

# Fibromigrânea: uma nova denominação para uma velha doença?

## Fibromigraine: a new name for an old disease?

Louana C. Silva<sup>1</sup>, Daniella A. Oliveira<sup>1</sup>, Hugo A. L. Martins<sup>1</sup>, Fabiola L. Medeiros<sup>2</sup>, Lúcia C. L. Araújo<sup>1</sup>, Waldmiro A. D. Serva<sup>1</sup>, Joaquim J. S. Costa Neto<sup>1,2</sup>, Paloma L. Medeiros<sup>1</sup>, Simone C. S. Silva<sup>1</sup>, Marise F. L. Carvalho<sup>1</sup>, Maria da Conceição Sampaio<sup>1</sup>, Tânia C. M. Couceiro<sup>1</sup>, Jane A. Amorim<sup>1</sup>, Michelly C. Q. Gatis<sup>1</sup>, Larissa P. B. Vieira<sup>1</sup>, Clara A. Pereira<sup>1</sup>, Raimundo Pereira da Silva Neto<sup>1</sup>, Roberta P. Souza<sup>2</sup>, Luciana P. A. Andrade-Valença<sup>2</sup>, Mario F. P. Peres<sup>3</sup>, Marcelo M. Valença<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Unidade Funcional de Neurologia e Neurocirurgia, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, Brasil

<sup>2</sup>Serviço de Neurologia, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, Brasil

<sup>3</sup>Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo, Brasil

Silva LC, Oliveira DA, Martins HA, Medeiros FL, Araújo LC, Serva WA, Costa Neto JJ, Medeiros PL, Silva SC, Carvalho MF, Sampaio MC, Couceiro TC, Amorim JA, Gatis MC, Vieira LP, Pereira CA, Silva-Neto RP, Souza RP, Andrade-Valença LP, Peres MF, Valença MM.

Fibromigrânea: uma nova denominação para uma velha doença?. *Headache Medicine*. 2011;2(3):89-95

### RESUMO

Fibromialgia e migrânea são doenças comuns que acometem predominantemente mulheres e compartilham mecanismos fisiopatológicos semelhantes. Revisamos aspectos fisiopatológicos em relação aos mecanismos de controle da dor e disfunção neuroendócrina que ocorrem na fibromialgia e na migrânea. Discutimos também a participação de centros hipotalâmicos e do tronco cerebral no controle da dor, o suposto papel desempenhado pelos neurotransmissores ou neuromoduladores na sensibilização central, e suas alterações no líquido cefalorraquidiano. Lançamos o conceito de ser uma única doença a combinação da migrânea com a fibromialgia (que chamamos de fibromigrânea). Em um estudo preliminar envolvendo 41 mulheres com migrânea, 4 subgrupos foram analisados: controle só com migrânea, pacientes com migrânea e fibromialgia clássica (fibromigrânea), e outros dois grupos quando apenas um dos dois critérios da fibromialgia foi contemplado, como migrânea associada com dor crônica corporal por mais de 3 meses (fibromialgia parcial com poucos pontos dolorosos) e migrânea associada com hiperalgesia difusa (fibromialgia parcial sem dor corporal crônica). Houve uma frequência maior de alodinia cefálica, fadiga, distúrbios humor e do sono no grupo com fibromigrânea em relação ao grupo só com migrânea. Concluímos que há um continuum entre migranosos sem hiperalgesia generalizada ou dor corporal crônica por mais de 3 meses e aqueles com a fibromigrânea.

Nas mulheres com migrânea a presença de síndrome fibromiálgica aumenta a frequência de fadiga, distúrbios do sono e humor e alodinia tátil cefálica.

**Keywords:** migrânea, fibromialgia, fisiopatologia, dor.

### ABSTRACT

Fibromyalgia and migraine are common disorders that predominantly affect women and seem to share the same pathophysiological mechanisms. We reviewed common aspects of the pathophysiology regarding pain control mechanisms and neuroendocrine dysfunction occurring in fibromyalgia and migraine. We also discuss the participation of hypothalamic and brainstem centers of pain control, the putative role played by neurotransmitters or neuromodulators on central sensitization, and changes in their levels in the cerebrospinal fluid. Because of the reasons exposed we could start considering the combination of two diseases - fibromigraine - as an individual clinical condition considered a different disorder from those found in patients suffering of migraine or fibromyalgia separately. In a preliminary study involving 41 women with migraine, 4 subgroups were analyzed: control (migraine alone), patients with migraine and fibromyalgia (fibromigraine), and other two groups when only one of the two criteria of fibromyalgia was observed, as migraine associated to chronic corporal pain during more than three months (partial fibromyalgia with just a few painfull

points) and migraine associated with diffuse hyperalgesia (partial fibromyalgia without any chronic corporal pain). There was a greater frequency of cephalic allodynia, fatigue, disorders of mood and sleep in the group with fibromigraine in relation to the group with migraine alone. We concluded that there is a continuum between individuals with migraine and those with fibromigraine. In women with migraine the presence of fibromyalgia syndrome increases the frequency of fatigue, disorders of mood and sleep and tactile cephalic allodynia.

**Palavras-chave:** Migraine; Fibromyalgia; Physiopatology; Pain.

## INTRODUÇÃO

A fibromialgia é uma doença crônica que está presente em mais de 4% da população, afetando mais mulheres que homens.<sup>1,2</sup> Sua etiologia ainda é desconhecida, porém parece haver influência de fatores genéticos e ambientais. As características clínicas da fibromialgia são dor e rigidez músculo-esquelética, muitas vezes associadas à depressão, fadiga, distúrbios do sono, alterações no humor, ansiedade, diminuição da motivação e problemas de concentração. Algumas comorbidades, como migrânea, síndrome do intestino irritável e transtornos depressivos, parecem compartilhar os mesmos mecanismos fisiopatogênicos da fibromialgia.<sup>3</sup> Fibromialgia e migrânea apresentam sinais e sintomas comuns, além de aspectos fisiopatológicos semelhantes, particularmente quando consideramos mecanismos de controle da dor e disfunção neuroendócrina.

Estima-se que a prevalência de cefaleia em pacientes com fibromialgia seja alta sendo a migrânea a mais frequente com valores entre 45% e 80%.<sup>4</sup> No sentido inverso observa-se que a fibromialgia está presente em 33% dos pacientes com cefaleia.<sup>5</sup> A combinação de fibromialgia e migrânea está associada com menores escores de qualidade de vida e níveis aumentados de distúrbios mentais.<sup>6</sup>

## DISFUNÇÕES NEUROENDÓCRINAS

Pacientes com fibromialgia apresentam disfunções neuroendócrinas e do sistema nervoso autônomo. Tanto a fibromialgia quanto a migrânea cursam com dor generalizada e aumento da sensibilidade dolorosa, que são resultantes de alterações no processamento central

de estímulos sensoriais. Esses mecanismos de sensibilização central são, também, influenciados pela ansiedade e por alterações no sono.<sup>5,7</sup>

Estudos<sup>8-14</sup> mostram que pacientes com fibromialgia apresentam alterações no sistema nervoso central, com concentrações anormais de neurotransmissores, neuropeptídeos e neuromoduladores, alterações no eixo hipotálamo-hipófise-adrenal e alterações morfológicas da substância cinzenta cerebral. Isso indica fortemente ser a fibromialgia uma doença primária do encéfalo.

Há fortes indícios que pacientes com fibromialgia apresentem um desequilíbrio entre mecanismos excitatórios e inibitórios do controle da dor, decorrente do comprometimento do sistema modulatório da dor no sistema nervoso central. Esse desequilíbrio leva a uma percepção inadequada tanto de estímulos ambientais como de estímulos internos.<sup>15</sup>

O diagnóstico da fibromialgia é dado pelo preenchimento de dois critérios: (1) dor generalizada com duração superior a três meses e (2) sensibilidade à palpação em determinados pontos.<sup>16</sup>

A dor é uma sensação desagradável que sinaliza ao organismo a existência de algum dano tecidual para ser reparado. Uma dor de cabeça, por exemplo, pode, ocasionalmente, sinalizar uma condição clínica grave que requeira uma atenção médica imediata, podendo a dor ser decorrente de insultos como no exemplo da hemorragia intracraniana.

Com relação às cefaleias primárias, esse papel de alerta ainda não está completamente esclarecido. Um dos principais fatores desencadeantes da migrânea é o estresse emocional, seguido por estímulos olfativos, visuais e auditivos, privação do sono e privação alimentar.<sup>17</sup> Observa-se assim a vulnerabilidade dos migranosos à sobrecarga sensorial durante e entre as crises de migrânea.<sup>18</sup>

Foi observado que pacientes com fibromialgia apresentam fonofobia e percepção olfatória alterada.<sup>19,20</sup> Essa percepção alterada sugere que as respostas neurais aferentes estão amplificadas. Pacientes com migrânea e fibromialgia apresentam aumento da atividade de algumas regiões cerebrais em resposta a estímulos táteis e térmicos, principalmente em regiões responsáveis pelo processamento sensorial discriminativo.<sup>20-22</sup> Evidências sugerem que pacientes com fibromialgia ou cefaleia crônica diária apresentem disfunção no mecanismo de alerta, o que os torna mais sensíveis a estímulos normalmente indolores, tais como tato, frio, calor, luz, sons e cheiros.

## FIBROMIALGIA E ESTRESSE

Pacientes suscetíveis a fibromialgia podem desenvolver a doença quando expostos a agentes estressores psicossociais e ambientais, visto que esses podem levar a alterações na percepção da dor ou na sua inibição. Aqueles que já apresentam a doença em sua forma clássica podem ter a sintomatologia exacerbada por situações de estresse, o que vem a reforçar o papel do estresse na fisiopatogênese da fibromialgia.<sup>3,23</sup>

Alguns fatores de risco da esfera psicológica são encontrados em pacientes com fibromialgia, como eventos negativos na vida, maior preocupação com sintomas corporais, e outros transtornos psicológicos. Nesse sentido, mulheres com fibromialgia referem maior quantidade de situações negativas durante a infância e a adolescência.<sup>24</sup> Cohen e colegas<sup>25</sup> avaliaram 77 pacientes com fibromialgia e observaram que mais da metade apresentava níveis significativos de sintomas de transtorno de estresse pós-traumático. No estudo de Amital e colegas<sup>26</sup> foram avaliados 55 homens com transtorno de estresse pós-traumático desencadeado por acontecimentos que envolveram morte, lesão grave ou ameaça a própria integridade física ou a de terceiros durante combates militares. Observou-se que em 49% destes diagnosticou-se fibromialgia. Isso reforça que a fibromialgia se desenvolve como uma resposta biológica ao estresse.

Em condições normais, o sistema nervoso autônomo e o neuroendócrino preparam o organismo para reações de fuga ou de luta diante de situações de risco iminente. Em algumas condições o hipotálamo age imediatamente para que sejam aumentados os níveis sanguíneos do hormônio adrenocorticotrófico,  $\beta$ -endorfinas, cortisol, ocitocina e adrenalina.<sup>27,28</sup> Alguns desses hormônios, em situações de estresse, podem causar alívio da dor aguda. Dessa forma, a presença da dor poderia ser uma maneira do sistema nervoso central sinalizar no caso do organismo estar exposto a um ambiente potencialmente prejudicial.

## DISFUNÇÃO HIPOTALÂMICA NA FIBROMIALGIA

Evidências apontam disfunção do hipotálamo em pacientes com fibromialgia, particularmente envolvendo o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal<sup>29</sup> e o eixo hipotálamo-hipófise-hormônio do crescimento,<sup>30</sup> porém testes endócrinos de rotina encontram-se normais nestes pacientes. Observou-se que pacientes com fibromialgia apre-

sentam anormalidades no eixo hipotálamo-hipófise em resposta ao estresse e aumento nos níveis de neuropeptídeos, de aminoácidos excitatórios e de neurotrofinas no líquido cefalorraquidiano (LCR),<sup>7-9,13,30</sup> o que reforça, assim como na migrânea, a sua origem central.

O hipotálamo se conecta a substância cinzenta periaquedutal, ao *locus coeruleus* e aos núcleos da rafe, sendo esses todos envolvidos na regulação autonômica, do sono bem como sobre o controle dos mecanismos de percepção da dor. O hipotálamo também exerce grande influência nos mecanismos que desencadeiam dor de cabeça.<sup>31</sup> Durante uma crise de cefaleia, quando há envolvimento de estruturas hipotalâmicas, espera-se que a dor seja concomitante a mudanças no padrão de secreção hormonal.<sup>32</sup> Em casos de lesão ou disfunção do hipotálamo, a cefaleia pode ser atribuída a estes danos. O hipotálamo e o tronco cerebral representam uma complexa rede neuronal interconectada, responsável por características cronobiológicas e autonômicas, e pela lateralização de algumas formas de dores de cabeça.<sup>33</sup>

Anormalidades no funcionamento do hipotálamo podem originar alguns sinais e sintomas prodrômicos da migrânea, como alterações de humor, sonolência, desejo alimentar, sede e bocejos. Trabalho realizado por Giffin e colegas<sup>34</sup> mostrou que dos 97 pacientes estudados, 72% apresentavam sintomas premonitórios preditivos de migrânea e dentre estes sintomas os mais frequentes eram: sensação de cansaço e fadiga (em 72% das crises), dificuldades de concentração (51%) e rigidez nuchal (50%). Esses sinais e sintomas podem surgir algumas horas ou até mesmos dois dias antes do início da dor de cabeça, ou podem persistir durante toda a crise. Porém, nem toda fase premonitória progride para migrânea. Em uma série de 839 pacientes migranosos foram encontrados como sinais premonitórios mais comuns: cansaço, alterações do humor e sintomas gastrointestinais.<sup>35</sup>

Fadiga, alterações de humor, disfunções cognitivas e dor músculo-esquelética são queixas referidas tanto por pacientes com fibromialgia como pelos migranosos. Questionamos se essas queixas apresentadas por ambas as doenças teriam origem na mesma região cerebral?

Haveria falha no sistema de analgesia endógeno na fibromialgia?

Em situações estressantes, o sistema endógeno de analgesia é ativado para suprimir a dor. Os mecanismos de modulação da dor são regulados por substâncias endógenas que ora agem exacerbando a dor, ora criando um estado de analgesia ou mesmo até inibindo a dor. Entre essas substâncias, os opióides endógenos

são os que exercem maior influência sobre o sistema de alívio da dor. O estudo de Vaeroy e colaboradores<sup>36</sup> mostrou que a concentração de  $\beta$ -endorfinas no LCR de pacientes com fibromialgia não foi diferente do controle. Porém, seria esperado um aumento da concentração deste peptídeo no LCR em condições de dor crônica contínua, uma vez que se espera um papel analgésico exercido pela endorfina. Questionamos se a ausência de resposta indicaria uma deficiência no sistema de analgesia endógeno em pacientes com fibromialgia?

## ATROFIA CORTICAL E DOR CRÔNICA

Recentemente, muito se tem estudado sobre a associação entre dor e alterações da morfológicas cerebrais, principalmente pelo fato de haver diminuição da massa cinzenta em pacientes com dor crônica.<sup>37</sup> Quanto maior o tempo de expressão da sintomatologia da fibromialgia, maior a perda de substância cinzenta, principalmente em regiões associadas ao controle da dor e estresse, como o cíngulo, a ínsula, o córtex fronto-medial, o giro parahipocampal e o tálamo, o que corrobora a noção de que a fibromialgia é uma doença relacionada ao estresse e à sensibilização das vias da dor do sistema nervoso central.

Fibromialgia e migrânea podem compartilhar características fisiopatológicas hereditárias. Parece haver um polimorfismo dos genes dos sistemas serotoninérgicos, dopaminérgicos e catecolaminérgicos na fibromialgia.<sup>38</sup> Assim, pode-se observar diminuição dos metabólitos da serotonina, dopamina e noradrenalina no LCR de pacientes com fibromialgia.<sup>10</sup>

Durante crises de migrânea podem ocorrer alodinia cefálica e extracefálica como sinal de sensibilização sensorial. Dor corporal e alodinia associadas a crises de migrânea são fenômenos relatados por alguns pacientes. Estudo realizado por Cuadrado e colegas<sup>39</sup> relatou que três pacientes apresentavam dor corporal concomitante aos episódios de migrânea; geralmente a corpalgia era ipsilateral a dor de cabeça e persistia de minutos a dias. Também foi encontrada alodinia a estímulos mecânicos sobre áreas dolorosas.

## HEMIFIBROMIALGIA

Recentemente, nós identificamos uma condição dolorosa em um homem com 54 anos denominada por nós como "hemifibromialgia", pois o paciente referia dor em todo o hemicorpo esquerdo, com a presença de

alodinia tátil em todos os nove tender points do lado esquerdo. Também foi diagnosticada uma cefaleia cervicogênica à esquerda. A fibromialgia no hemicorpo, associada à cefaleia cervicogênica ipsilateral, surgiu após uma situação de estresse durante uma internação hospitalar. Esse paciente ainda se queixava de dificuldades para dormir e depressão. Isto mostra que é possível a existência de sensibilização central lateralizada, considerando que houve restrição da sintomatologia a apenas um hemicorpo. Com infiltração com anestésico associado com dexametasona houve regressão não só da cefaleia cervicogênica como também da "hemifibromialgia".

Alguns autores hipotetizam que a fibromialgia representa o final de um *spectrum* de dor e *tender points* e que ambas as características provavelmente são contínuas na população em geral. Dessa maneira, uma síndrome dolorosa miofascial pode evoluir para fibromialgia.<sup>40</sup>

Os mecanismos da alodinia e da hiperalgesia ainda são desconhecidos, porém evidências sugerem que muitos níveis do sistema nociceptivo estejam envolvidos, tanto neurônios periféricos como centrais. A causa da hipersensibilidade à dor parece estar ligada à sensibilização central dos neurônios nociceptivos da raiz dorsal.<sup>41</sup>

O glutamato parece estar relacionado à cronificação da migrânea e está envolvido na depressão alastrante cortical, na ativação trigeminovascular e na sensibilização central. Altos níveis de glutamato e de neurotrofinas foram encontrados no LCR de pacientes com migrânea crônica e fibromialgia.<sup>42</sup> Essas substâncias desempenhariam um papel no mecanismo de sensibilização central na dor crônica.

## FIBROMIALGIA SECUNDÁRIA A LESÃO ESTRUTURAL DO TRONCO CEREBRAL

Alguns pacientes que tiveram dano cerebral e apresentaram alterações no funcionamento do tronco cerebral desenvolveram sintomatologia semelhante a fibromialgia, o que demonstra o papel dessa estrutura no desenvolvimento da doença. Também há relatos de sintomas migranosos em paciente com malformação vascular pontina, sugerindo que lesões no tronco cerebral podem dar início a dor crônica.<sup>43</sup> Ifergane e colaboradores<sup>44</sup> relataram o caso de uma mulher de 42 anos que, após hemorragia pontina, desenvolveu tanto migrânea como fibromialgia. Um outro estudo<sup>45</sup> mostrou que quadro de fibromialgia pode ser secundário à

compressão da medula a nível cervical ou região caudal do tronco cerebral. Esses autores recomendam que pacientes com fibromialgia passem por um exame neurológico minucioso, acompanhado de exames de neuroimagem a fim de se excluir a mielopatia cervical.

O tratamento cirúrgico da mielopatia cervical em uma série de 40 pacientes com diagnóstico inicial de fibromialgia resultou em melhora significativa dos sintomas atribuídos à fibromialgia. Esse fato fortifica a hipótese de que a fibromialgia pode ser o resultado de um dano ou disfunção no tronco cerebral ou na medula cervical alta.

Fatores desencadeantes como estresse, luminosidade, barulho, entre outros, podem ativar centros específicos do tronco cerebral. O conceito de sensibilização central bem como periférica como parte da patogênese da migrânea é uma teoria recente,<sup>46</sup> que tenta explicar o sintoma da alodinia cutânea e o desenvolvimento da migrânea crônica.

## FIBROMIALGIA "PARCIAL"

Para o diagnóstico da fibromialgia dois critérios são contemplados [i.e. = 11/18 *tender points* (hiperalgesia generalizada) associados com história de dor corporal por pelo menos três meses]. Porém, a prática tem mostrado que além da fibromialgia conceitual (presença dos dois critérios, que chamamos fibromialgia clássica) haveria uma forma parcial da fibromialgia que se expressaria de duas maneiras: presença de dor corporal crônica sem existência de *tender points* ou hiperalgesia generalizada e/ou alodinia sem dor corporal crônica. Seriam essas duas formas de fibromialgia "parcial" uma fase que antecederia a fibromialgia clássica?

## FIBROMIGRÂNEA

Migrânea frequentemente é comorbidade da fibromialgia, associação essa que denominamos como fibromigrânea.<sup>47</sup> Migranosos apresentam um maior número de *tender points* quando comparados com não migranosos, além de se notar uma maior susceptibilidade à dor por apresentarem um menor limiar ao estímulo nociceptivo. Em pacientes com fibromialgia, fadiga, distúrbios do sono e do humor e depressão são frequentes.<sup>47</sup>

Em um estudo preliminar envolvendo 41 pacientes com migrânea, 4 subgrupos foram analisados: (1) controle só com migrânea, (2) pacientes com migrânea e

fibromialgia clássica ou conceitual (fibromigrânea), e outros dois grupos quando apenas um dos dois critérios da fibromialgia foi contemplado (i.e. fibromialgia parcial), (3) migrânea associada com dor crônica corporal por mais de 3 meses (fibromialgia parcial com poucos pontos dolorosos, PPD) e (4) migrânea associada com hiperalgesia difusa (fibromialgia parcial sem dor corporal crônica presença de  $\geq 11$  *tender points*, SDCC).

Houve uma frequência maior de alodinia cefálica, fadiga, distúrbios e do humor e do sono (Figura 1) no grupo com fibromigrânea em relação ao grupo só com migrânea.

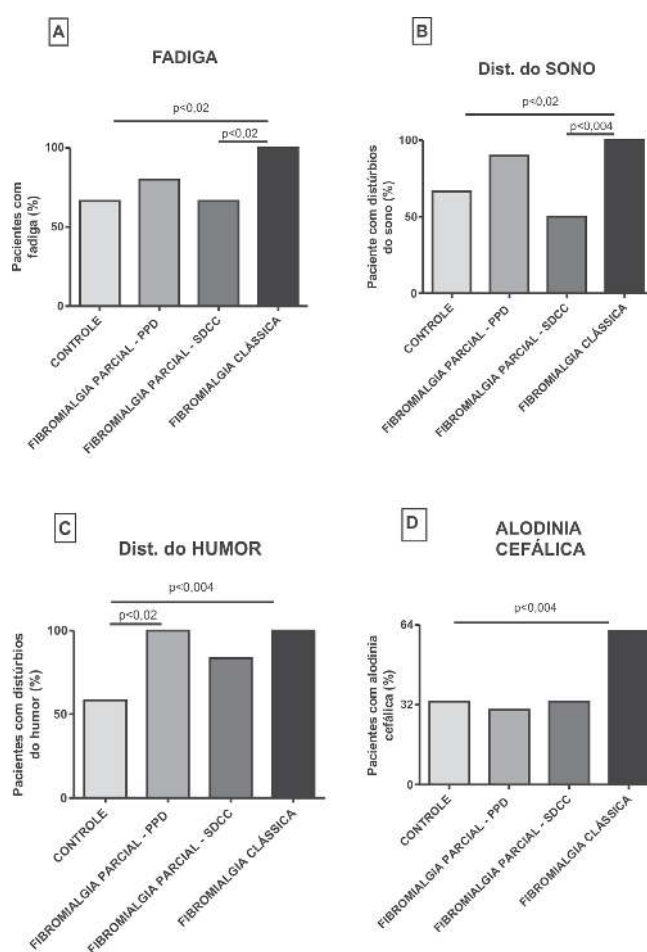


Figura 1. Percentagem de pacientes com fadiga (A), com distúrbio do sono (B), com distúrbio do humor (C) e com alodinia cefálica (D). Todas eram mulheres migranosas. PPD, fibromialgia parcial com poucos pontos dolorosos; SDCC, fibromialgia parcial sem dor corporal crônica

Concluimos com este estudo que há um continuum entre indivíduos migranosos sem hiperalgesia generalizada ou dor corporal crônica por mais de 3 meses e aqueles com a fibromigrânea (migrânea + fibromialgia). Assim, nas mulheres com migrânea a presença de

síndrome fibromiálgica aumenta a frequência de fadiga, distúrbios do sono e humor e alodinia tátil cefálica.

## CONCLUSÕES

Fibromialgia e migrânea compatilham características clínicas e demográficas, provavelmente havendo um mecanismo fisiopatológico comum para ambas, com disfunção no sistema nervoso central. A hipótese atual se apóia nas conhecidas anormalidades encontradas no processamento sensorial, principalmente no eixo hipotálamo-tronco cerebral. Diante do exposto, poderíamos começar a considerar a combinação das duas doenças – fibromigrânea – como uma condição clínica individual. Nós postulamos um espectro de progressão entre migrânea episódica, evoluindo para migrânea com alodinia, migrânea crônica, migrânea com corpálgia, hemifibromialgia, até fibromigrânea (Figura 2).



Figura 2. Espectro de progressão entre migrânea episódica e fibromigrânea.

## REFERÊNCIAS

1. Wolfe F, Anderson J, Russell IJ, Hebert LI. The prevalence and characteristics of fibromyalgia in general population. *Arthritis Rheum.* 1995;38(1):19-28.
2. Clauw DJ. Fibromyalgia: an overview. *Am J Med.* 2009;122(12 Suppl 1):S3-S13.
3. Bradley LA. Pathophysiologic mechanisms of fibromyalgia and its related disorders. *J Clin Psychiatry.* 2008;69(Suppl 2):6-13.
4. Stuginski-Barbosa J, Dach F, Speciali JG. Relationship between primary headache and fibromyalgia: literature review. *Rev Bras Reumatol.* 2007;47(2):114-120.
5. Tommaso M, Sardaro M, Serpino C, Constantini F, Vecchio E, Prudenzano MP, et al. Fibromyalgia comorbidity in primary headaches. *Cephalalgia.* 2006;29(4):453-64.
6. Ifergane G, Buskila D, Simiseshvely N, Zeev K, Cohen H. Prevalence of fibromyalgia syndrome in migraine patients. *Cephalalgia.* 2006;26(4):451-6.
7. Adler GK, Geenen R. Hypothalamic-pituitary-adrenal and autonomic nervous system functioning in fibromyalgia. *Rheum Dis Clin N Am.* 2005;31(1):187-202.
8. Staud R, Spaeth M. Psychophysical and neurochemical abnormalities of pain processing in fibromyalgia. *CNS Spectr* 2008;13(3 Suppl 5):12-7.
9. Schweinhardt P, Sauro KM, Bushnell MC. Fibromyalgia: a disorder of the brain? *Neuroscientist* 2008;14(5):415-21.
10. Russell IJ, Vaeroy H, Javors M, Nyberg F. Cerebrospinal fluid biogenic amine metabolites in fibromyalgia/fibrositis syndrome and rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1992; 35(5): 550-6. Comment in *Arthritis Rheum.* 1992;35(12):1538-9.
11. Gur A, Oktayoglu P. Central nervous system abnormalities in fibromyalgia and chronic fatigue syndrome: new concepts in treatment. *Curr Pharm Des.* 2008;14(13):1274-94.
12. Robinson ME, Craggs JG, Price DD, Perlstein WM, Staud R. Gray matter volumes of pain-related brain areas are decreased in fibromyalgia syndrome. *J Pain.* 2011 Apr;12(4):436-43. Epub 2010 Dec 13.
13. Petersel DL, Dror V, Cheung R. Central amplification and fibromyalgia: disorder of pain processing. *J Neurosci Res* 2011; 89(1):29-34.
14. Sarchielli P, Alberti A, Candelieri A, Floridi A, Capocchi G, Calabresi P. Glial cell line-derived neurotrophic factor and somatostatin levels in cerebrospinal fluid of patients affected by chronic migraine and fibromyalgia. *Cephalalgia.* 2006;26(4):409-20.
15. Bradley LA. Pathophysiology of fibromyalgia. *Am J Med* 2009; 122(12 Suppl 1):S22-S30.
16. Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, Bennett RM, Bombardier C, Goldenberg DL. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia: report of the multicenter criteria committee. *Arthritis Rheum.* 1990;33(2):160-72.
17. Ierusalimsky R, Moreira Filho PF. Fatores desencadeantes de crises de migrânea em pacientes com migrânea sem aura. *Arq Neuropsiquiatr.* 2002; 60(3A):609-13.
18. Goadsby PJ. Recent advances in understanding migraine mechanisms molecules and therapeutics. *Trends Mol Med.* 2007; 13(1):39-44.
19. Dhrenbusch R, Sodhi H, Lamprecht J, Genth E. Fibromyalgia as a disorder of perceptual organization? A analysis of acoustic stimulus processing in patients with widespread pain. *Z Rheumatol.* 1997;56(6):334-41.
20. McDermid AJ, Rollman GB, McCain GA. Generalized hypervigilance in fibromyalgia: evidence of perceptual amplification. *Pain.* 1996;66(2-3):133-44.
21. Gracely RH, Petzke F, Wolf JM, Clauw DJ. Functional magnetic resonance imaging evidence of augmented pain processing in fibromyalgia. *Arthritis Rheum.* 2002;46(5):1333-43.

22. Staud R. Biology and therapy of fibromyalgia: pain in fibromyalgia syndrome. *Arthritis Res Ther*. 2006;8(4):212.
23. Peres JFP, Gonçalves AL, Peres MFP. Psychological trauma in chronic pain: implications of PTSD for fibromyalgia and headache disorders. *Curr Pain Headache Rep*. 2009;13(5):350-7.
24. Andenberg UM, Marteinsdottir I, Theorell T, Von Knorring L. The impact of life events in female patients with fibromyalgia and in females healthy controls. *Eur Psychiatry*. 2000;15(5): 295-301.
25. Cohen H, Neumann L, Haiman Y, Matar MA, Press J, Buskila D. Prevalence of posttraumatic stress disorder in fibromyalgia patients: overlapping syndromes or posttraumatic fibromyalgia syndrome?. *Semin Arthritis Rheum*. 2002;32(1):38-50.
26. Amital D, Fostick L, Polliack ML, Segev S, Zohar J, Rubinow A, Amital H. Posttraumatic stress disorder, tenderness, and fibromyalgia syndrome: are they different entities? *J Psychosom Res*. 2006;61(5):663-9.
27. López-Jiménez M, Valença MM, Moreira AC, Antunes-Rodrigues J. Ether and immobilization stress effects on pituitary adrenal function in hemidecorticate rats. *Braz J Med Biol Res*. 1989; 22(6):779-82.
28. Lim LW, Blokland A, van Duinen M, Visser-Vandewalle V, Tan S, Vlaming R, et al. Increased plasmacorticotestosterone levels after periaqueductal gray stimulation-induced escape reaction or panic attacks in rats. *Behav Brain Res*. 2011; 218(2):301-7.
29. Macedo JA, Hesse J, Turner JD, Meyer J, Hellhammer DH, Muller CP. Glucocorticoid sensitivity in fibromyalgia patients: decreased expression of corticosteroid receptors and glucocorticoid-induced leucine zipper. *Psychoneuroendocrinology*. 2008;33(6):799-809.
30. Jones KD, Deodhar P, Lorentzen A, Bennett RM, Deodhar AA. Growth hormone perturbations in fibromyalgia: a review. *Semin Arthritis Rheum*. 2007; 36(6):357-79.
31. Denuelle M, Fabre N, Payoux P, Chollet F, Geraud G. Hypothalamic activation in spontaneous migraine attacks. *Headache*. 2007;47(10):1418-26.
32. Peres MFP, Sanchez del Rio M, Seabra ML, Tufik S, Abucham J, Cipolla-Neto J. Hypothalamic involvement in chronic migraine. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2001;71(6): 747-51.
33. Valença MM, Andrade-Valença LP, da Silva Farias WF, Dodick DW. Hemispheric secondary to an ipsilateral brainstem lesion. *Headache*. 2007;47(3):438-41.
34. Giffin NJ, Ruggiero L, Lipton RB, Silberstein SD, Tvedskov JF, Olesen J. Premonitory symptoms in migraine: an electronic diary study. *Neurology*. 2003;60(6):935-40.
35. Kelman L. The premonitory symptoms (prodrome): a tertiary care study of 893 migraineurs. *Headache*. 2004;44(9):865-72.
36. Vaeroy H, Helle R, Førre O, Kåss E, Terenius L. Cerebrospinal fluid levels of beta-endorphin in patients with fibromyalgia (fibrositis syndrome). *J Rheumatol*. 1988; 15(12):1804-06.
37. Wood PB. Variations in brain gray matter associated with chronic pain. *Curr Rheumatol Rep*. 2010;12(6):462-9.
38. Arnold LM. The pathophysiology, diagnosis, and treatment of fibromyalgia. *Psychiatr Clin North Am*. 2010; 33(2):375-408.
39. Cuadrado ML, Young WB, Fernández-de-las-Peñas C, Arias JA, Pareja JA. Migrainous corpalgia: body pain and allodynia associated with migraine attacks. *Cephalgia*. 2008;28(1): 87-91.
40. Papageorgiou AC, Silman AJ, Macfarlane GJ. Chronic widespread pain in the population: a seven year follow up study. *Ann Rheum Dis*. 2002;61(12):1071-74.
41. Nielsen LA, Henriksson KG. Pathophysiological mechanisms in chronic musculoskeletal pain (fibromyalgia): the role of central and peripheral sensitization and pain disinhibition. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2007;21(3):465-80.
42. Sarchielli P, Mancini ML, Floridi A, Copolla F, Rossi C, Nardi K, et al. Increased levels of neurotrophins are not specific for chronic migraine: evidence from primary fibromyalgia syndrome. *J Pain*. 2007; 8(9):737-45.
43. Obermann M, Gizewski ER, Limmroth V, Diener HC, Katsarava Z. Symptomatic migraine and pontine vascular malformation: evidence for a key role of the brainstem in the pathophysiology of chronic migraine. *Cephalgia*. 2006; 26(6):763-66.
44. Ifergane G, Shelef I, Buskila D. Migraine and fibromyalgia developing after a pontine haemorrhage. *Cephalgia*. 2007; 27(2):191.
45. Heffez DS, Ross RE, Shadde-Zeldon Y, Kostas K, Morrissey M, Elias DA, et al. Treatment of cervical myelopathy in patients with fibromyalgia syndrome: outcomes and implications. *Eur Spine J*. 2007;16(9):1423-33.
46. Dodick D, Silberstein S. Central sensitization theory of migraine: clinical implications. *Headache*. 2006;46(Suppl):S182-S191.
47. Valença MM, Medeiros FL, Martins HA, Massaud RM, Peres MF. Neuroendocrine dysfunction in fibromyalgia and migraine. *Curr Pain Headache Rep*. 2009;13(5):358-64.

Submetido: 5 maio 2011

Aceito: 29 maio 2011

Correspondence

**Marcelo M. Valença, MD, PhD**

Unidade Funcional de Neurologia e Neurocirurgia,  
Departamento de Neuropsiquiatria, UFPE, Cidade Universitária,  
50670-420 – Recife, PE, Brazil