARCIA e CHAMAS, 1996). O aconselhamento genético já é uma prática realizada a cerca de 40 anos no Brasil na qual profissionais especializados realizam exames que possam detectar doenças genéticas através de análises bioquímicas e moleculares do DNA do indivíduo. Esse tipo de análise é utilizada frequentemente em casos de câncer para verificar qual a mutação associada ao tipo de câncer e a possibilidade de transmissão para as gerações futuras, e também para o aconselhamento genético pré-natal que é indicado principalmente em caso de gravidez em idade avançada, em mulheres portadoras de doenças que podem afetar o desenvolvimento do embrião e para seleção de embriões livres de patologias genéticas previamente já catalogadas (PINA-NETO,2008). Referente Fibromialgia recentes evidências genéticas sugerem que fatores genéticos provavelmente estão envolvidos na etiologia da fibromialgia e na sensibilidade à dor, além de um polimorfismo dos genes nos sistemas serotoninérgico, dopaminérgico e catecolaminérgico na etiopatogênese da patologia. Esses polimorfismos não são específicos para a Fibromialgia e são similarmente associados a condições adicionais. O modo de herança é desconhecido, mas é provavelmente poligênico. O reconhecimento desses polimorfismos genéticos pode ajudar a melhorar os pacientes com Fibromialgia e orientar uma abordagem farmacológica mais racional assim como confirmar de forma mais segura o diagnóstico (ABLIN, 2006). Portanto, o presente trabalho tem por objetivo: avaliar a eficácia de biomarcadores genéticos no diagnóstico de pacientes com Fibromialgia, a fim de proporcionar um diagnóstico mais efetivo, e não meramente clínico.

MATERIAL E MÉTODO

Trata-se de uma revisão sistemática com metanálise (quantitativo, secundário e analítico). A formulação desta revisão sistemática buscou responder a seguinte pergunta: Existe algum biomarcador genético capaz de servir como base para o diagnóstico pacientes com Fibromialgia? A revisão está relatada de acordo com os itens do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses Statement* (PRISMA) (PAGE, 2020). As estratégias objetivaram uma busca completa, incluindo descritores (DECs e MESH) e termos livres (TL), baseados nos elementos do PICO (Patient, Intervention, Comparison, Outcome) presentes no título, os quais consistem em: *fibromyalgia, genetic, epistasis, chromosome mapping, gene, genetic disorder, pain, diagnosis*. As buscas foram realizadas junho em de 2022, sendo revisadas em outubro. As seguintes bases de dados foram pesquisadas: MEDLINE (via Pubmed), *Web of Science*, *Scopus*, bases regionais (LILACS, SciELO). Além das seguintes bases de dados de literatura cinzenta: OpenGrey.eu e DissOnline.de, sem restrições de idiomas ou datas. Não houve busca manual dos artigos incluídos para evitar o risco de viés de citação (STERNE, et al., 2016). Foram considerados critérios de inclusão: estudos de coorte e caso controle envolvendo fibromialgia e terapia gênica. Foram considerados critérios de exclusão: outros tipos de estudos que não tenham base genética ou que não estejam relacionados com a fibromialgia, estudos envolvendo animais. Também foram excluídos os artigos repetidos em bases de dados diferentes. Os títulos e resumos dos artigos obtidos foram avaliados de forma independente por dois investigadores que não estavam cegos para os autores ou para os títulos dos periódicos. As divergências foram resolvidas por consenso. Nos casos no qual não houve consenso, um terceiro autor foi convocado para tomar a decisão final.

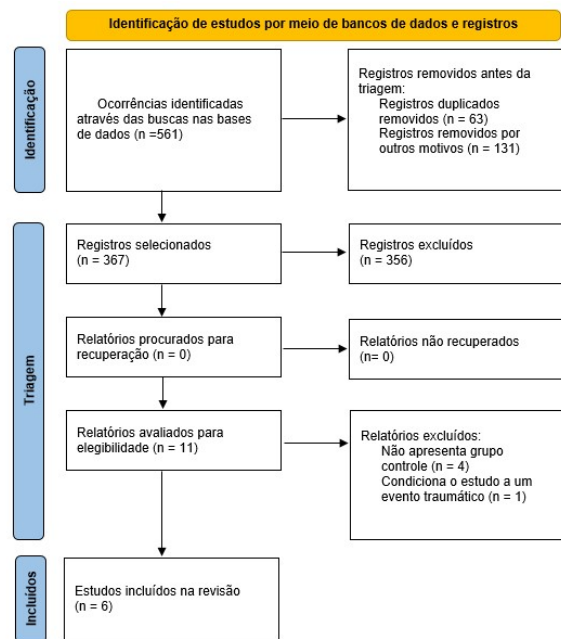


Figura 1. Fluxograma de busca e seleção de artigos

Os textos completos dos artigos potencialmente elegíveis foram adquiridos e analisados na íntegra. Foi realizada uma extração de dados, previamente definido em um formulário eletrônico com os seguintes tópicos, por exemplo: Informações básicas do estudo, Elegibilidade, Métodos, Participantes, Intervenções, Resultados, entre outros. A apresentação dos dados foi realizada considerando os dados relevantes de cada artigo e por meio de quadro a fim de facilitar a observação e o entendimento durante a apresentação e discussão dos resultados. Para analisar a qualidade dos artigos elegíveis foi utilizado o protocolo de *Newcastle – Ottawa*, sendo avaliada por dois pesquisadores de forma independente e as divergências avaliadas por consenso. A pontuação máxima a ser atingida foi de 10 pontos e os itens avaliados da escala foram: 1) Representatividade da amostra; 2) Tamanho da amostra; 3) Manejo das não respostas; 4) Apuração da exposição (fator de risco); 5) Comparabilidade, para investigar se os indivíduos em diferentes grupos de resultados são comparáveis, com base no projeto do estudo ou análise, controle dos fatores de confusão; 6) Avaliação dos resultados e 7) Teste estatístico. As evidências de biomarcador genético capaz de servir como base no diagnóstico de pacientes com Fibromialgia foi comparada por meio de metanálise. Para isso, foi utilizado como medida do efeito da diferença média entre os grupos e como método estatístico de análise um modelo de efeitos aleatórios. Um valor de α menor que 0,05 foi considerado estatisticamente significativo. Quando não foi possível obter dados adequados para análise, seguiu-se as recomendações da *Cochrane*. A heterogeneidade estatística entre os estudos e a inconsistência foram testadas pelo teste Q de *Cochrane* e pelo teste do I^2 , respectivamente ². Um valor de P inferior a 0,10 foi considerado estatisticamente significativo. Quando necessário, características do estudo consideradas potenciais fontes de heterogeneidade foram incluídas em uma análise de subgrupos. Além disso, em caso de heterogeneidade, os estudos foram removidos, um por um, para investigar se aquele estudo em particular foi a fonte de heterogeneidade. Todas as análises foram conduzidas utilizando o *software RevMan 5.3* (Computer program, Version 5.3. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2014).

RESULTADOS

Dos 561 títulos considerados relevantes a partir das buscas nas referidas bases de dados, 367 resumos foram lidos e desses, onze textos completos foram selecionados para leitura na íntegra. Após a leitura, cinco artigos foram excluídos por não se adequarem aos critérios de elegibilidade, como: não apresentar grupo controle e condicionar o estudo a um evento traumático.

Quadro 1. Características dos estudos incluídos a partir dos critérios de elegibilidade

AUTORES e ANO	TIPO DE ESTUDO	OBJETIVO	AMOSTRA	MÉTODOS	RESULTADOS
Matsuda <i>et al.</i> , 2010	CASO-CONTROLE	Caracterizar os polimorfismos dos genes do receptor de serotonina (5-HT _{2A}) e da catecolO-metiltransferase (COMT) em pacientes brasileiros com fibromialgia, a fim de avaliar sua participação na etiologia da doença.	51 pacientes 51 controles	O DNA genômico extraído de 102 amostras de sangue (51 pacientes, 51 controles) foi usado para a caracterização molecular dos polimorfismos dos genes 5-HT _{2A} e COMT, por meio de PCR-RFLP.	A análise molecular dos polimorfismos do gene 5-HT _{2A} e do polimorfismo do gene COMT não apresentaram diferença significativa entre o grupo de pacientes e o grupo controle. A frequência do genótipo L/L foi maior nos pacientes com fibromialgia.
Estevez-Lopez <i>et al.</i> , 2018	CASO-CONTROLE	Comparar as frequências genotípicas de polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) em uma amostra bem caracterizada de mulheres espanholas com fibromialgia e mulheres saudáveis sem fibromialgia.	314 pacientes 112 controles	Os participantes foram genotipados para 61 SNPs (single nucleotide polymorphism) que haviam sido anteriormente investigado em relação à suscetibilidade à fibromialgia. Foram coletadas células da mucosa bucal e realizamos Extração não orgânica de DNA (proteínase K e salting-out) Depois, foi feita uma quantificação espectrofotométrica.	Foi identificado que o rs841 (gene GCH1) e rs2097903 (gene COMT) foram associados a ter fibromialgia. Também foi confirmado que o SNP rs1799971 (gene OPRM1) parece conferir risco genético de fibromialgia.
Smith <i>et al.</i> , 2012	ESTUDO DE COORTE	Examinar 350 genes associados com Fibromialgia, usando uma abordagem genética em larga escala.	496 pacientes 348 controles	O DNA extraído do sangue total foi genotipado para a avaliação direcionada de genes envolvidos em condições de dor aguda e crônica, utilizando o Plataforma Affymetrix MegAllele. Os genótipos do painel 3.295 SNPs correspondentes a 350 genes.	A variação desses 4 genes replicados (TAAR1, RGS4, CNR1 e GRIA4) pode servir como base para o desenvolvimento de novas abordagens diagnósticas, e os produtos desses genes podem contribuir para a fisiopatologia da Fibromialgia e representar alvos potenciais para a ação terapêutica.
Masotti <i>et al.</i> , 2017	CASO-CONTROLE	Investigar os perfis de microRNA circulante (miRNA) no soro e saliva de pacientes com síndrome da fibromialgia (Fibromialgia), correlacionando seus valores de expressão com parâmetros clínicos e clínicos e sugerir um modelo matemático para o diagnóstico de Fibromialgia.	14 Pacientes 14 controles	179 miRNAs foram avaliados por qPCR por isolamento de Rna em amostras de sangue. Foram realizada análise de bioinformática em alvos de miRNA para obter os processos biológicos relevantes relacionados à síndrome de Fibromialgia.	06 miRNAs foram encontrados desregulados em pacientes com Fibromialgia em comparação com controles. 05 destes miRNAs foram incluídos em um modelo preditivo linear que atingiu uma sensibilidade muito alta (100%) e uma especificidade (83,3%). Além disso, o miR-320b apresentou uma correlação ($r = -0,608$ e $p = 0,036$) com escore ZSDS.
Cerdá-Olmedo <i>et al.</i> , 2015	CASO-CONTROLE	Identificar mudanças nos perfis de expressão de miRNAs (miRNome) desses pacientes para o desenvolvimento de um método de diagnóstico quantitativo da Fibromialgia.	Avaliação do sangue periférico (PBMCs) de pacientes com Fibromialgia. (N = 11) e controles pareados por idade (N = 10) usando microarranjos humanos v16-miRbase 3D-Gene	Os miRNAs selecionados foram validados por RT-qPCR.	A análise de microarray de PBMCs de pacientes com Fibromialgia evidenciou uma acentuada redução na regulação de hsa-miR223-3p, hsa-miR451a, hsa-miR338-3p, hsa-miR143-3p, hsa-miR145-5p e hsa-miR-21-5p (quatro vezes ou mais). Todos, exceto o miRNA inibido mais suave, hsa-miR-21-5p, foram validados por RT-qPCR. Globalmente, 20% dos miRNAs analisados (233/1212) mostraram uma regulação negativa de pelo menos 2 vezes nos pacientes.

Continien ...

O diagrama de fluxo que ilustra a busca e a seleção é apresentado na Figura 1. Seis artigos preencheram os critérios de inclusão dessa revisão sistemática, sendo dois estudos de coorte (Smith *et al*, 2012; Gerra *et al*, 2021) e quatro casos controle (Cerdá-Olmedo *et al*, 2015; Estévez-López *et al*, 2018; Masoti *et al*, 2017; Matsuda *et al*, 2010), todos relacionados à análise genética da Fibromialgia. Sendo assim, quatro estudos abordaram uma análise com base nos genes, em contrapartida, os demais estudos abordaram os perfis dos micro-RNAs circulantes. Dos seis artigos (Matsuda *et al*, 2010; Smith *et al*, 2012; Cerdá-Olmedo *et al*, 2015; Estévez-López *et al*, 2018; Masoti *et al*, 2017; Gerra *et al*, 2021) que preencheram os critérios de elegibilidade da presente revisão, a maioria apresentou como objetivo: avaliar o polimorfismo dos genes nos sistemas serotoninérgico, dopaminérgico e catecolaminérgico na etiopatogênese da Fibromialgia. Além disso, as pesquisas compartilharam semelhança quanto a seleção da amostra, a qual foi diagnosticada de acordo com as Diretrizes do *American College Of Rheumatology* (ACR) de 1990, bem como foram realizadas avaliações genômicas. As características dos estudos incluídos na revisão são apresentadas no quadro 1. Os estudos foram produzidos entre os anos de 2010 e 2021. Todos os estudos foram de delineamento observacional, dois de coorte (Smith *et al*, 2012; Gerra *et al*, 2021) e quatro de caso controle (Matsuda *et al*, 2010; Cerdá-Olmedo *et al*, 2015; Estévez-López *et al*, 2018; Masoti *et al*, 2017). O tamanho amostral variou de 11 a 401 indivíduos com fibromialgia, sem especificidade de faixa etária e de sexo. Quanto as formas de diagnóstico, os indivíduos foram diagnosticados de acordo com Colégio Americano de Reumatologia (ACR, *American College of Rheumatology*), em suas variadas versões. Todos os estudos incluídos caracterizam-se como estudos caso controle (Cerdá-Olmedo *et al*, 2015; Estévez-López *et al*, 2018; Masoti *et al*, 2017; Matsuda *et al*, 2010) e/ou coorte (Smith *et al*, 2012; Gerra *et al*, 2021).

Na avaliação final todos obtiveram percentual de qualidade igual ou superior a 60% (6/10), usaram ferramentas validadas para a coleta dos dados e para a comparabilidade entre o grupo caso/controlado e/ou exposto/não exposto. No que consiste ao manejo de dados ausentes, nenhum estudo relatou abandono de um membro do grupo submetido à análise de material genético. Com relação a seleção dos controles, o estudo de Matsuda *et al*. (2010) e Mansoti *et al*. (2016) não houve a descrição de controles e estudo Reeser *et al*. (2011) foi utilizado controles hospitalares e comunitários. Dos seis artigos incluídos, todos apresentaram os critérios necessários para enquadrarem-se adequadamente como baixo risco de viés, como pode ser visualizado nas tabelas 3 e 4.

DISCUSSÃO

A presente revisão pretendia avaliar a eficácia de biomarcadores genéticos no diagnóstico de pacientes com Fibromialgia, porém devido à disponibilidade limitada de amostra comparável, não foi possível dar seguimento a este objetivo. Diante dessas dificuldades, optamos por caracterizar os aspectos semelhantes e diferentes no material genético dos pacientes portadores de Fibromialgia em relação aos pacientes saudáveis. Nesse sentido, os MicroRNAs foram identificados como importantes moduladores da expressão gênica em vias fisiológicas específicas de tecidos, em resposta a fatores ambientais e na Fibromialgia; sendo capazes de inibir a tradução, induzindo a degradação de seus transcritos de codificação alvo e, assim, mudanças nas concentrações de MicroRNAs circulantes, fornecendo sinais de desregulações complexas da rede de expressão gênica comumente encontradas em doenças crônicas. Por essa vertente, houve uma consonância entre os estudos de Mansotti (2016) e Cerdá-Olmedo e colaboradores (2015), nos quais afirmaram que o micro-RNA miR145-5p apresentou uma drástica desregulação nos pacientes portadores da Fibromialgia em relação ao grupo controle. Porém, os demais estudos (Matsuda *et al*, 2010; Smith *et al*, 2012; Estévez-López *et al*, 2018; Gerra *et al*, 2021) não apresentaram consenso quanto às frequências gênicas analisadas.

Foi averiguado que há uma tendência da síndrome se instalar em membros da mesma família, o que sugere que um fator genético contribua para o risco de desenvolver a Fibromialgia. Foi demonstrado que parentes de primeiro grau de indivíduos diagnosticados com Fibromialgia eram mais propensos a serem diagnosticados com a síndrome. No entanto, é evidente que a Fibromialgia não segue um simples padrão de herança mendeliana, múltiplos genes provavelmente contribuem para sua etiopatogênese. Embora, um único genótipo não tenha sido, definitivamente, associado à Fibromialgia, os genes envolvidos na neurotransmissão da serotonina e na síntese de neuropeptídeos são os mais propensos, pelos autores, a alterações (Smith, 2012). No estudo de Matsuda e colaboradores (2010) averiguou que não há polimorfismo genético ligado a molécula do 5-HT_{2A} relacionado com a Fibromialgia, porém o genótipo L/L apresentou uma maior frequência no polimorfismo do nucleotídeo único (*single nucleotide polymorphism* - SNP) rs4680 do gene da catecol-O-metiltransferase (COMT) em relação ao grupo controle, podendo ser útil para a identificação de indivíduos suscetíveis à Fibromialgia. Em seguida, no artigo de Smith e colaboradores (2012) destacaram-se três genes não suspeitos (GABRB3, TAAR1 e GBP1), que diferiam em frequência entre pacientes com Fibromialgia e controles saudáveis, e três genes adicionais (RGS4, CNR1 e GRIA4) que demonstram evidências convergentes no envolvimento da suscetibilidade à Fibromialgia. O trabalho de Lopes e colaboradores (2018), em continuidade, apresentou uma associação dos genes rs841 e rs2097903 com maior risco de suscetibilidade à fibromialgia e, também, identificou que o SNP rs1799971 pode conferir risco genético de fibromialgia.

O estudo de MC Gerra e colaboradores (2021) analisou amostras de sangue de 401 pacientes com Fibromialgia e 232 parentes saudáveis e não foi evidenciada associação significativa, usando a análise de base familiar ou testes de combinação de polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs), dos 41 genótipos estudados quando comparado os dois grupos. Porém, foi identificado o SNP rs6454674 gene CNR1 como um biomarcador genético forte e significativo do subgrupo de pacientes com FM associada a depressão. Sob esse prisma, tendo em vista que o diagnóstico da Fibromialgia é feito de forma clínica e de acordo com a experiência médica, não há nenhum exame laboratorial ou de imagem que confirme os achados clínicos, fato esse que pode acarretar um diagnóstico tardio ou subnotificado. O intuito desse trabalho, por isso, é denotar a viabilidade de constituir um modelo genético de diagnóstico, baseado nos polimorfismos dos genes e a utilização dos perfis de micro-RNAs como biomarcadores da suscetibilidade à fibromialgia. As pesquisas incluídas nesta revisão compartilham semelhança quanto a seleção da amostra, a qual foi diagnosticada de acordo com Colégio Americano de Reumatologia (ACR, *American College of Rheumatology*). Diversos estudos vêm sendo conduzidos com o objetivo de determinar os critérios mais adequados para o diagnóstico da Fibromialgia. Dentre esses estudos, destacam-se os realizados pelo ACR que ao longo dos anos vem realizando atualizações conforme novas informações sobre a Fibromialgia. Em 1990, o diagnóstico era fornecido baseado na presença de dor generalizada por, pelo menos, três meses e dor em 11 dos 18 tender points (ou pontos dolorosos) à palpação digital. Vinte anos depois, foi elaborada uma atualização, dispensando a palpação dos tender points e destacando a relevância da presença de dor generalizada e de outros sintomas, como fadiga, sono não reparador, sintomas cognitivos, cefaleia e depressão. Em 2016, foi realizada uma nova revisão dos critérios diagnósticos, no qual o paciente passou a ser classificado com Fibromialgia quando há dor generalizada, persistência dos sintomas por, pelo menos três meses. A revisão exposta aborda, de forma extremamente selecionada, apenas os achados que relacionam alterações genéticas com a Fibromialgia, além de compilar as informações mais relevantes apresentadas em cada artigo. As limitações encontradas restringem-se ao fato da Fibromialgia não envolver apenas um gene de forma específica, pelo contrário, diversos genes estão interligados com a etiologia da síndrome, por isso, faz-se necessário mais estudos capazes de identificar toda a cadeia gênica ou um gene específico que sirva de referência para o diagnóstico.

CONCLUSÃO

A presente revisão sistemática constatou uma importante alteração em um biomarcador genético. O micro-RNA miR145-5p apresentou uma drástica desregulação em indivíduos com Fibromialgia em relação ao grupo controle saudável em dois dos estudos analisados. No entanto, dentre todas as alterações genéticas exploradas, não houve concordância dos autores quanto à identificação de um biomarcador específico que seja válido para auxiliar no diagnóstico da Fibromialgia

REFERÊNCIAS

- ABLIN, Jacob N.; COHEN, Hagit; BUSKILA, Dan. Mechanisms of disease: genetics of fibromyalgia. *Nature Reviews Rheumatology*, v. 2, n. 12, p. 671, 2006.
- CERDÁ-OLMEDO, Germán *et al.* Identification of a microRNA signature for the diagnosis of fibromyalgia. *PLoS One*, v. 10, n. 3, p. e0121903, 2015
- D'AGNELLI, Simona *et al.* Fibromyalgia: Genetics and epigenetics insights may provide the basis for the development of diagnostic biomarkers. *Molecular pain*, v. 15, p. 1744806918819944, 2019.
- ESTÉVEZ-LÓPEZ, Fernando *et al.* Identification of candidate genes associated with fibromyalgia susceptibility in southern Spanish women: the al-Ándalus project. *Journal of translational medicine*, v. 16, n. 1, p. 43, 2018.
- FENG, Jinong *et al.* Missense mutations in the MEFV gene are associated with fibromyalgia syndrome and correlate with elevated IL-1 β plasma levels. *PLoS one*, v. 4, n. 12, p. e8480, 2009.
- GARCIA, Eloi S.; CHAMAS, Claudia Inês. *Genética molecular: avanços e problemas*. 1996.
- GUERRA, Maria Carla *et al.* A family-based study to identify genetic biomarkers of fibromyalgia: consideration of patients' subgroups. *Clinical and experimental rheumatology*, v. 130 n.3 p. 144-152, 2021.
- HELFENSTEIN, M. Diagnóstico diferencial da síndrome da fibromialgia. In: Roberto E. Heymann (ed.). *Dores musculoesqueléticas localizadas e difusas*. São Paulo: Planmark, 2010, p. 83, v. 6.
- MARQUES, Amélia P.; ASSUMPÇÃO, Ana; MATSUTANI, Luciana A. *Fibromialgia e fisioterapia: avaliação e tratamento*. Editora Manole, 2007.
- MASOTTI, Andrea *et al.* Circulating microRNA profiles as liquid biopsies for the characterization and diagnosis of fibromyalgia syndrome. *Molecular neurobiology*, v. 54, n. 9, p. 7129-7136, 2017.
- MATSUDA, Josie Budag *et al.* Polimorfismos dos genes do receptor de serotonina (5-HT_{2A}) e da catecol-O-metiltransferase (COMT): fatores desencadeantes da fibromialgia. *Rev Bras Reumatol*, v. 50, n. 2, p. 141-5, 2010.
- MOHER, David *et al.* Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Annals of internal medicine*, v. 151, n. 4, p. 264-269, 2009.
- PAJE, Matthew *et al.* explanation and elaboration: updated guidance and exemplars for reporting systematic reviews. *O BMJ* v. 372, n. 71, p. 8, 2021.
- DE PINA-NETO, João Monteiro. Aconselhamento genético. *Jornal de Pediatria*, v. 84, n. 4, p. S20-S26, 2008.
- REESER, Jonathan C. *et al.* Apolipoprotein e4 genotype increases the risk of being diagnosed with posttraumatic fibromyalgia. *PM&R*, v. 3, n. 3, p. 193-197, 2011.
- STERNE, Jonathan AC; EGGER, Matthias; MOHER, David. Addressing reporting biases. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions: Cochrane book series*, p. 297-333, 2008
- SIMMS, Robert W. Fibromyalgia is not a muscle disorder. *The American journal of the medical sciences*, v. 315, n. 6, p. 346-350, 1998.
- SMITH, Shad B. *et al.* Large candidate gene association study reveals genetic risk factors and therapeutic targets for fibromyalgia. *Arthritis & Rheumatism*, v. 64, n. 2, p. 584-593, 2012.
- WOLFE, Frederick. *et al.* The American College of Rheumatology 1990 Criteria for the Classification of Fibromyalgia. Report of the Multicenter Criteria Committee. *Arthritis Rheum*, v. 33, n. 2, p. 72-160, 1990.
- WOLFE, Frederick *et al.* The American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity. *Arthritis care & research*, v. 62, n. 5, p. 10-600, 2010.
- WOLFE, Frederick *et al.* 2016 Revisions to the 2010/2011 fibromyalgia diagnostic criteria. *Seminars in arthritis and rheumatism*, v. 46, n. 3, p. 319-329, 2016.
