**FIBROMIALGIA E ESTRESSE INFECCIOSO: POTENCIAIS CORRELAÇÕES ENTRE A SÍNDROME DE FIBROMIALGIA E INFECÇÕES VIRAIS CRÔNICAS**

Maria Raquel Silva ¹

Pós-Graduada em Medicina Veterinária Legal, FACUMINAS, Coronel Fabriciano-MG, [quelluzz69@gmail.com](mailto:quelluzz69@gmail.com)

Patrick Sanglard da Silva ²

Graduado em Medicina, Universidade José do Rosário Vellano-UNIFENAS, Belo horizonte-MG, [patricksanglard21@gmail.com](mailto:patricksanglard21@gmail.com)

Shirley Thaynáh Figueirêdo de Paiva Rodrigues ³

Graduanda em Medicina, Universidade Brasil - UB , Fernandópolis - São Paulo – SP, [stfiparro@hotmail.com](mailto:stfiparro@hotmail.com)

Renata Isabel Zimmermann 4

Pós- Graduada em Acupuntura, FACUMINAS, Coronel Fabriciano-MG, [renata.zimmermann@gmail.com](mailto:renata.zimmermann@gmail.com)

Cristiane Lira Santana 5

Graduanda em Farmácia, Instituto de Educação Superior de Brasília – IESB- Brasília-DF, [cristtiannylira@gmail.com](mailto:cristtiannylira@gmail.com)

Jéssica Costa de Oliveira 6

Doutora em Bioquímica e Biologia Molecular, Universidade do Estado do Rio Grande do Norte- RN, [jessicaoliveira480@educar.rn.gov.br](mailto:jessicaoliveira480@educar.rn.gov.br)

Elias Matheus da Silva Bezerra 7

Graduando em Enfermagem, Universidade Paulista- UNIP, Campina 7 Grande-PB, [eliasmatheus226@gmail.com](mailto:eliasmatheus226@gmail.com)

Tamara Caroline Pereira Viana 8

Graduanda em Medicina, Centro Universitário De Valença –UNIFAA, Rio de Janeiro-RJ, [flaviasanches1000@gmail.com](mailto:flaviasanches1000@gmail.com)

Flávia Carla Pereira Sanches 9

Graduanda em Medicina, Universidade Presidente Antônio Carlos – UNIPAC- [flaviasanches1000@gmail.com](mailto:flaviasanches1000@gmail.com)

Vicente Mascarenhas Sanches Júnior 10

Orientador e Mestrando profissional em Ciências da Saúde, Universidade de Vassouras, Rio de Janeiro-RJ, [Vicente10000@gmail.com](mailto:Vicente10000@gmail.com)

**RESUMO: Introdução:** As infeções virais crónicas emergem como um possível determinante no estudo da etiopatogenia da fibromialgia. As razões para tal interesse derivam do fato de partilharem manifestações clínicas comuns, sobretudo aquelas relacionadas com dor musculoesquelética generalizada e fadiga. **Resultados e Discussão:** Apesar das discrepâncias nos resultados das investigações, a atenção para esta área aumenta à medida que novas investigações conseguem reproduzir os achados dos seus predecessores, como evidenciado na possível ligação entre fibromialgia e infeção crónica pelo vírus C da hepatite. **Metodologia:** Com o intuito de fornecer uma análise abrangente desses estudos, os autores compilaram diversos artigos provenientes da literatura indexada, recorrendo buscador BVS chegando a base de dados das plataformas de periódicos da Medline/ PUBMED, Lilacs e Scielo, como fontes de dados. Foram utilizados os seguintes Descritores: “*Doença Crônica”,* ***“****Virose” e “Infecção”* nas bases de dados das plataformas de pesquisa idôneas, abordando os estudos que elucidaram a ocorrência, ou não, de uma associação entre a fibromialgia e infecções viróticas crônicas. **Considerações Finais:** As infeções virais crónicas são consideradas contribuintes potenciais para a fibromialgia (FM), embora investigações não estabeleçam uma associação inequívoca. As premissas incluem manifestações clínicas comuns, estudos em modelos animais sugerindo bases fisiopatológicas e observações de prevalência. Resultados são, geralmente, imprecisos, exceto pela associação provável entre FM e infeção pelo vírus da hepatite C (VCH). A pesquisa, apesar de inconsistências, destaca premissas plausíveis e incentiva estudos etiológicos. Questões metodológicas devem ser mais detalhadamente discutidas, e métodos de detecção aguardam avanços na virologia. Estudos epidemiológicos refinados e avanços nos métodos diagnósticos prometem resultados mais conclusivos sobre a associação entre infeções virais crónicas e FM.

**Palavras-Chave:** doença crônica,virose, infecção.

**Área Temática:** Terapias, Diagnósticos e Medicamentos

**E-mail do autor principal:** [quelluzz69@gmail.com](mailto:quelluzz69@gmail.com)

**1. INTRODUÇÃO**

A fibromialgia se configura como uma síndrome, com sintomas dolorosos de em de localização musculoesquelético crônico generalizado, associado à presença de hipersensibilidade à palpação de locais doloridos específicos, conhecidos como pontos sensíveis (Bennett, 1993).

A dor é descrita como um fenômeno subjetivo que gera forte impacto no âmbito físico, mental e social. Os distúrbios que afetam o aparelho locomotor e que estão ligados à dor musculoesquelética podem ser descritos como uma das principais causas de afastamento das atividades laborais e das atividades de vida diária que incluem a prática de atividade física e desportivas. Para a Sociedade Internacional para o Estudo da Dor (*International Association for the Sttidy of Pain* - IASP). A dor é uma experiência sensitiva e emocional desagradável associada a dano presente ou potencial, ou descrita em termos de lesão tecidual (March et al., 2014).

A dor musculoesquelética, pode se manifestar corvo dor aguda ou crônica, sendo que a dor aguda se apresenta de fortemente abrupta, tendo duração por um período inferior a 3 meses. Toda a dor crônica está associada a processos patológicos crônicos como os que se manifestam em pacientes portadores de fibromialgia e que cursam como muita dor de forma continua ocorrendo por um período de tempo superior a 3 meses (Buckley et al., 2018).

Para além da aflição e dos pontos sensíveis, frequentemente se manifestam sintomas de perturbações do sono (sono não-revigorante), fadiga e fraqueza matutina. Também se evidenciam, ainda que menos frequentemente, como parestesias, cefaleias, melancolia, ansiedade, síndrome do cólon irritável, sintomas relacionados à boca e/ou olhos ressequidos (sintomas xerostomáticos) e as características de Raynaud (Onder, 2019).

O transtorno musculoesquelético crônico é uma constatação prevalente na população em geral, podendo manifestar-se de forma localizada ou disseminada (De Tomaso, 2012).

A sua gênese pode ser esclarecida por uma alteração no processamento central da dor a nível espinhal. As bases fisiopatológicas para a manifestação desse fenômeno estão associadas ao mecanismo de origem da dor não-nociceptiva (DNN), caracterizada como a experiência dolorosa resultante da estimulação de neurônios não relacionados à dor (não-nociceptivos) na coluna espinhal. No domínio molecular, estudos têm evidenciado o papel essencial de aminoácidos (como a glutamina) e de neuropeptídios (como a substância P) no processo de sensibilização central (Mease, 2009).

Os elevados teores de substância P identificados em indivíduos acometidos pela fibromialgia estão em conformidade com a teoria de sensibilização central na patogênese dessa síndrome. A percepção dolorosa também é controlada pelas vias inibitórias descendentes espinhais, conhecidas como tratos espinhais antinociceptivos descendentes, sendo crucial nesse contexto o papel desempenhado pela serotonina, o neurotransmissor proeminente do sistema descendente inibitório. Experimentalmente, é possível constatar níveis diminuídos de serotonina e de seu precursor, o triptofano, em estados de dor crônica. A fibromialgia emerge como uma peça integrante do amplo espectro da denominada dor musculoesquelética crônica, devendo, assim, ser considerada em suas pesquisas (Bennett, 1999; Woolf e Salter, 2000).

A dor musculoesquelética evidenciada nos indivíduos afetados pela fibromialgia está associada à diminuição do limiar de sensibilidade dolorosa, resultante de diversos estímulos aplicados nos níveis somáticos dos tecidos superficiais e profundos do corpo humano, abrangendo a pele, o tecido subcutâneo e os músculos. A rotina dos pacientes que enfrentam a fibromialgia está intrinsecamente vinculada à presença da dor musculoesquelética crônica, provocando uma considerável deterioração tanto no contexto social quanto nas atividades laborais. (Song *et al*., 2009; Scheggi, 2002).

O transtorno musculoesquelético, manifestado nos indivíduos portadores de fibromialgia, está associado à diminuição do limiar da sensibilidade dolorosa, resultante de variados estímulos aplicados em âmbito somático nos tecidos superficiais e profundos do organismo humano, englobando a epiderme, o tecido subcutâneo e as fibras musculares. A rotina dos pacientes que compartilham a convivência com a fibromialgia está conectada à presença da dor musculoesquelética crônica, ocasionando uma extensa exaustão tanto no contexto das interações sociais quanto nas atividades laborais (Gracely, 2004; Brutes *et al.,* 2020).

Na prática diária da clínica, a conexão entre infecção e inflamação (como em infecções virais e lúpus eritematoso sistêmico) é frequentemente estabelecida em relação à dor. Experimentos com animais buscam desvendar possíveis mecanismos responsáveis pela sensibilização do sistema nervoso central e pela origem da dor musculoesquelética, conforme previamente delineado, em tais contextos (Häuser et al., 2015).

Embora as doenças virais em humanos tenham sido reconhecidas desde tempos remotos e novas ainda continuem a ser descobertas nos dias atuais, somente nos primeiros anos do século XX é que as primeiras viroses começaram a ser identificadas. As descobertas progrediram ao longo de todo o século, culminando na determinação, em nível atômico de resolução, da estrutura dos componentes das partículas virais, assim como na sequência completa do genoma de muitos vírus. A compreensão dos intrincados mecanismos de interação entre a partícula viral e as células-alvo de hospedeiros vivos para a indução de doença permanece como um dos desafios primordiais da virologia contemporânea (Staud, 2006).

As viroses têm sido associadas à patogênese de várias desordens reumáticas inflamatórias e autoimunes (Cassisi, 2014). Além disso, observa-se um crescente interesse na investigação das viroses como possíveis determinantes da fibromialgia, especialmente no que se refere às conexões identificadas entre a infecção crônica pelo vírus C da hepatite e a fibromialgia (Lovy, 1996).

Dentre os mecanismos propostos para o envolvimento das viroses na etiopatogênese de doenças reumáticas, destacam-se: a) efeito tóxico direto na célula-alvo; b) alterações da membrana celular dependentes da presença do vírus; c) formação de complexos imunes; d) mimetismo molecular; e) formação de superantígenos; f) modificação da resposta imune (Whoe et al., 2019).

**2. METODOLOGIA**

O presente trabalho foi confeccionado por meio de revisão da literatura do tipo exploratória- qualitativa, com trabalhos publicados nos últimos 20 anos. A pesquisa iniciou de janeiro a dezembro de 2022. Os trabalhos foram selecionados através de busca na BVS, com os seguintes Descritores: “*Doença Crônica”,* ***“****Viroses” e “Infecção*”, nas bases de dados das plataformas Medline/PUBMED, Lilacs e Scielo, abordando os estudos que elucidaram a ocorrência, ou não, de uma associação entre a fibromialgia e infecções viróticas crônicas. Após a seleção de 340 trabalhos, sendo catalogados 145, que foram escolhidos, e com as etapas de inclusão e exclusão, por meio de tradução da língua inglesa e em espanhol, além de periódicos na língua pátria. Após leitura dos títulos e resumos, avaliaram sua elegibilidade para inclusão na revisão, com filtragem final, constaram 51 fontes sobre o tema que compôs a pesquisa final.

**3. RESULTADOS E DISCUSÕES**

Em várias compilações analisadas, será abordada a síndrome da fadiga crônica, uma entidade clínica correlacionada à Fibromialgia (FM), em virtude de que, na maioria substancial dos casos, os pacientes diagnosticados com essa síndrome também preenchem os critérios diagnósticos para a FM. A síndrome da fadiga crônica se caracteriza pelo surgimento abrupto de astenia após um evento indicativo de um processo infeccioso, acompanhado por dor musculoesquelética persistente, distúrbios do sono (sono não restaurador), bem como sintomas depressivos e/ou ansiosos. Dentre os termos sinônimos historicamente empregados para denominá-la, incluem-se: febre baixa, neurastenia, infecção crônica pelo Epstein-Barr (EB), entre outros (Dahan, 2015).

Entretanto, os estudos dedicados exclusivamente à síndrome da fadiga crônica foram, no melhor dos casos, apenas mencionados, devido à sua relevância nas discussões sobre a associação com a FM, razão pela qual esse termo não foi adotado como palavra-chave na pesquisa. O vírus Epstein-Barr (EB), pertencente à família Herpesviridae, apresenta um núcleo composto por DNA e uma cápsula de simetria icosaédrica formada por 162 capsômeros (Whoe e Hannah, 2019).

O EB infecta seletivamente as células B e provoca infecções classificadas como produtivas, quando há disseminação de formas infecciosas pelas células afetadas, e não-produtivas, quando o genoma viral permanece latente, integrado ao DNA da célula hospedeira.

Consequentemente, o EB pode ocasionar desde infecções agudas, como a mononucleose infecciosa, até quadros crônicos, como a infecção crônica pelo vírus EB ou "mononucleose crônica", além de neoplasias, como o linfoma de Burkitt e o carcinoma nasofaríngeo (Glaser et al., 2019).

A infecção crônica pelo EB se manifesta com evidências sorológicas de infecção latente recorrente e, clinicamente, se apresenta com astenia, mialgias, artralgias, cefaleias recorrentes e distúrbios do sono, características semelhantes às observadas na fibromialgia. Além disso, inclui sintomas como dor de garganta, adenopatia, febre baixa, tosse crônica e histórico de alergias (Wolf, 1997).

Berg et al. (1993) investigaram indivíduos diagnosticados com fibromialgia que apresentavam sintomas similares à infecção crônica pelo vírus Epstein-Barr (EB), como antecedentes alérgicos, afecções na garganta, tosse persistente, aumento de gânglios linfáticos e febre baixa recorrente. Ao serem comparados a controles saudáveis e "não-saudáveis" (representados por pacientes com pelo menos uma condição crônica, excluindo doenças reumáticas sistêmicas, insuficiência cardíaca ou renal), ajustados por gênero e idade, esses indivíduos não demonstraram diferenças significativas em relação aos níveis de anticorpos anti-VCA (antígeno viral capsídeo) IgM e IgG (indicativos de infecção crônica), anti-EA (antígeno precoce) IgG (indicativo de infecção prévia) e anti-EBNA (antígeno nuclear Epstein-Barr, presente em portadores saudáveis) (Okano e Gross, 2000). Não foram observadas disparidades estatísticas nos níveis de anticorpos anti-VCA e anti-EBNA entre 14 indivíduos com a síndrome da fadiga crônica e 12 participantes saudáveis (Segman e Salev, 2003). No território brasileiro, investigaram a presença do anticorpo anti-VCA IgG em 88 pacientes com fibromialgia, comparando-os com 52 indivíduos controle de natureza reumatológica. Títulos iguais ou superiores a 1/640 foram constatados em 44 dos pacientes com fibromialgia, enquanto em apenas 13 dos controles reumatológicos, sugerindo uma potencial associação entre a infecção crônica pelo vírus Epstein-Barr e a síndrome de fibromialgia (Loureiro et al., 2002).

O único representante da família *Parvoviridae* com a aptidão de infectar o ser humano, o parvovírus B19 é o vírus de menor porte contendo material genético de fita simples, apresentando um capsídeo icosaédrico desprovido de envoltório. Descoberto de maneira fortuita por Cossart et al. (1975) durante uma investigação sobre o antígeno de superfície da hepatite B em doadores de sangue assintomáticos, esse vírus foi batizado com essa designação em virtude do número da bolsa de sangue em que foi inicialmente identificado (Branco et al., 1994). Demonstrando uma afinidade especial por células precursoras de eritrócitos, e outras células do sistema hematológico, tais como neutrófilos e plaquetas, podem ser igualmente impactadas (Berg *et al*., 1993)

Em hospedeiros com competência imunológica falha, é reconhecido como o agente etiológico do eritema infeccioso, uma das cinco doenças exantemáticas da infância, e contribui para o surgimento de uma condição articular, mais comumente observada em adultos, com evolução variada envolvendo artralgias e artrite evidente, podendo mimetizar um quadro semelhante à artrite reumatoide. A infecção persistente em hospedeiros imunocomprometidos, como em pacientes com a síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA) e indivíduos com anemia hemolítica, pode desencadear manifestações graves de supressão da medula óssea (Nash *et al*., 1989).

Leventhal *et al.* (1991) pela primeira vez na literatura, descreveram três casos de manifestação dos sintomas de fibromialgia após infecção aguda pelo parvovírus B19.

Berg et al. (1993) investigaram a presença de anticorpos anti-B 19 IgG e IgM em 26 mulheres diagnosticadas com fibromialgia, sendo que 15 delas associavam o início dos sintomas da síndrome a um quadro prévio suspeito de infecção por vírus, enquanto 11 não apresentavam histórico prodrômico relacionado. Esses resultados foram comparados com os obtidos em 26 mulheres saudáveis, atuando como controles. A técnica de reação em cadeia da polimerase (PCR) foi empregada para detectar viremia persistente (Buchwald *et al*.,1987).

Os pesquisadores não identificaram qualquer ligação entre a infecção anterior pelo parvovírus B 19 (anti-B 19 IgG) em mulheres com fibromialgia, independentemente de terem ou não um histórico suspeito de infecção. Não foi observada evidência de infecção recente (anti-B 19 IgM) em nenhuma das pacientes ou controles. Além disso, não foram encontradas provas de viremia persistente nas pacientes ou nos controles por meio da técnica de PCR.

Vários estudos relacionam a FM com infecções pelos vírus da herpes do tipo 6, Coxsackie B e parvovirus B2, que se associam também a complicações hematológicas, tais como anemia e pacientes infectados pelo vírus HIV (Frickhoffenn et al., 1990; Branco et al., 1994).

As infecções causadas pelo vírus B em adultos estão primariamente associadas a sintomas intensos como febre e linfadenopatias. As manifestações musculoesqueléticas abrangem não apenas as mialgias, que surgem durante a fase de viremia das infecções B, mas também artralgias e/ou artrite. Notavelmente nas mulheres (60% dos casos em comparação com 30% no sexo masculino), ocorre poliartrite auto-limitada nas pequenas articulações das mãos, simulando a artrite reumatoide. Isso é seguido por poliartralgias que, assim como a astenia, persistem por vários meses em alguns casos. A maior incidência de infecções sintomáticas por parvovírus no sexo feminino, semelhante ao que ocorre, por exemplo, com o vírus da rubéola, ainda não possui uma explicação definitiva. As queixas de artralgias e mialgias generalizadas, acompanhadas de astenia prolongada, podem ser indicativas de fibromialgia induzida pelo parvovírus (Naides *et al*., 1990; Branco *et al.,* 1994).

Em uma pesquisa foram examinadas 26 mulheres diagnosticadas com fibromialgia, das quais algumas relataram sintomas prodrômicos de origem viral, além de um grupo de controle composto por mulheres saudáveis, em média, 12 anos mais jovens que o grupo de pacientes. Ambos os conjuntos foram submetidos à avaliação dos anticorpos IgM e IgG anti-parvovírus B, e o DNA-B foi analisado por meio de uma reação enzimática de polimerase. No decorrer deste estudo, não foi possível evidenciar uma maior prevalência da infecção pelo parvovírus B, nem a persistência dessa infecção no mesmo vírus em pacientes com fibromialgia quando comparados aos controles (Rotbart, 1990; Buskila *et al*., 2008).

O gênero enterovírus, pertencente à família *Piconaviridae*, engloba mais de 70 sorotipos, compreendendo os rinovírus (10 variantes), os poliovírus (3 variações), os vírus *Coxsackie* (24 pertencentes ao grupo A e 6 ao grupo B) e 34 variações do vírus ECHO (*Enteric Cytophatogenic Human Orphan viruses*) (Coppieters *et al*., 2012).

Esses vírus demonstram uma preferência por células musculares e são implicados como fatores causais em diversas condições musculares, tais como a *doença de Bornholm* (caracterizada principalmente por febre e dores musculares), miocardite aguda e, em modelos murinos, polimiosite aguda (Meyer, 2003).

Konrad (2005) relatou caso de uma mulher que evoluiu para uma condição clínica em conformidade com o diagnóstico de fibromialgia (presença de dor muscular generalizada persistente e identificação de 12 pontos dolorosos), após receber tratamento para uma infecção aguda pelo Coxsackie B2 (confirmada pela presença de altos títulos de anticorpos IgM específicos para o vírus). Os sintomas iniciais desse quadro agudo envolviam febre, faringite, mialgia e poliartrite que afetava joelhos, punhos, pequenas articulações das mãos e dos pés, acompanhados por máculas eritematosas distribuídas pelo tronco, braços e coxas. Os sintomas relacionados à mialgia, sono não reparador, fadiga e rigidez matinal persistiram ao longo dos quatro anos de acompanhamento, mantendo-se associados a níveis elevados de anticorpos IgM anti-Coxsackie B2, conforme documentado no relato (Pastor Oliver *et al*., 2005).

No ano de 1996, Buchwald et al. conduziram uma análise sobre a prevalência sorológica de anticorpos anti-Coxsackie dos tipos 1 a 6 em 548 indivíduos com fadiga crônica, os quais foram subdivididos em grupos distintos conforme os critérios estabelecidos para a síndrome da fadiga crônica, fibromialgia e desordens psiquiátricas. Não foram observadas disparidades na soropositividade desses anticorpos entre os subgrupos, nem mesmo quando comparados ao grupo total e aos controles saudáveis (Keer *et al*., 2003).

Keer (2000) investigou dois conjuntos de mulheres com fibromialgia, segmentando-as de acordo com o início dos sintomas da síndrome, classificando-as em agudo (composto por 19 pacientes) e crônico (composto por 20 pacientes). Anticorpos IgM contra enteroviroses foram identificados em 50% do grupo com início agudo e em 15% do grupo crônico (p<0,04). Não há menção específica aos subtipos de enterovírus abordados no estudo.

O vírus da imunodeficiência humana (HIV) é um retrovírus pertencente ao grupo dos lentivírus, integrando-se à família *Retroviridae.* Os retrovírus constituem uma ampla família de vírus que possuem material genético em forma de RNA. Suas vantagens evolutivas incluem a considerável diversidade genética e o ciclo replicativo, que compreende uma etapa intermediária de transcrição do RNA viral em DNA linear de dupla-hélice. Esse processo culmina na integração do material genético ao genoma do hospedeiro, conferindo-lhes a habilidade de permanecer em um estado latente. A especificidade do HIV por células T CD4+ e macrófagos amplifica essas características, pois diminui as defesas do organismo infectado, comprometendo-as (Barin, 2007).

Em uma análise descritiva publicada em 1990, 26 pacientes portadores do HIV foram submetidos à avaliação quanto à presença de sintomas osteoarticulares, manifestando-se predominantemente na forma de artralgias, relatadas em 65% dos casos. As artralgias foram categorizadas como poliarticulares intermitentes (5 casos), poliarticulares persistentes (3 casos), oligoarticulares intermitentes (7 casos) e monoarticulares intermitentes (2 casos). Entre os 8 casos com envolvimento poliarticular, 5 preenchiam os critérios para fibromialgia e depressão (Loeff, 2010).

Barin (2007) realizaram uma investigação em 51 pacientes contaminados pelo HIV (49 do sexo masculino e 2 do sexo feminino), comparados a 51 controles com artrite reumatoide (11 do sexo masculino e 40 do sexo feminino) e 50 controles com artrite psoriásica (29 do sexo masculino e 21 do sexo feminino) para determinar o diagnóstico de fibromialgia (identificação de pelo menos 10 dos 14 pontos de "fibrosite" considerados). Quinze pacientes com HIV (29%) e 12 controles com artrite psoriásica (24%) atendiam aos critérios estabelecidos para fibromialgia. Entre os controles com artrite reumatoide, vinte e nove pacientes (57%) foram diagnosticados como fibromiálgicos (p=0,001). Os pesquisadores não observaram associação entre idade, duração da infecção pelo HIV, estágio da doença, uso da zidovudina e fibromialgia. Além disso, os autores analisaram o nível de sensibilidade dos pontos dolorosos entre os pacientes do sexo masculino dos três grupos, não detectando diferenças significativas entre eles (Leligdowicz, 2010).

Ferreira (2001) conduziram um estudo observacional comparativo envolvendo 128 pacientes com infecção pelo HIV e 130 controles com fatores de risco semelhantes, mas soronegativos. O objetivo era analisar as manifestações hematológicas associadas à infecção pelo HIV. Os pesquisadores relataram a presença de manifestações reumatológicas em 85 dos 128 pacientes contaminados (66%) e em apenas 6 indivíduos dos 130 controles (4%) (p<0,0001). A fibromialgia foi diagnosticada em 5% dos pacientes HIV positivos.

Estudos conduzidos no Brasil analisaram as expressões osteoarticulares vinculadas ao vírus da Síndrome de Imunodeficiência Adquirida em conjuntos limitados de pacientes, desprovidos de elementos de controle para fins de comparação. As expressões relativas às artralgias e mialgias foram frequentemente notificadas, porém nenhum trabalho fez referência ao diagnóstico de fibromialgia (Neeck e Crofford, 2000).

O vírus C da hepatite (VCH) é um vírus esférico de RNA envolto por um invólucro, cuja estrutura, organização genômica e ciclo de replicação assemelham-se a outros membros pertencentes à família *Flaviviridae*, mas são suficientemente distintos para serem classificados em um novo gênero, o hepacivírus (Leligdowicz, 2010).

A multiplicação do vírus ocorre nos hepatócitos, contudo, existem indícios de um tropismo por células B, células T e monócitos circulantes, sobretudo em indivíduos portadores de infecção crônica (Junior, 2000).

Dentre as manifestações extrassistêmicas da infecção crônica, destacam-se a crioglobulinemia mista essencial, a glomerulonefrite membranoproliferativa e a porfiria cutânea tardia. Em menor grau, a infecção pelo VCH tem sido relacionada a úlceras corneanas de *Mooren*, à síndrome de *Sjögren*, ao líquen plano e à fibrose pulmonar idiopática. Anticorpos antitireóideos, tireoidite de Hashimoto e hipotireoidismo têm sido relacionados à infecção crônica pelo VCH em mulheres (Shepard *et al*., 2005).

Wener *et al.* (1996) enfatizam a ampla gama de manifestações reumatológicas relacionadas à infecção crônica pelo VCH, como parte do espectro da síndrome de crioglobulinemia mista essencial, tanto em sua forma completa quanto incompleta, bem como manifestações independentes dessa síndrome.

Concluem que pacientes com diversos diagnósticos diferentes poderiam ser portadores de uma infecção crônica concomitante pelo vírus, e que reumatologistas deveriam, a partir de então, adicionar à sua rotina de diagnóstico diferencial a avaliação do VCH, especialmente nos casos de artrite crônica inflamatória (Alter, 2002).

Lovy *et al.* (1996) descrevem as manifestações reumatológicas em 19 pacientes infectados com o VCH, destacando que 15 deles preenchiam os critérios para a artrite reumatoide. A fibromialgia foi diagnosticada em 6 desses pacientes.

Olivieri *et al.* (2003) efetuaram uma meticulosa análise acerca da correlação entre fibromialgia (FM) e a persistente infecção pelo vírus da hepatite C (VCH). Tal investigação abrangeu um contingente de 112 pacientes acometidos pela fibromialgia, confrontados com um grupo controle portador do diagnóstico de artrite reumatoide. O escopo da pesquisa compreendeu a verificação da presença de infecção pelo VCH, associada à avaliação de 58 pacientes infestados por este vírus em comparação com um grupo controle constituído por pacientes provenientes da esfera clínica cirúrgica.

A utilização da técnica ELISA para a determinação da presença da infecção pelo VCH revelou-se em 17 pacientes pertencentes ao grupo fibromiálgico (correspondendo a 15,2%), enquanto apenas 6 pacientes com diagnóstico de artrite reumatoide (totalizando 5,3%) evidenciaram a referida infecção (p<0,05). Verificou-se que os critérios diagnósticos para fibromialgia foram integralmente preenchidos por 6 pacientes portadores da infecção crônica pelo VCH (10%), ao passo que apenas 1 paciente dentre os controles da clínica cirúrgica (constituindo 1,7%) satisfez esses critérios (p<0,05). Como epílogo, os autores consignaram que a infecção crônica pelo vírus da hepatite C deve ser invariavelmente contemplada nos casos de pacientes diagnosticados com fibromialgia (Seeff e Hoofnagle, 2003).

Buskila et al. (2008) conduziram uma análise minuciosa das manifestações reumáticas em um contingente de 90 pacientes portadores de infecção crônica pelo vírus da hepatite C (VCH). Destacaram-se como mais prevalentes os quadros de mialgia (constatada em 24%), artralgias (registradas em 9%) e artrite (observada em 4%). O diagnóstico de fibromialgia (FM) foi estabelecido em 14 pacientes, correspondendo a 16% do grupo, sendo notável que 13 destes eram do sexo feminino.

Uma comparação entre esses 90 pacientes e 128 indivíduos sadios não infectados pelo VCH, além de 32 pacientes cirróticos não afetados pelo vírus. Nos grupos controle, a fibromialgia foi diagnosticada em 1 paciente cirrótico (3%), enquanto nenhum dos indivíduos saudáveis apresentou tal condição (p<0,001). Concluíram, então, que há uma elevada incidência de fibromialgia em pacientes infectados pelo VCH, especialmente no âmbito feminino (Costa, 2003).

Por sua vez, Goulding *et al.* (2001), realizaram uma avaliação em 67 pacientes acometidos pelo VCH, explorando os diagnósticos de fibromialgia, depressão e ansiedade, em uma comparação com 25 controles saudáveis. O diagnóstico de fibromialgia foi identificado em 4 pacientes do sexo feminino infectadas pelo VCH (equivalendo a 5%), não sendo observado em nenhum dos controles. Tanto a depressão quanto a ansiedade demonstraram maior incidência no grupo dos infectados. As pacientes com fibromialgia exibiram escores significativamente elevados para depressão e ansiedade quando contrastadas com os não fibromiálgicos infectados e os controles saudáveis.

Konrad (2005) realizou uma exaustiva análise, compreendendo 1.614 pacientes afetados pelo vírus da hepatite C (VCH). Foi empreendida uma meticulosa investigação da presença de fibromialgia (FM), diagnosticada mediante a associação de astenia com artralgia ou mialgia, resultando na constatação desse quadro em 302 desses pacientes, representando 19% do total.

Em um estudo de 84 pacientes infestados pelo VCH, sendo 50 do sexo masculino e 34 do sexo feminino. A fibromialgia foi diagnosticada em 12 desses pacientes, correspondendo a 14,2%, dos quais 8 eram do sexo feminino. Nesse estudo, ressalta-se que o diagnóstico de fibromialgia foi identificado em 23% das mulheres infectadas (Glacken e Frazer, 2005).

O vírus herpético tipo 6, pertencente à família *Herpesviridae* e anteriormente designado como vírus linfotrópico humano de células B, é um microrganismo de DNA. Sua capacidade de cultura abrange diversos tipos celulares, incluindo células T, monócitos, macrófagos, megacariócitos e células embrionárias humanas. No âmbito in vivo, sua aptidão para replicação abarca um amplo espectro celular, embora, em sua maioria, as células infectadas por este vírus apresentem distintivos marcadores de superfície de células T (Kim, 2006).

Buchwald *et al.* (1992) não identificaram disparidades nos títulos de anticorpos contra o vírus herpético tipo 6 entre os pacientes portadores da síndrome da fadiga crônica e os controles. Entretanto, a replicação ativa do vírus foi demonstrada em 70% dos pacientes, contrastando com apenas 20% dos controles, insinuando, assim, uma possível associação etiológica (Crofford e Demitrack, 1996).

Hechmann *et al.* (2001) em sua pesquisa dedicada à avaliação da fibromialgia (FM) e das infecções viróticas associadas, categorizadas segundo a forma de início da FM (aguda ou insidiosa), também não identificaram discrepâncias nos títulos de anticorpos contra o vírus herpético tipo 6, o vírus da rubéola e o citomegalovírus entre os pacientes fibromiálgicos, considerando a natureza de início da síndrome, nem entre estes e os saudáveis controles (Goulding, 2001).

Avaliaram também a presença do vírus borna em 18 pacientes fibromiálgicos com instalação aguda da síndrome, associada a um episódio prévio indicativo de infecção. A pesquisa da presença do vírus, realizada por meio de PCR no soro e no líquido cérebro-espinhal, não resultou em detecção em nenhum dos pacientes ( Hechmann *et al.,* 2001).

O vírus borna, vinculado ao gênero vesiculoviroses da família *Rhabdoviridae* e de RNA, ocasiona infecção no sistema nervoso central de aves e primatas. Sua relação com distúrbios psiquiátricos em humanos e sua associação com a síndrome da fadiga crônica em pacientes japoneses têm sido sugeridas (Helfesntein e Feldman, 2006).

**4. CONSIDERAÇÕES FINAIS**

As infecções viróticas crônicas têm sido constantemente implicadas como potenciais contribuintes etiopatogênicos para a fibromialgia (FM), embora os numerosos estudos conduzidos nesse domínio até agora tenham falhado em estabelecer uma associação etiológica incontestável.

Diversas premissas fundamentam esse interesse persistente: a) a compartilhada presença de manifestações clínicas comuns entre os pacientes fibromiálgicos, destacando-se especialmente a fadiga e a dor musculoesquelética, e aqueles com infecções viróticas; b) as investigações em modelos animais, que indicaram possíveis bases fisiopatológicas para a sensibilização do sistema nervoso central decorrente da exposição a toxinas exógenas, especialmente na presença de infecções viróticas; c) os estudos observacionais descritivos, que examinaram a prevalência da FM em condições infecciosas específicas e, inversamente, a soroprevalência de algumas infecções viróticas crônicas em pacientes fibromiálgicos; e d) os estudos analíticos que, ocasionalmente, apresentam resultados sugerindo a veracidade dessas associações.

Apesar do interesse substancial nessas pesquisas, os resultados dos estudos analíticos são, em sua maioria, inconclusivos e frequentemente não corroborados por pesquisas subsequentes. Uma rara exceção, destacada neste contexto, é a possível relação entre a FM e a infecção pelo vírus da hepatite C (VCH), a qual tem sido continuamente confirmada em estudos recentes.

Apesar da inconsistência nos resultados, é imperativo destacar as premissas plausíveis dessas associações, e promover a realização de estudos investigativos sobre associações etiológicas. No entanto, é essencial discutir mais aprofundadamente as questões metodológicas.

Alguns dos estudos compilados apresentam vieses significativos que comprometem sua avaliação. Embora não seja o objetivo deste artigo fazer referências específicas nem realizar uma análise crítica detalhada dos trabalhos compilados, é incontestável a necessidade de um refinamento mais acentuado do embasamento epidemiológico para abordar essa questão.

Ademais, os métodos disponíveis para a detecção de infecções viróticas crônicas aguardam avanços contínuos na virologia moderna, visando a cada vez maior precisão dos métodos diagnósticos. Estudos epidemiológicos mais refinados, com métodos cada vez mais sensíveis e específicos, juntamente com uma compreensão crescente dos mecanismos biológicos envolvidos no processo de adoecimento, têm o potencial de fornecer resultados mais conclusivos e definitivos sobre essa complexa questão.

**REFERÊNCIAS**

ALTER, M.J. Prevention of spread of hepatitis C. **Hepatology**, v. 36, n. 5B, p. 93-98, 2002.

BARIN, F., et al. Prevalence of HIV-2 and HIV-1 group O infections among new HIV diagnoses in France, **Aids**, v. 21, n. 17, p. 2351-2353, 2007.

BENETT, R.M. Emerging concepts in the neurobiology of chronic pain: evidence of abnormal sensory processing in fibromyalgia. **Mayo Clin Proc**, n. 74, v. 3, p. 85-98, 1999.

BERG, A. M.; NAIDES, S. J.; SIMMS, R. W. Established fibromyalgia syndrome and parvovirus B19 infection. **The Journal of rheumatology**, v. 20, n. 11, p. 1941-1943, 1993.

BERBER, J.S.S.; KUPEK, E.; BERBER, S.C. Prevalência de depressão e sua relação com a qualidade de vida em pacientes com Síndrome da Fibromialgia. **Rev Bras Reumatol.** v.45, n.2, p.47-54, 2005.

BRANCO, J.C.; TAVARES, V.; ABREU, I., e HUMBEL, R.L. Infecção viral e fibromialgia. **Acta Médica Portuguesa**, n.6, v.7, p.337–41, 1994.

BUCKLEY, D. A.; JENNINGS, E.; M.; BURKE, N. N.; ROCHE, M.; MC INERNEY, V.; WREN, J. D., et al. O desenvolvimento de biomarcadores translacionais como ferramenta para aprimorar a compreensão, diagnóstico e tratamento da dor neuropática crônica. **Mol Neurobiol**, v. 55, n. 3, p. 2420-2430, 2015.

BUSKILA, D.; ATZENI, F., e SARZI-PUTTINI, P. Etiology of fibromyalgia: the possible role of infection and vaccination. ***Autoimmunity reviews*,** n.1, v.8, p. 41–43, 2008.

CASSISI, G.; SARZI-PUTTINI, P.; CASALE, R.; CAZZOLA, M.; BOCCASSINI, L., ATZENI, F., e STISI, S. Dor na fibromialgia e condições relacionadas. **Reumatismo**, n.1, v. *66*, p. 72–86, 2014.

COPPIETERS, K.T.; WIBERD, A., e VON HERRATH, M.G. Infecções virais e mimetismo molecular no diabetes tipo 1. **APMIS**, n.10, v.120, p.941–949, 2012.

COSTA, S.R.M.R. Fibromialgia: aspectos etiopatogênicos e o papel do vírus da hepatite C. **Rev Cl Med biolo**, n.2, v. 2, p. 240-250, 2003.

CROFFORD, L.J.; DEMITRACK, M.A. Evidence that abnormalities of central neuro-hormonal systems are key to understanding fibromyalgia and chronic fatic syndrome, **Rheum. Dis. Clin.** North Am., Philadelphia, n.2, v. 22, p. 267-284, 1996.

DAHAN, H. Specific and number of comorbidities are associated with increased levels of temporomandibular pain intensity and duration. **The journal of headache and pain**, v. 16, n. 1, p. 1-10, 2015.

DE TOMMASO. Prevalence, clinical features and potential therapies for fibromyalgia in primary headaches. **Expert review of neurotherapeutics**, n.3, v.*12*, p.287–296, 2012.

FELDMAN, C. **Mononucleose infeciosa.** In: Veronesi, R. Doenças infeciosas e parasitárias, 7. ed. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, p. 99-194, 1982.

FRICKHOFFENN, A. B.; KOWITZ, J. L.; SAFFORD, Metai. Persistent B19 Parvovirus Infection in Patients Infected with Human Immunodeficiency Virus type 1 (HIV-1): A Treatable Cause of Anemia in AIDS. **Ann Intern Med**, n.113, n. 12, v.113, p. 926-933 1990.

FERREIRA, G.A. Manifestações reumáticas na síndrome da imunodeficiência adquirida. In: Moreira, C.; CARVALHO, M.A.P. Reumatologia Diagnótico e Tratamento, 2ed., Rio de Janeiro, MEDSI, p. 87-673, 2001.

GLASER, R.; PADGETT, D.; LITSKY, M.L.; BAIOCHI, R.A.; YANG, E.V, et al. Stress-associated changes in the steady-state expression of latent Epstein Barr virus: implication for chronic fatigue syndrome and cancer. **Brain Behav Immun** n.2, v.19, p. 91-103, 2005.

GLACKEN, M.; FRAZER, K. Fatigue in hepatitis C: a literature review, **Gastrointestinal Nursing**, n.4, v.4, p.31, 2005.

GOULDING, C. Prevalence of fibromyalgia, anxiety and depression in chronic hepatitis C virus infection: relationship to RT-PCR status and mode of acquisition. **Eur.J. Gastroenterol. Hepatol.**, Melbourne, v.13, n.5, p.507-511, 2001.

GRACELY, R.H.; GEISSER, M.E.; GIESECKE, T.; GRANT, M.A.B.; PETZKE, F.; WILLIAMS, D.A.; CLAUW, D.J. Pain catastrophizing and neural responses to pain among persons with fibromyalgia, **Brain**, v. 127, p. 835-843, 2004.

HÄUSER, W.; ABLIN, J.; FITZCHARLES, M.A.; et al. Fibromialgia. **Nature Rev Disease primers**, v. 1, n. 1, p 1-16, 2015.

HELFESTAIN, M.; FELDMAN, D. Síndrome da fibromialgia: características clínicas e associações com outras síndromes disfuncionais. **Rev Bras Reumatol**, n.46, v. 45, p.64-70, p.16-23, 2006.

ILARIA, R.L.; KOMAROFF, A.L.; FAGIOLI, L.R.; MOLONEY, W.C.; TRUE, C.A.; NAIDES, S.J.Absence os parvovirus B19 infection in chronic fatigue syndrome. **Arthritis Rheum**, n. 38, v.6, p. 38-41, 1995.

JÚNIOR, D.M.; ARAÚJO, J.A.P..; CATELAN, T. T.T.; SOUZA, A.W.S.S.; CRUVINEL, W.M.; ANDRADE, L.E.C., et al. Sistema Imunitário parte II: fundamentos da resposta imunológica mediada por linfócitos T e B. **Rev Bras Reumat,** n.5, v. 50, p.80-552, 2010.

KERR, J. R. Patogênese do parvovírus humano B19 em doenças reumáticas. **Anais das doenças reumáticas**, v. 59, n. 9, p. 672-683, 2000.

KIM, B.; KAISTHA, S.D.; ROUSE, B.T. Virus e autoimunidade. **Autoimunidade**, n.3, v.39, p. 71-77, 2006.

KONRAD, L.M. Efeito agudo do exercício físico sobre a qualidade de vida de mulheres com síndrome da fibromialgia. Florianópolis, Universidade Federal de Santa Catarina, Dissertação de mestrado, 2005.

LEVENTHAL, Lawrence J.; NAIDES, Stanley J.; FREUNDLICH, Bruce. Fibromyalgia and parvovirus infection. **Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology**, v. 34, n. 10, p. 1319-1324, 1991.

LOUREIRO, M.; [BELLOTO, E.;](https://pesquisa.bvsalud.org/portal/?lang=pt&q=au:%22Belloto,%20Eduardo%22)  [CHRISTMANN, R. M](https://pesquisa.bvsalud.org/portal/?lang=pt&q=au:%22Christmann,%20R.%20M%22).; CORBELLINI, [M. S.;](https://pesquisa.bvsalud.org/portal/?lang=pt&q=au:%22Corbellini,%20Melissa%22) [SCHAFRANSKI, M. D](https://pesquisa.bvsalud.org/portal/?lang=pt&q=au:%22Schafranski,%20Marcelo%20D%22).; [PEDROSO, M. L](https://pesquisa.bvsalud.org/portal/?lang=pt&q=au:%22Pedroso,%20M.%20L%22).; [MUZZILLO, D.](https://pesquisa.bvsalud.org/portal/?lang=pt&q=au:%22Muzzillo,%20Dominique%22); [PAIVA, E. S](https://pesquisa.bvsalud.org/portal/?lang=pt&q=au:%22Paiva,%20Eduardo%20S%22). Prevalência de fibromialgia em pacientes infectados com o vírus da hepatite C / Prevalence of fibromyalgia in patients infected by the hepatitis C vírus. [**Rev. bras. reumatol**](http://portal.revistas.bvs.br/transf.php?xsl=xsl/titles.xsl&xml=http://catserver.bireme.br/cgi-bin/wxis1660.exe/?IsisScript=../cgi-bin/catrevistas/catrevistas.xis|database_name=TITLES|list_type=title|cat_name=ALL|from=1|count=50&lang=pt&comefrom=home&home=false&task=show_magazines&request_made_adv_search=false&lang=pt&show_adv_search=false&help_file=/help_pt.htm&connector=ET&search_exp=Rev.%20bras.%20reumatol); n.1, v.42, p. 37-41, 2002.

LOVY, M.R.; STARKEBAUM, G.; UBEROI, S. Hepatitis C infection presenting with rheumatic manifestations: a mimic os rheumatoid arthitis, **J Rheumatol,** n23, v. 83, p.979, 1996.

MARCH, L.; SMITH, E.U.; HOY, D.G.; CROSS, M.J.; SANCHES-RIERA, L.; BLYTH, F., et al. Ônus da incapacidade devido a distúrbios musculoesqueléticos (DME). **Best Pract Res Clin Rheumatol**, v. 25, p. 353-66, 2014

MEASE, P.; ARNOLD, L.M.; CHOY, E.H.; CLAUW, D.J.; CROFFORD, L.; GLASS, J.M. et al. For the OMERACT Fibromyalgia, working Group. Fibromialgia Syndrome module at OMERACT 9: domain construct. **Journal Rheumatolgyn.**1, n. 36, v. 23, p.18-29, 2009.

MEYER, O. Parvovírus B19 e doenças autoimunes. **Coluna Óssea Articular**, v. 70, n. 1, pág. 6-11, 2003.

NAIDES, S.J.; SCHAROSCH, L.L.; FOTO, F., e HOWARDS, E.J. Rheumatologic manifestations of human parvovirus B19 infection in adults. Initial two-year clinical experience. **Arthritis and rheumatism**, n.9, v. 33, p.1297-1309, 1990.

NASH, P.; CHARD, M.; HAZLEMAN, B. Chronic coxsackie B infection mimicking primary fibromyalgia. **The Journal of rheumatology**, v. 16, n. 11, p. 1506-1508, 1989.

NEECK, G.; CROFFORD, L. J. Neuroendocrine perturbations in fibromyalgia and chronic fatigue syndrome. **Rheum. Dis. Clin.** North Am., Philadelphia, v.26, n.4, p.989-1002, 2000.

# OKANO, M.; GROSS, T.G. Uma revisão da infecção pelo vírus Epstein-Barr em pacientes com distúrbios de imunodeficiência, Rev Med de Minas Gerais, n.6, v. 319, p.392-396, 2000.

OLIVIERI, I.; PALAZZI, C.; PADULA, A. Hepatitis C virus and arthritis. **Rheum. Dis. Clin. North Am.**, Philadelphia, v.29, n.1, p.111, 2003.

ONDER, H.; HAMANCI, M.; ALAPUA, M., e ULUSOY, E. K. Comorbid fibromyalgia in migraine patients: clinical significance and impact on daily life. **Neurological research,** n. 10, v. 41, p.909–915, 2019.

PASTOR, O.J.F.; BELENGUER, P.R.; MONTES, J. Fibromialgia. En: Ramos Casal M, et al. **Enfermedades sistémicas y reumatológicas**. Barcelona: Ed. Masson, 2005. p. 531-560, 2005.

ROTBART, H.A. Human parvovirus infections. **Annual review of medicine,** v. 41, p.25–34, 1990.

SCHEGGI, S.; LEGGIO, B.; MASI, F.; GRAPPI, S.; GAMBARANA, C.; NANNI, G.; RAUGGI, R.; DE MONTIS, M. G. Selective modifications in the nucleus accumbens of dopamine synaptic transmission in rats exposed to chronic stress, n.4, v. 38**, Journal of Neurochemistry**, p.895-903, 2002.

SEGMAN, R.H.; SHALEV, A.Y. Genética do Transtorno de Estresse Pós-Traumático*.***Espectros do SNC**, n.8*,* v.9, p.693–698, 2003.

SHEPARD, Colin W.; FINELLI, Lyn; ALTER, Miriam J. Epidemiologia global da infecção pelo vírus da hepatite C. **The Lancet doenças infecciosas**, v. 5, n. 9, pág. 558-567, 2005.

SMATTI, M.K.; CIPRIANO, F.S.; NASRALLAH, G.H.; THANI, A.A.; ALMISHAL, R.O., e YASSINE, H.M. Vírus e autoimunidade: uma revisão sobre a interação potencial e mecanismos moleculares. **Vírus,** n. 8, v. 11, p.750-762, 2019.

SONG, G. H., VENKATRAMAN, V.; HO, K.Y.; CHEE, W.L.; YEHON, K.G.; WILDER-SMITH, C.H Efeitos corticais de antecipação e modulação endógena da dor visceral avaliada por ressonância magnética cerebral funcional em pacientes com síndrome do intestino irritável e controles saudáveis. **Dor**, v. 126, n. 1-3, p. 79-90, 2006.

STAUD, Roland. Biology and therapy of fibromyalgia: pain in fibromyalgia syndrome. **Arthritis Research & Therapy**, v. 8, n. 3, p. 1-7, 2006.

VALERIANI, M.; DE TOMMASO, M.; RESTUCCIA, D.; et al. Redução da habituação à dor experimental em pacientes com enxaqueca: um estudo de potencial evocado por laser de CO2. **Dor**, v.105, n.1–2, p.57–64, 2003.

VAN DER LOEFF, Maarten F. Schim, KAYE, S.; BERRY, N., et al. Research Undetectable plasma viral load predicts normal survival in HIV-2-infected people in a West African village, **Retrovirology 7**, n.46, v. 7, p.018-35, 2010.

WOLF, F. The relation between tender points and fibromyalgia symptom variables: evidence that fibromyalgia is not a discrete disorder in the clinic. **Annals of the rheumatic diseases**, n.4, v. 56, p. 268–271, 1997.

WOOLF, C.J.; SALTER, N.M. Plasticidade neuronal: aumentando o ganho de dor. **Ciência**, n.5472, v. 288, p.1765-1768, 2000.

WROE, A. L.; BOWERS, H. M. Beliefs about sharing illness experiences: Development of a scale and relationship with symptoms of fibromyalgia. **British Journal of Health Psychology**, v. 24, n. 3, p. 687-703, 2019.